

**Petra Schnell-Inderst, Ruth Schwarzer, Alexander Göhler, Norma Grandi,
Kristin Grabein, Björn Stollenwerk, Volker Klauss, Jürgen Wasem, Uwe Siebert**

Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland

**Stellenwert des hochsensitiven
C-reaktiven Proteins (hs-CRP) als Marker für
Herzinfarktgefährdung**

Dr. Petra Schnell-Inderst¹

Ruth Schwarzer²

Dr. Alexander Göhler²

Dipl.-Biol. Norma Grandi²

Kristin Grabein¹

Dr. Björn Stollenwerk²

Prof. Dr. Volker Klauss³

Prof. Dr. Jürgen Wasem²

Prof. Dr. Uwe Siebert¹

¹Lehrstuhl für Medizin-Management, Universität Duisburg-Essen, Essen

²Department of Public Health, Medical Decision Making and Health Technology Assessment
UMIT - University for Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Hall i. T.

³Kardiologie, Med. Poliklinik – Innenstadt, Klinikum der Universität München

Wir bitten um Beachtung

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI (www.dimdi.de – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment (www.egms.de).

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offengelegt. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Literaturauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

Herausgeben vom

Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

Kontakt

DAHTA

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Tel: +49 221 4724-525

Fax: +49 2214724-340

E-Mail: dahta@dimdi.de

www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 81

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2009

© DIMDI, Köln 2009. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnisse	VIII
1.1	Tabellenverzeichnis	VIII
1.2	Abbildungsverzeichnis	X
1.3	Abkürzungsverzeichnis	XI
1.4	Glossar	XVI
2	Zusammenfassung.....	1
3	Abstract.....	3
4	Kurzfassung.....	4
4.1	Hintergrund	4
4.2	Fragestellung	4
4.3	Methoden	4
4.3.1	Einschlusskriterien	5
4.3.2	Literaturrecherche	5
4.3.3	Auswahl, Bewertung und Extraktion der Literatur	5
4.3.4	Informationssynthese	5
4.4	Ergebnisse	6
4.4.1	Ergebnisse der Literaturrecherche.....	6
4.4.2	Ergebnisse zur Bewertung der medizinischen Effektivität	6
4.4.3	Ergebnisse zur ökonomischen Bewertung des Einsatzes von hs-CRP	6
4.5	Diskussion.....	8
4.6	Schlussfolgerung	8
5	Summary	9
5.1	Background.....	11
5.2	Research questions	11
5.3	Methods	11
5.3.1	Inclusion criteria	11
5.3.2	Literature search	11
5.3.3	Selection, validity assessment and data abstraction	12
5.3.4	Data synthesis.....	12
5.4	Results	12
5.4.1	Results of the literature search	12
5.4.2	Results of the clinical evaluation	13
5.4.3	Results for the economic evaluation of hs-CRP	14
5.5	Discussion.....	15
5.6	Conclusion	16
6	Hauptdokument	17
6.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund.....	17
6.2	Wissenschaftlicher Hintergrund	18

6.2.1	Beschreibung der Zielerkrankung koronare Herzkrankheit (KHK)	18
6.2.1.1	Definition	18
6.2.1.2	Pathologie	18
6.2.1.2.1	Atherosklerose als Folge einer Entzündungsreaktion	19
6.2.1.2.2	Atherosklerose als Auslöser einer Entzündungsreaktion	19
6.2.1.2.3	Der vulnerable Patient	19
6.2.1.3	Klinik	20
6.2.1.3.1	Stabile Angina pectoris (AP)	20
6.2.1.3.2	Akutes Koronarsyndrom (AKS)	20
6.2.1.4	Diagnostik	22
6.2.1.5	Therapie	23
6.2.1.5.1	Sekundärprävention	23
6.2.1.5.2	Stabile Angina pectoris (AP)	26
6.2.1.5.3	Akutes Koronarsyndrom (AKS)	27
6.2.1.6	Prognose	31
6.2.1.7	Epidemiologie	31
6.2.1.8	Primärprävention	32
6.2.1.8.1	Risikoabschätzung	35
6.2.1.8.2	Marker zur Risikoprädiktion	36
6.2.2	Beschreibung der Technologie	37
6.2.2.1	Physiologische Funktion von hs-CRP	37
6.2.2.2	Aufbau und Synthese von hs-CRP	37
6.2.2.3	Einteilung von Assays zu CRP	37
6.2.2.4	Testprinzipien von hs-CRP-Assays	38
6.2.2.5	Rolle von hs-CRP in der Atherosklerose	39
6.2.2.6	hs-CRP als Risikomarker und Verwendung zum Screening	40
6.2.3	Kosten	43
6.3	Forschungsfragen	45
6.4	Methodik der medizinischen und ökonomischen Bewertung	46
6.4.1	Studienpopulation, verglichene Technologien, Zielgrößen und Studientypen	46
6.4.1.1	Studienpopulation	46
6.4.1.2	Verglichene Technologien	46
6.4.1.2.1	Test- bzw. Interventionstechnologie	46
6.4.1.2.2	Vergleichstechnologie	46
6.4.1.3	Klinische Zielgrößen	47
6.4.1.4	Effektivitätsmaße	47
6.4.1.5	Epidemiologische Studientypen	48
6.4.1.6	Gesundheitsökonomische Studientypen, Perspektive und Zeithorizont	48
6.4.2	Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Informationssynthese	49
6.4.2.1	Primärstudien	49
6.4.2.2	Sekundärpublikationen und Handsuche	49

6.4.3	Datenquellen, Selektion, Extraktion und Bewertung der Information	51
6.4.3.1	Datenquellen.....	51
6.4.3.2	Selektion	51
6.4.3.3	Datenextraktion.....	51
6.4.3.3.1	Medizinische Bewertung.....	51
6.4.3.3.2	Ökonomische Bewertung	52
6.4.4	Bewertung und Synthese der Information	53
6.4.4.1	Bewertung der Studienqualität für die medizinische Evaluation.....	53
6.4.4.2	Bewertung der Studienqualität für die ökonomische Evaluation	53
6.4.4.3	Informationssynthese für die medizinische Evaluation.....	53
6.4.4.4	Informationssynthese für die ökonomische Evaluation	54
6.4.4.4.1	Währungskonversion und Inflationsbereinigung	54
6.4.4.4.2	Zusammenfassung in Evidenztabellen.....	54
6.4.4.4.3	Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitswesen	54
6.4.5	Änderungen der Methodik im Projektverlauf.....	54
6.5	Ergebnisse der medizinischen und ökonomischen Bewertung	55
6.5.1	Ergebnisse der Literaturrecherche und der Selektion der Publikationen	55
6.5.1.1	Ergebnis der Recherche	55
6.5.1.2	Ergebnis der Erstselektion.....	55
6.5.1.3	Ergebnis der Zweitselektion.....	55
6.5.2	Beschreibung und Informationssynthese der eingeschlossenen Studien	59
6.5.2.1	Studien zur inkrementellen Prädiktion des hs-CRP für Myokardinfarkt (MI) und kardialen Tod.....	59
6.5.2.1.1	Studiencharakteristika	59
6.5.2.1.1.1	Studiendesign.....	59
6.5.2.1.1.2	Prädiktionsmodelle	73
6.5.2.1.2	Patientencharakteristika	75
6.5.2.1.3	Studienqualität	81
6.5.2.1.4	Ergebnisse.....	85
6.5.2.2	Studien zur Effektivität des hs-CRP als Screeningtest und zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse	99
6.5.2.2.1	Studiencharakteristika.....	99
6.5.2.3	Studien zur ökonomischen Bewertung	103
6.5.2.3.1	Standardisierte Berichte/Studiencharakteristika	103
6.5.2.3.2	Bewertung der Studienqualität	113
6.5.2.3.3	Qualitative Informationssynthese	119
6.5.3	Beantwortung der Forschungsfragen.....	140

6.5.3.1	Leistet der Einsatz des hs-CRP einen zusätzlichen Beitrag zu bereits etablierten Prädiktionsmodellen zur Risikoprädiktion kardialer Ereignisse bei asymptomatischen Personen?	140
6.5.3.2	Wie sind die Testgütekriterien des hs-CRP-Tests im Vergleich zu den Testgütekriterien der bisher verwendeten Risikoscores?	140
6.5.3.3	Können hohe oder niedrige hs-CRP-Testergebnisse, das aufgrund von bisher verwendeten Risikoprädiktoren prognostizierte Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse handlungsrelevant (zusätzliche Durchführung oder Unterlassung einer Präventionsmaßnahme) modifizieren?	140
6.5.3.4	Führt die Absenkung der hs-CRP-Werte oder die Veränderung der Handlungsstrategie, die durch den hs-CRP-Test eingeleitet wurde, beispielsweise durch präventive oder therapeutische Maßnahmen zur Reduktion von Myokardinfarkten (MI) und kardialen Todesfällen	140
6.5.3.5	Wirtschaftlichkeit	140
6.6	Diskussion	142
6.6.1	Methodik des HTA	142
6.6.2	Medizinische Bewertung	143
6.6.2.1	Limitationen durch die Studienqualität	143
6.6.2.2	Der zusätzliche Beitrag von hs-CRP zur Risikoprädiktion kardialer Ereignisse, adäquate Parameter zu deren Messung und die klinische Relevanz der Ergebnisse	144
6.6.2.3	Die Effektivität von hs-CRP als Screeningtest zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse	145
6.6.2.4	Ergebnisse aus anderen HTA-Berichten, systematischen Reviews und Metaanalysen	146
6.6.3	Ökonomische Bewertung	148
6.6.3.1	Limitationen der Studien	148
6.6.3.2	Die Kosten-Effektivität von hs-CRP-Screeningstrategien	149
6.6.4	Ethische Aspekte	150
6.7	Schlussfolgerung und Empfehlungen	150
7	Literaturverzeichnis	151
7.1	Zitierte Literatur	151
7.2	Liste der im Volltext bestellten Literaturstellen	156
7.3	Eingeschlossene Literatur	177
7.4	In den Modellierungen herangezogene weitere Literatur	178
8	Anhang	181
8.1	Literaturrecherche	181
8.2	Checklisten	187
8.3	Bewertete Checklisten	196
8.3.1	Prädiktionsstudien	196
8.3.2	Effektivitätsstudien	213
8.3.3	Ökonomische Studien	215
8.4	Ausgefüllte Extraktionsbögen	221
8.4.1	Prädiktionsstudien	221
8.4.2	Effektivitätsstudien	240
8.4.3	Ökonomische Studien	247
8.5	Tabellen zum methodischen Teil	285
8.6	Tabellen zum gesundheitsökonomischen Teil	286

1 Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der stabilen Angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society)	20
Tabelle 2: Klassifikation der instabilen Angina pectoris	21
Tabelle 3: Einteilung des akuten Koronarsyndroms.....	22
Tabelle 4: Einteilung der linksventrikulären Dysfunktion.....	23
Tabelle 5: Kategorien für Risikofaktoren bei der Risikomodifizierung.....	24
Tabelle 6: Ziele und Empfehlungen für Interventionen zur Sekundärprävention	25
Tabelle 7: Leitlinien zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen: Risikobewertung	32
Tabelle 8: Leitlinien zur Primärprävention der kardiovaskulären Erkrankung: Risikobewertung	33
Tabelle 9: Beispiele für Risikoabschätzungsmodelle	35
Tabelle 10: Anforderungen an Screeningverfahren anhand neuer Risikofaktoren	42
Tabelle 11: Einschlusskriterien für Primärstudien für die Informationssynthese zur medizinischen Bewertung	49
Tabelle 12: Einschlusskriterien für Primärstudien für die Informationssynthese zur ökonomischen Bewertung	50
Tabelle 13: Einschlusskriterien für Sekundärpublikationen zum Handscreening der Referenzen zur weiteren Identifizierung von relevanten Primärstudien	50
Tabelle 14: Ergebnisse der Erstselektion.....	55
Tabelle 15: Ergebnisse der Zweitselektion.....	56
Tabelle 16: Liste der eingeschlossenen Publikationen zu Primärstudien	57
Tabelle 17: Studiencharakteristika Fall-Kontrollstudien — Allgemeine Daten	60
Tabelle 18: Studiencharakteristika Kohortenstudien — Allgemeine Daten.....	61
Tabelle 19: Studiencharakteristika Fall-Kontrollstudien Ein- und Ausschlusskriterien	64
Tabelle 20: Studiencharakteristika Kohortenstudien Ein- und Ausschlusskriterien	65
Tabelle 21: Studiencharakteristika - Definition kardialer Tod/kardiovaskulärer Tod	66
Tabelle 22: Studiencharakteristika - Definition Myokardinfarkt	67
Tabelle 23: Studiencharakteristika - Definition sonstiger Zielparameter	67
Tabelle 24: Studiencharakteristika Technologie	69
Tabelle 25: Studiencharakteristika - Definition Risikofaktoren	71
Tabelle 26: Charakteristika Prädiktionsmodelle	74
Tabelle 27: Patientencharakteristika Fall-Kontrollstudien - Traditionelle Risikofaktoren	78
Tabelle 28: Patientencharakteristika Fall-Kontrollstudien, neue Risikofaktoren und zusätzliche Parameter.....	79

Tabelle 29: Patientencharakteristika Kohortenstudien - Traditionelle Risikofaktoren	79
Tabelle 30: Patientencharakteristika Kohortenstudien, neue Risikofaktoren und zusätzliche Parameter	80
Tabelle 31: Studienqualität - Studiendesign	83
Tabelle 32: Studienqualität - Modellierung	84
Tabelle 33: Effektmaße und Area under the Curve (AUC) in Risikoprädiktionsmodellen mit und ohne CRP	91
Tabelle 34: Beschreibung weiterer Gütemaße für die Modellanpassung nach Cook (2006)	96
Tabelle 35: Weitere Gütemaße in Risikoprädiktionsmodellen mit und ohne hs-CRP	97
Tabelle 36: Der individuelle Beitrag der traditionellen Risikofaktoren und von hs-CRP zum gesamten kardiovaskulären Risiko geschätzt durch ein Cox-Modell nach Cook 2006.....	97
Tabelle 37: Reklassifizierung durch das WHS-Modell mit hs-CRP gegenüber dem WHS-Modell ohne hs-CRP nach Cook 2006	99
Tabelle 38: Liste der eingeschlossenen Publikationen zu Primärstudien zur Ökonomie	103
Tabelle 39: Studiendesign aller eingeschlossenen Studien	106
Tabelle 40: Studiencharakteristika der Studie von Ess 2001, Primärpräventionsmodell	107
Tabelle 41: Studiencharakteristika der Studie von Ess 2001, Sekundärpräventionsmodell	108
Tabelle 42: Studiencharakteristika der Studie von Ess 2002	108
Tabelle 43: Studiencharakteristika der Studie von Blake 2003	109
Tabelle 44: Ergebnisse der Checklistenbewertung zur Studienqualität (Fragestellung, Evaluationsrahmen, Analysemethoden und Modellierung)	116
Tabelle 45: Ergebnisse der Checklistenbewertung zur Studienqualität (Gesundheitseffekte, Kosten, Diskontierung)	117
Tabelle 46: Ergebnisse der Checklistenbewertung zur Studienqualität (Ergebnispräsentation, Behandlung von Unsicherheit)	117
Tabelle 47: Ergebnisse der Checklistenbewertung zur Studienqualität (Diskussion, Schlussfolgerungen)	118
Tabelle 48: Berücksichtigte Kosten und Währung in allen eingeschlossenen Studien	122
Tabelle 49: Kosten und Effekte in der Studie von Ess 2001	123
Tabelle 50: Kosten und Effekte in der Studie von Ess 2002	124
Tabelle 51: Kosten und Effekte in der Studie von Blake 2003	124
Tabelle 52: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation in der Studie von Ess 2001	129
Tabelle 53: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation in der Studie von Ess 2002	130
Tabelle 54: Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relationen in der Studie von Blake 2003	131
Tabelle 55: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Deutschland in der Studie von Ess 2001	133
Tabelle 56: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Italien in der Studie von Ess 2001	134
Tabelle 57: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Frankreich in der Studie von Ess 2002	135
Tabelle 58: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Schweiz in der Studie von Ess 2002	136
Tabelle 59: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Spanien in der Studie von Ess 2002	137
Tabelle 60: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in der Studie von Blake 2003	138
Tabelle 61: Suchstrategie vom 06.02.2007	182

Tabelle 62: Checkliste 2a modifiziert nach CONSORT und Hollis 1999.....	188
Tabelle 63: Checkliste Prognosestudien nach Altman 2001, Williams 2006	190
Tabelle 64: Ausfüllhilfe zur Checkliste Prognosestudien	192
Tabelle 65: Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care)...	194
Tabelle 66: Checkliste 3	195
Tabelle 67: Berechnung der Anzahl der Freiheitsgrade.....	292
Tabelle 68: Kosten und Effekte in Originalwährung in der Studie von Blake 2003.....	293
Tabelle 69: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation in Originalwährung in der Studie von Ess 2001	294
Tabelle 70: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation in Originalwährung in der Studie von Ess 2002	296
Tabelle 71: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation in Originalwährung in der Studie von Blake 2003	297
Tabelle 72: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation in Originalwährung in der Studie von Blake_2003	298

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostische Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen bei AKS	29
Abbildung 2: Diagnostisch-therapeutischer Algorithmus bei AKS	30
Abbildung 3: Rolle von hs-CRP in der Atherosklerose.....	40
Abbildung 4: Flussdiagramm	58
Abbildung 5: Assoziationsmaße für hs-CRP roh und adjustiert	95
Abbildung 6: Area under the curve (AUC) in den Modellen mit und ohne hs-CRP	95
Abbildung 7: IKER in Euro 2006 pro gewonnene Lebensjahre nach Ess 2001/2002.....	126
Abbildung 8: IKER in Euro 2006 pro gewonnenem QALY nach Blake 2003	128

1.3 Abkürzungsverzeichnis

A	Alter
ABI	Knöchel-Arm-Index
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACME	Automated classification of medical entities (automatische Klassifikation medizinischer Entitäten)
AHA/CDC	Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association
AIC	Akaikes Informationskriterium
AIC-Gewicht	Akaikes Informationskriterium-Gewicht
AK	Aktivität
AKS	Akutes Koronarsyndrom
Alk	Alkoholkonsum
AP	Angina pectoris
ARIC	Atherosclerosis Risk in Community (Studie)
ASS	Acetylsalicylsäure
AFCAPS/TexCAPS	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
AT1-Blocker	Angiotension-1-Blocker
ATP	Adult treatment panel
AU	Arbeitsunfähigkeit
AUC	Area under the curve
AUROC	Area under receiver operating curve
BD	Blutdruck
BD-Med	Blutdrucksenkende Medikamente
BIC	Bayes Informationskriterium
BIC-Gewicht	Bayes Informationskriterium-Gewicht
Bild	Bildung
BIP KKP	Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten
BMI	Body Mass Index
BRHS	British Regional Heart Study
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CABG	Coronary arterial bypass graft
CAD	Coronary artery disease
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAM	Zelluläres Adhäsionsmolekül

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

CARE-Studie	Cholesterol and Recurrent Events-Studie
CCRP	Kardiales C-protectives Protein
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CDSR	Cochrane Library
CERT	National Heart Foundation of New Zealand Guidelines oder das West of Scotland Cardiovascular Event Reduction Tool
CH	Schweiz
CHD	Coronary heart disease
Chol	Cholesterin
CK-MB	Creatin-Kinase Myokardtyp
CL	Checkliste
CRP	C-reaktives Protein
D	Diabetes/Deutschland
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, engl.: German Institute of Medical Documentation and Information
DM	Diabetes mellitus
DRG	Diagnosis Related Groups
E	Spanien
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EF	Ejektionsfraktion
EIA	Enzym-Immunoassay
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest
EMV	Einminutenvolumen
ESC ACS	European Society of Cardiology ACS
ESC/AHA	European Society of Cardiology/American Heart Association
ET	Endotheline
F	Frankreich
FDA	Food and Drug Administration
Fib	Fibrinogen
FRS	Framingham-Risikoscore
G	Geschlecht
G-DRG	Deutsche Diagnosis related groups
GP	Glycoprotein
GREAT	General Rule to Enable Atheroma Treatment

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

HbA1c	Glykohämoglobin
HBD	Bluthochdruck
HDL	High density lipoprotein
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol
HET	Hormone replacement therapy, dt.: Hormonersatztherapie
HR	Hazard ratio
HTA	Health Technology Assessment
hs-CRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
I	Italien
ICAM-1	Intrazelluläres Adhäsionsmolekül-1
ICSI	Institute for Clinical Systems Improvement
ICD	International classification of diseases
IKER	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
IL	Interleukin
IL-6	Interleukin-6
INAHTA	Health Technology Assessment (HTA) Database
INR	International normalized ratio
IQR	Interquartilsrange
IRMA	Immunradiometrischer Assay
IU	International units
IVUS	Intrakoronarer Ultraschall
J	Jahr
JNC-V	Fifth Joint National Committee on Hypertension
K. A.	Keine Angabe
KHK	Koronare Herzkrankheit
kAkt	Körperliche Aktivität
KEA	Kosten-Effektivitäts-Analyse
KG	Kristin Grabein (Bewerterin)
KI	Konfidenzintervall
KNA	Kosten-Nutzen-Analyse
CK-MB	Kreatin-Kinase Herzmuskeltyp
LDL	Low density lipoprotein
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol
LEIA	Latex-angereicherter turbidimetrischer Immunoassay
LJ/Lj.	(Gewonnenes) Lebensjahr

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

LMW	Low molecular weight
LR	Likelihood-Ratio Chi-Quadrat, Freiheitsgrad
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linksventrikuläres Volumen
MACE	Major adverse cardiovascular event, dt.: schweres unerwünschtes kardiales Ereignis
MCP-1	Monozytenlockstoff-Protein 1
Med	Medikamenteneinnahme zu Studienbeginn
MeSH	Medical Subjects Heading
MEIA	Mikropartikel-Enzym-Immunoassay
MI	Myokardinfarkt
MI-Fam	Familiärer Myokardinfarkt
Min	Minute
MONICA	Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease
MRFIT	Multiple risk factor intervention trial
NCEP	National Cholesterol Education Program
NHS-CRD-DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
NHS-CRD-HTA	Health Technology Assessment (HTA) Database
NHS-EED	NHS Economic Evaluation Database
NIH	National Institute of Health
NO	Stickstoff
NR	Nicht relevant
NWMI	Nicht-Q-Wellen-Myokardinfarkt
NSTEMI	Non-T-segment elevation myocardial infarction, dt.: Nicht-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
OR	Odds ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
ph-Ruhe	ph-Wert in Ruhe (ohne körperliche Aktivität)
PCI	Percutaneous coronary intervention, dt.: perkutane Koronarintervention
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Heart Study
PSI	Petra Schnell-Inderst (Bewerterin)
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
QALY	Quality adjusted life year, dt.: qualitätskorrigiertes Lebensjahr
QWMI	Q-Wellen-Myokardinfarkt

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

R	Rauchen
RCT	Randomized controlled trial, dt.: randomisierte kontrollierte Studie
RF	Risikofaktor(en)
RK	Rekrutierungsjahr
ROC	Receiver operating characteristic
ROS	Reactive oxygen species
RR	Relatives Risiko
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
RS	Rasse
RS	Ruth Schwarzer (Bewerterin)
sBD	Systolischer Blutdruck
SCORE	Systemic Coronary Risk Evaluation Score
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SES	Sozioökonomischer Status
SMC	Glatte Muskelzellen
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction, dt.: ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
Tri	Triglyzeride
UCOD	Underlying cause of death (zugrunde liegende Todesursache)
US	US-amerikanisch
USA	United States of America, dt.: Vereinigte Staaten von Amerika
USD	United States Dollar, dt.: US-amerikanischer Dollar
VCAM-1	Intrazelluläres Adhäsionsmolekül-1
VPI	Verbraucherpreisindex
WHO	World Health Organization, dt.: Weltgesundheitsorganisation
WHS	Women's Health Study
WOSCOPS	The West of Scotland Coronary Prevention Study
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1.4 Glossar

Area under the curve (AUC)	Die Flächen unter der ROC-Kurve (siehe unten) werden zum Vergleich der Diskriminationsfähigkeit verschiedener diagnostischer oder prognostischer Tests miteinander verglichen. Der Wert für die AUC ist äquivalent mit der Wahrscheinlichkeit, dass eine bestimmte Person, die die Krankheit entwickeln wird, einen höheren Risikoscore hat, als eine, die die Krankheit nicht entwickeln wird. Diese Wahrscheinlichkeit wird auch als c-Statistik oder c-Index bezeichnet. Sie reicht im klinisch relevanten Bereich von 0,5 (keine Unterscheidung über den Zufall hinaus) bis 1,0 (perfekte Unterscheidung). Eine c-Statistik zwischen 0,70 und 0,80 wird als akzeptabel, eine zwischen 0,80 und 0,90 als ausgezeichnet betrachtet.
Body Mass Index (BMI)	Verhältniszahl aus dem Körpergewicht (kg) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße (cm).
Cox-Modell	Regressionsmethode zur Analyse von Überlebenszeitdaten.
C-reaktives Protein (CRP)	Von der Leber gebildeter Entzündungsparameter.
Diastolisch	Der untere Messwert des Blutdrucks. Entspricht dem niedrigsten Druck während der Entspannungsphase des Herzmuskels.
Diskontierung	Berechnung der Höhe eines Betrags zum Zeitpunkt X (Anfangskapital, Gegenwartswert) aus der Höhe dieses Betrags zu einem späteren Zeitpunkt Y (Endkapital, Zukunftswert), wenn zwischen den beiden Zeitpunkten auf den Betrag Zinsen gezahlt werden.
Hazard-Rate	Inzidenzdichte; sie gibt an wie viele Neuerkrankungen pro Zeiteinheit auftreten.
Hazard ratio (HR)	Verhältnis der Hazard-Raten zweier Gruppen, entspricht in etwa dem relativen Risiko und wird zur Analyse von Überlebenszeitdaten verwendet.
High density lipoprotein (HDL)	Transportmolekül für Cholesterin.
High density lipoprotein cholesterol (HDL-C)	Transportmolekül für Cholesterin, gebunden an Cholesterin.
Interleukin (IL)	Proinflammatorische (entzündungsfördernde) Zytokine.
Kaufkraftparitäten (KKP)	Die KKP gibt an, wie viel Einheiten der jeweiligen Währung erforderlich sind, um den gleichen repräsentativen Waren- und Dienstleistungskorb zu kaufen, den man für einen amerikanischen Dollar in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) erhalten könnte.
Logistische Regression	Regressionsverfahren zur (meistens multivariaten) Analyse diskreter (z. B. binärer) abhängiger Variablen innerhalb einer festgelegten Zeiteinheit.

Fortsetzung: Glossar

Low density lipoprotein (LDL)	Transportmolekül für Cholesterin.
Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)	Transportmolekül für Cholesterin, gebunden an Cholesterin.
Odds	Chance: die Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt im Verhältnis, zur Wahrscheinlichkeit dass dieses Ereignis nicht eintritt.
Odds ratio (OR, Chancenverhältnis)	Häufig verwendetes Maß für die Effektivität einer Behandlung. Das Verhältnis der Odds in der Interventions- zur Odds der Kontrollgruppe. Bei seltenen Ereignissen nähert sich die Odds ratio dem relativen Risiko stark an, bei häufigen Ereignissen divergieren die Werte.
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	Krankhafte Verengung der Arterien der Extremitäten.
Prädiktion	Vorhersage oder Voraussage, selten auch: Prädiktion (lat. <i>prædicare</i> „im Voraus“ und „sagen“) bezeichnet die Aussagen über Ereignisse, Zustände oder Entwicklung in der Zukunft.
Relatives Risiko (RR)	Verhältnis, der Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses in der Interventionsgruppe zur Wahrscheinlichkeit des Eintretens des Ereignisses in der Kontrollgruppe.
Receiver Operating Characteristic-Kurven (ROC-Kurven)	Für kontinuierliche Marker wie der hs-CRP-Konzentration, bei denen verschiedene Schwellenwerte für die Klassifizierung als test positiv bzw. test negativ in Frage kommen, sind Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurven, bei denen alle möglichen Wertepaare von Sensitivität und 1-Spezifität in Abhängigkeit vom gewählten Schwellenwert auf der y. bzw. x-Achse aufgetragen werden, eine geeignete Darstellungsmethoden für die Charakterisierung der Diskriminationsfähigkeit eines Tests
Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate eines Tests)	Anteil der test positiven Personen unter allen Erkrankten einer Stichprobe, d. h. die Wahrscheinlichkeit, mit einem diagnostischen Tests die Kranken auch als krank zu identifizieren.
Sensitivitätsanalyse	In der Sensitivitätsanalyse (= Empfindlichkeitsanalyse) wird der Einfluss von Inputfaktoren (einzeln oder gemeinsam) auf die jeweiligen Zielgrößen durch Variation dieser Faktoren untersucht.
Spezifität (Richtig-Negativ-Rate eines Tests)	Anteil der test negativen Personen unter allen Nicht-Erkrankten einer Stichprobe, d. h. die Wahrscheinlichkeit, mit einem diagnostischen Test Nicht-Erkrankte korrekt zu identifizieren.
Systolisch	Der obere Wert des Blutdrucks. Entspricht dem Druck bei der Auswurfphase der linken Herzkammer.
Triglyceride	Blutfette.

2 Zusammenfassung

Hintergrund

Bei einem erheblichen Anteil der Patienten ($\geq 25\%$) mit koronarer Herzkrankheit (KHK) stellt ein Herzinfarkt oder der plötzliche Herztod ohne vorausgehende Symptome die Erstmanifestation der Erkrankung dar. Eine Verwendung von neuen Risikomarkern für die KHK wie die des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hs-CRP) zusätzlich zu den bekannten Risikofaktoren könnte eine bessere Vorhersage der KHK ermöglichen. In Folge der veränderten Risikoeinschätzung könnten modifizierte Präventionsmaßnahmen zu einer Verminderung von kardialen Todesfällen und nichttödlichen Herzinfarkten führen.

Fragestellung

Führt die zusätzliche Information durch die Messung des hs-CRP bei asymptomatischen Personen zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Risikoprädiktion gegenüber der Risikoprädiktion mit den traditionellen Risikofaktoren und ist der Einsatz von hs-CRP kosteneffektiv?

Methodik

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in den elektronischen Datenbanken des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) durchgeführt. Die Selektion, Datenextraktion, Bewertung der Studienqualität und die Informationssynthese der identifizierten Literatur wurde nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin durchgeführt.

Ergebnisse

Es wurden acht Publikationen zur prädiktiven Wertigkeit, eine Publikation zur klinischen Effektivität und drei gesundheitsökonomische Modellierungen eingeschlossen. In den sieben Studienpopulationen der Prädiktionsstudien waren erhöhte hs-CRP-Spiegel fast durchgängig mit einem erhöhten Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bzw. für einen nichttödlichen Myokardinfarkt oder einen kardialen Tod bzw. schweren kardiovaskulären Ereignissen assoziiert. Die gegenüber den traditionellen Risikofaktoren adjustierten Effektschätzer zeigten eine moderate unabhängige Assoziation zwischen hs-CRP und kardialen bzw. kardiovaskulären Ereignissen mit Effektschätzern (Odds ratio (OR), relativem Risiko (RR) oder Hazard ratio (HR)) zwischen 0,7 und 2,47. Bei sechs von sieben Studien war durch das Hinzufügen von hs-CRP als Prädiktor zu den Regressionsmodellen zusätzlich zu den etablierten Risikofaktoren in geringem Ausmaß ein Anstieg der Area under the Curve (AUC) zu beobachten, in drei Fällen ohne statistische Signifikanz. Die Differenzen der Modelle mit und ohne hs-CRP lagen zwischen 0,00 und 0,027 mit einem Median von 0,003. Eine entscheidungsanalytische Modellierung ergab einen vergleichbaren Gewinn an Lebenserwartung nach einer Statintherapie bei erhöhtem hs-CRP- und normalem Lipidspiegel wie bei einer Statintherapie nach erhöhtem Lipidspiegel (ca. 6,6 Monate bei 58-Jährigen). Zwei entscheidungsanalytische Modelle (drei Publikationen) berechneten inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relationen zwischen 8.700 und 50.000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr (deutscher Kontext) und zwischen 52.000 bis 708.000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr (US-amerikanischer Kontext). Die empirische Datenbasis der Modelle ist mit großer Unsicherheit behaftet.

Schlussfolgerungen

Es liegt derzeit keine ausreichende Evidenz dafür vor, dass bei der globalen Risikobestimmung für eine KHK zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren der hs-CRP-Wert bestimmt werden sollte. Eine zusätzliche Bestimmung des hs-CRP-Wertes erhöht die inkrementelle prädiktive Wertigkeit der Risikovorhersage. Ob diese Erhöhung klinisch relevant ist, so dass daraus eine Verminderung der kardialen Morbidität und Mortalität resultiert, ist nicht abschließend geklärt. Der Nachweis allein, dass eine Statintherapie bei asymptomatischen Personen mit normalen Lipid-, aber erhöhten hs-CRP-Spiegeln das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren kann, ist nicht ausreichend, um einen zusätzlichen klinischen Nutzen eines hs-CRP-Screenings zu belegen.

Bei Personen mit mittlerem kardiovaskulärem Risiko (5 bis 20 % in zehn Jahren) erscheint eine zusätzliche Bestimmung des hs-CRP-Wertes zur Unterstützung der Entscheidung, ob eine zusätzliche Statintherapie zur Primärprävention durchgeführt werden soll oder nicht, am ehesten klinisch relevant.

Die Frage der Kosten-Effektivität eines generellen oder auch auf die Personen mit normalen Lipidspiegeln begrenzten hs-CRP-Screenings ist derzeit ungeklärt.

3 Abstract

Background

In a substantial portion of patients ($\geq 25\%$) with coronary heart disease (CHD), a myocardial infarction or sudden cardiac death without prior symptoms is the first manifestation of disease. The use of new risk predictors for CAD such as the high-sensitivity C-reactive Protein (hs-CRP) in addition to established risk factors could improve prediction of CAD. As a consequence of the altered risk assessment, modified preventive actions could reduce the number of cardiac death and non-fatal myocardial infarction.

Research question

Does the additional information gained through the measurement of hs-CRP in asymptomatic patients lead to a clinically relevant improvement in risk prediction as compared to risk prediction based on traditional risk factors and is this cost-effective?

Methods

A literature search of the electronic databases of German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI) was conducted. Selection, data extraction, assessment of the study-quality and synthesis of information was conducted according to the methods of evidence-based medicine.

Results

Eight publications about predictive value, one publication on the clinical efficacy and three health-economic evaluations were included. In the seven study populations of the prediction studies, elevated CRP-levels were almost always associated with a higher risk of cardiovascular events and non-fatal myocardial infarctions or cardiac death and severe cardiovascular events. The effect estimates (odds ratio (OR), relative risk (RR), hazard ratio (HR)), once adjusted for traditional risk factors, demonstrated a moderate, independent association between hs-CRP and cardiac and cardiovascular events that fell in the range of 0.7 to 2.47. In six of the seven studies, a moderate increase in the area under the curve (AUC) could be detected by adding hs-CRP as a predictor to regression models in addition to established risk factors though in three cases this was not statistically significant. The difference [in the AUC] between the models with and without hs-CRP fell between 0.00 and 0.023 with a median of 0.003. A decision-analytic modeling study reported a gain in life-expectancy for those using statin therapy for populations with elevated hs-CRP levels and normal lipid levels as compared to statin therapy for those with elevated lipid levels (approximately 6.6 months gain in life-expectancy for 58 year olds). Two decision-analytic models (three publications) on cost-effectiveness reported incremental cost-effectiveness ratios between Euro 8,700 and 50,000 per life year gained for the German context and between 52,000 and 708,000 for the US context. The empirical input data for the model is highly uncertain.

Conclusion

No sufficient evidence is available to support the notion that hs-CRP-values should be measured during the global risk assessment for CAD or cardiovascular disease in addition to the traditional risk factors. The additional measurement of the hs-CRP-level increases the incremental predictive value of the risk prediction. It has not yet been clarified whether this increase is clinically relevant resulting in reduction of cardiovascular morbidity and mortality.

For people with medium cardiovascular risk (5 to 20 % in ten years) additional measurement of hs-CRP seems most likely to be clinical relevant to support the decision as to whether or not additional statin therapy should be initiated for primary prevention.

Statin therapy can reduce the occurrence of cardiovascular events for asymptomatic individuals with normal lipid and elevated hs-CRP levels. However, this is not enough to provide evidence for a clinical benefit of hs-CRP-screening. The cost-effectiveness of general hs-CRP-screening as well as screening among only those with normal lipid levels remains unknown at present.

4 Kurzfassung

4.1 Hintergrund

Die ischämischen Herzkrankheiten sind in Deutschland und anderen Industrienationen nach wie vor die häufigste Ursache für Todesfälle und Morbidität. Bei einem erheblichen Anteil der Patienten ($\geq 25\%$) mit koronarer Herzkrankheit (KHK) stellen ein Herzinfarkt oder der plötzliche Herztod ohne vorausgehende Symptome die Erstmanifestation der Erkrankung dar.

Das Risiko für die Entstehung von KHK kann durch Verhaltensänderungen allein oder begleitet durch medikamentöse Therapien gesenkt werden. Die Wahl der präventiven Maßnahmen hängt davon ab, als wie hoch das langfristige Risiko, ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (z. B. Tod, Herzinfarkt) zu erleiden, eingeschätzt wird. Zur Vorhersage (Prädiktion) dieser Ereignisse werden bekannte Risikofaktoren für KHK wie Alter, Geschlecht, Rauchen, Bluthochdruck, erhöhte Blutfettwerte und Diabetes mellitus verwendet. Es stellt sich die Frage, ob zusätzliche neue Risikofaktoren verwendet werden sollten, um das Auftreten der KHK besser vorherzusagen und Risikogruppen zu stratifizieren. In der Pathogenese der Artherosklerose wird entzündlichen Prozessen eine zentrale Rolle zugewiesen. Das hochsensitive C-reaktive Protein (hs-CRP) ist ein Biomarker, der systemische Entzündungsprozesse anzeigt. Hs-CRP-Assays haben sich durch ausreichende Stabilität, Präzision und der Verfügbarkeit entsprechender Standards zur Kalibrierung als praxistauglich erwiesen. Deshalb kommt hs-CRP als Kandidat in Frage. Führt die zusätzliche Information durch die Messung des hs-CRP zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Risikoprädiktion gegenüber der Risikoprädiktion mit den leicht und kostengünstig zu erhebenden traditionellen Risikofaktoren? Klinisch bedeutsam wäre, wenn sich die Präventionsstrategien für einen Teil der Personen ändern würde und damit letztlich die kardiovaskuläre Sterblichkeit oder Krankheitslast insgesamt verringert oder die Lebensqualität erhöht werden könnte.

Neben dem medizinischen Nutzen ist auch die Wirtschaftlichkeit eines Testverfahrens von Bedeutung. Hier interessiert, in welchem Verhältnis der zusätzliche Gesamtnutzen eines Einsatzes von hs-CRP zu den zusätzlichen Kosten gegenüber der Risikobestimmung mit traditionellen Risikofaktoren steht.

4.2 Fragestellung

Ziel des Health Technology Assessment (HTA)-Berichts war es, die vorliegende Evidenz zu folgenden Fragestellungen zu bewerten:

- Leistet der Einsatz von hs-CRP-Tests einen zusätzlichen Beitrag zu bereits etablierten Prädiktionsmodellen (Risikoscores) zur Risikoprädiktion kardialer Ereignisse bei asymptomatischen Personen?
- Wie sind die Testgütekriterien des hs-CRP-Tests im Vergleich zu den Testgütekriterien der bisher verwendeten Risikoscores?
- Falls hs-CRP die Risikoprädiktion verbessert, ist diese Verbesserung klinisch bedeutsam? D. h. würden sich die Präventionsstrategien für einen Teil der Personen ändern und könnten damit letztlich die kardiovaskuläre Sterblichkeit oder Krankheitslast insgesamt verringert oder die Lebensqualität erhöht werden?
- Ist der Einsatz von hs-CRP als zusätzlichem Screeningtest zu den üblichen Risikoscores kosteneffektiv, d. h. in welchem Verhältnis stehen die zusätzlichen Kosten zum zusätzlichen Gesamtnutzen im Vergleich zur Risikobestimmung mit Risikoscores nur mit traditionellen Risikofaktoren?

4.3 Methoden

4.3.1 Einschlusskriterien

Prognosestudien wurden in den Review eingeschlossen, wenn die Studienpopulation asymptomatisch war und es sich um populationsbasierte Beobachtungsstudien mit prospektiver Erhebung der KHK-Ereignisse handelte. Das C-reaktive Protein (CRP) im Serum musste mit einem hochsensitiven Assay bestimmt und das Risikoprädiktionsmodell mit hs-CRP mit einem Prädiktionsmodell verglichen worden sein, das die traditionellen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Rauchen, Cholesterin-, Glukosestoffwechsel, und Blutdruck enthielt. Beim Vergleich der Prädiktionsmodelle mit und ohne hs-CRP als Prädiktor musste auch ein Effektmaß für die Testgüte (z. B. Sensitivität, Spezifität, Receiver operating characteristic (ROC), Area under the curve (AUC) bzw. c-Statistik) berichtet worden und als klinische Endpunkte für die Prädiktionsmodelle mussten kardialer Tod, nichttödliche Myokardinfarkte einzeln oder in Kombination enthalten sein. Für Interventionsstudien mit hs-CRP-Screening waren die einzuschließenden Studientypen auf randomisierte klinische Studien, nicht-randomisierte kontrollierte Studien mit zeitlich parallelen Vergleichsgruppen und entscheidungsanalytische Modellierungen beschränkt.

Alle systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und HTA-Berichte, die Primärstudien zur Prädiktion inzidenter kardialer oder kardiovaskulärer Ereignisse mittels der Messung von hs-CRP der oben spezifizierten Studienpopulation, Technologien und Zielgrößen enthalten, wurden zum Literaturscreening zur Identifikation weiterer Primärstudien eingeschlossen.

Außerdem wurden alle gesundheitsökonomischen Studientypen (Kostenstudien, Kosten-Minimierungs-, Kosten-Konsequenzen-, Kosten-Effektivitäts-, Kosten-Nutzwert- und Kosten-Nutzen-Analysen) eingeschlossen, für die die oben genannten Kriterien bezüglich Studienpopulation, verglichener Technologien, Zielgrößen und epidemiologische Studientypen für Interventionsstudien zum hs-CRP-Screening erfüllt waren. Für Perspektive und Zeithorizont der Analyse wurden keine Einschränkungen gemacht.

4.3.2 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde durch eine Abfrage in 26 elektronischen Datenbanken des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) durchgeführt. Der Recherchezeitraum reichte von 1995 bis einschließlich Januar.2007.

Nach HTA-Berichten, systematischen Reviews und gesundheitsökonomischen Evaluationen wurde in den Datenbanken der Cochrane-Library CDSR, NHS-CRD-DARE, der International Agency for Health Technology Assessment NHS-CRD-HTA, des National Health Service in Großbritannien NHS-EED, der HTA-Datenbank der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des DIMDI und der INAHTA-Datenbank ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

4.3.3 Auswahl, Bewertung und Extraktion der Literatur

Die o. g. Ein- und Ausschlusskriterien wurden verwendet, um die Artikel anhand ihrer Titel und Zusammenfassungen primär thematisch vorzuselektieren sowie für potenziell in Frage kommende Artikel eine Volltextversion zu bestellen. Mindestens zwei Mitarbeiter beurteilten die im Volltext bestellten Literaturstellen unabhängig voneinander daraufhin, ob sie die Einschlusskriterien erfüllten. Alle Selektionsschritte wurden in Form der Referenzlisten beim DIMDI hinterlegt. Ausschlussgründe für die im Volltext bestellte Literatur wurden angegeben.

Die Bewertung der eingeschlossenen Artikel erfolgte anhand von standardisierten Checklisten, die Extraktion anhand von vor der Auswertung entwickelten Extraktionstabellen und –formularen.

4.3.4 Informationssynthese

Die qualitativen Studienmerkmale und die quantitativen Ergebnisparameter aller eingeschlossenen Studien wurden systematisch in Evidenztabelle zusammengestellt und beschrieben. Für die wesentlichen Kostenangaben aus den Studien wurden Währungskonversionen mit Kaufkraftparitäten der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) und eine Inflationsbereinigung bis zum Jahr 2006 durchgeführt

4.4 Ergebnisse

4.4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche des DIMDI in den Literaturdatenbanken, eine Handsuche der CRD HTA-Datenbanken und die Sichtung der Literaturlisten der Sekundärpublikationen identifizierten nach Ausschluss von Duplikaten 1.577 Referenzen. Davon wurden nach Sichtung von Titel, Autor und Zusammenfassung (Abstract) 315 Volltexte bestellt. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten für die medizinische neun und für die ökonomische Bewertung drei Publikationen eingeschlossen werden. Sieben Studien (acht Publikationen) untersuchten die inkrementelle Prädiktion des hs-CRP für Myokardinfarkt und kardialen Tod, eine Studie die Effektivität des hs-CRP als Screeningtest und zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse und drei Studien gesundheitsökonomische Aspekte des hs-CRP-Tests.

4.4.2 Ergebnisse zur Bewertung der medizinischen Effektivität

Bei den sieben identifizierten Studien (acht Publikationen) handelte es sich um vier Kohorten- und drei eingebettete Fall-Kontrollstudien, die insgesamt Daten von 46.458 Personen umfassten. Die Studienqualität wies zum Teil Unklarheiten bei der Repräsentativität der Studienpopulation und der Definition der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse auf, die Outcomemessung erfolgte größtenteils nicht verblindet und aufgrund der langen Nachbeobachtungszeiten lag der Anteil der Nachverfolgten überwiegend unter 80 % bzw. war unklar. Das Vorgehen bei der Modellbildung und Ergebnispräsentation erschien sachgerecht. Nur eines der Modelle war anhand einer weiteren Studienpopulation validiert worden.

Leistet der Einsatz des hs-CRP einen zusätzlichen Beitrag zu bereits etablierten Prädiktionsmodellen zur Risikoprädiktion kardialer Ereignisse bei asymptomatischen Personen?

Diese Frage kann bejaht werden.

In sechs der sieben Studien wurden Assoziationsmaße (Odds ratios (OR), relative Risiken (RR) oder Hazard ratios (HR)) zwischen dem hs-CRP-Wert und dem späteren Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen roh und adjustiert gegenüber den traditionellen Risikofaktoren berichtet. Die unadjustierten Werte für die OR, RR oder HR, die in der Regel das Stratum mit dem höchsten hs-CRP-Wert mit dem niedrigsten verglichen, lagen zwischen 1,2 und 4,5, die adjustierten Werte zwischen 0,7 und 2,47. Nur in zwei der acht Publikationen lagen die adjustierten Assoziationsmaße etwas oberhalb von 2, in den anderen bewegten sich die Werte zwischen 0,7 und 1,4. In drei der Studien waren die adjustierten Assoziationsmaße für hs-CRP nicht mehr statistisch signifikant. Die Vergleichbarkeit der absoluten Werte der Assoziationsmaße zwischen den Studien ist durch die unterschiedliche Kategorisierung des hs-CRP-Wertes, der teils unterschiedlichen klinischen Ereignisse, die in die Zielgrößen einbezogen worden waren und der unterschiedlichen in die Adjustierung einbezogenen Risikofaktoren eingeschränkt. Der Trend, dass durch die Adjustierung die Assoziation deutlich auf Maße mit geringerer prädiktiver Wertigkeit abgeschwächt wird, ist jedoch einheitlich.

Wie sind die Testgütekriterien des hs-CRP-Tests im Vergleich zu den Testgütekriterien der bisher verwendeten Risikoscores?

Die Testgütekriterien, bestimmt anhand der AUC, verbesserten sich überwiegend geringfügig, zum Teil war diese Verbesserung statistisch jedoch nicht signifikant.

Alle sieben Studien bestimmten die inkrementelle prädiktive Wertigkeit des hs-CRP-Wertes für kardiovaskuläre Ereignisse, indem Regressionsmodelle, die nur die traditionellen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Rauchen, Cholesterinstoffwechsel, Glukosestoffwechsel, Blutdruck als Prädiktoren enthielten mit Regressionsmodellen verglichen wurden, die zusätzlich den hs-CRP-Spiegel als Prädiktor enthielten. Der Gewinn der prognostischen Wertigkeit der Risikomodelle wurde mittels der Diskriminationsfähigkeit anhand der Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) der Modelle untersucht. Die Werte für AUC für die Modelle, die die traditionellen Risikofaktoren ohne den hs-CRP-Wert als Prädiktoren enthielten, lagen zwischen 0,64 und 0,813, die AUC-Werte der Modelle, die zusätzlich den hs-CRP-Wert als Prädiktor verwendeten, lagen zwischen 0,65 und 0,815, die Differenzen zwischen beiden Modellen zwischen 0,00 und 0,027. Nur bei vier der sieben Studien war die Differenz der AUC statistisch signifikant. Da nur eines der Prädiktionsmodelle anhand einer weiteren Studienpopulation validiert wurde, ist eine Überschätzung der prädiktiven Wertigkeit und Diskriminationsfähigkeit der Modelle möglich.

Können hohe oder niedrige hs-CRP-Testergebnisse, das aufgrund von bisher verwendeten Risikoprädiktoren prognostizierte Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse handlungsrelevant (zusätzliche Durchführung oder Unterlassung einer Präventionsmaßnahme) modifizieren?

Diese Frage kann nicht abschließend geklärt werden, da die klinische Relevanz des o. g. geringfügigen Anstiegs der AUC nur ansatzweise in einer der Studien mittels einer Reklassifikationsanalyse untersucht wurde.

In dieser Studie wurde die Studienpopulation anhand des Prädiktionsmodells ohne CRP in vier Risikokategorien entsprechend von Leitlinien zur kardiovaskulären Risikoprävention eingeteilt: 10-Jahres-Risiko für das Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses größer 20 %, 10 bis 20 %, 5 bis 10 % und kleiner 5 %. Der Anteil der Studienpopulation in diesen Kategorien lag bei 0,8 %; 3 %; 8,4 % bzw. 87,9 %. Sie wurde dann anhand der mit dem Modell mit CRP Neuberechneten Risiken neu eingeteilt. In der Studienpopulation mit hohem Risiko wurden 14,4 %, in den beiden mittleren Risikokategorie 18,7 % bzw. 21,3 % der Teilnehmer reklassifiziert, hiervon 15 % in eine höhere Risikokategorie, während sich für die größte Gruppe der Frauen mit niedrigem Risiko fast nichts veränderte (2,1 % reklassifiziert). Zu welchen unterschiedlichen Maßnahmen die Reklassifizierung führen würde, wurde nicht untersucht.

Führt die Absenkung der hs-CRP-Werte oder die Veränderung der Handlungsstrategie, die durch den hs-CRP-Test eingeleitet wurde, beispielsweise durch präventive oder therapeutische Maßnahmen zur Reduktion von Myokardinfarkten und kardialen Todesfällen?

Diese Frage kann nicht beantwortet werden, da weder randomisierte, noch nicht-randomisierte Interventionsstudien identifiziert werden konnten, die die Effektivität von Präventionsmaßnahmen, die anhand einer Risikobestimmung allein mit traditionellen Risikofaktoren eingeleitet wurden mit der Effektivität von Präventionsmaßnahmen verglichen, die anhand einer Risikobestimmung mit traditionellen Risikofaktoren und hs-CRP-Wert eingeleitet wurden. Eine entscheidungsanalytische Modellierung untersuchte mittels eines Markov-Modells jedoch die Fragestellung, welchen Zuwachs an Lebenserwartung die folgenden drei Personengruppen vergleichsweise durch eine Statintherapie zu erwarten haben: Personen ohne Hyperlipidämie, aber mit erhöhten hs-CRP-Werten (Gruppe 1), Personen mit erhöhten, behandlungsbedürftigen Cholesterinwerten (Gruppe 2) und Personen ohne auffällige Cholesterin- und hs-CRP-Spiegel (Gruppe 3). Der Zugewinn an Lebenserwartung war bei 58-jährigen Personen mit erhöhtem hs-CRP-, aber normalen Low density lipoprotein (LDL)-Werten und bei Personen mit behandlungsbedürftigen Cholesterinwerten vergleichbar (6,6 Monate vs. 6,7 bei Männern, 6,4 vs. 6,6 bei Frauen), während Personen ohne erhöhte Cholesterin- und hs-CRP-Werte nicht nennenswert profitierten (0,6 Monate bei Männern und Frauen). In Sensitivitätsanalysen hatten die Annahmen zur Häufigkeit von Myokardinfarkten und zur Wirksamkeit der Statintherapie zur Vermeidung von Myokardinfarkten den größten Einfluss auf die Ergebnisse. Sie variierten zwischen 2,5 und 18 Monaten an gewonnener Lebenszeit.

4.4.3 Ergebnisse zur ökonomischen Bewertung des Einsatzes von hs-CRP

Die Frage, ob ein CRP-Screening eine kosteneffektive Maßnahme ist, kann nicht beantwortet werden, da zum einen die Effektivität eines zusätzlichen CRP-Screenings noch nicht ausreichend nachgewiesen ist und zum anderen für den deutschen Kontext keinerlei belastbare Kostendaten vorliegen.

Zur Frage der Kosten-Effektivität eines hs-CRP-Screenings wurden drei Publikationen mit zwei entscheidungsanalytischen Modellierungen zur Primärprävention mit Statinen nach Stratifizierung der Population anhand eines CRP-Tests gefunden. Im ersten Modell wurde bei der Interventionsstrategie die Annahme getroffen, dass alle asymptomatischen Personen ab 35 Jahren mit hs-CRP getestet würden und bei erhöhtem hs-CRP und grenzwertigem Lipidspiegel eine Statintherapie eingeleitet würde. Verglichen wurde mit der Situation ohne hs-CRP-Screening und Statintherapie gemäß der Leitlinienempfehlung. Mit dem Modell wurde die Kosten-Effektivität in fünf verschiedenen europäischen Ländern, darunter Deutschland für verschiedene Altersgruppen mit 5-Jahres-Zeithorizont aus gesellschaftlicher Perspektive berechnet. Für Deutschland betrugen die zusätzlichen Kosten für die hs-CRP-Screeningsstrategie im Vergleich zum Leitlinienstandard für die verschiedenen Altersgruppen zwischen 49.800 Euro (35 bis 44 Jahre) und 8.700 Euro (55 bis 64 Jahre) pro gewonnenem Lebensjahr. Das errechnete Kosten-Effektivitäts-Verhältnis für die höheren Altersgruppen liegt in einem in der Regel als kosteneffektiv betrachteten Bereich. Das zweite Modell verglich ein hs-CRP-Screening bei Personen ohne Hyperlipidemie und Statingabe im Fall eines erhöhten hs-CRP-Werts mit der Strategie ohne CRP-Test und ohne Statintherapie im Kontext des US-amerikanischen Gesundheitssystems. Eine Kosten-Effektivitäts- und eine Kosten-Nutzwert-Analyse mit lebenslangem Zeithorizont aus gesellschaftlicher Perspektive berechneten zusätzliche Kosten von 52.000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr bzw. pro gewonnenem qualitätsadjustierten Lebensjahr (QALY) für 58-jährige Männer und 96.766 pro Lebensjahr bzw. 102.064 Euro pro QALY für 58-jährige Frauen. Die Sensitivitätsanalysen zeigten, dass sich Screening als zunehmend kosteneffektiv für Männer und Frauen erweist, wenn das 10-Jahres-Risiko für KHK ansteigt, die Kosten der Statintherapie sinken oder sich die Effektivität der Statintherapie erhöht.

4.5 Diskussion

Der zusätzliche Beitrag von hs-CRP zur Risikoprädiktion kardialer Ereignisse, adäquate Parameter zu deren Messung und die klinische Relevanz der Ergebnisse

In den meisten der in diesen Bericht eingeschlossenen Studien waren nach Kontrolle mit den bekannten Risikofaktoren statistisch signifikante Assoziationen zwischen hs-CRP und den kardialen Ereignissen meistens mit einem Risikoschätzer unter 2,0 nachweisbar. Ein statistisch signifikanter Anstieg der AUC wurde nur in drei Studien berichtet, wobei das Ausmaß des Anstiegs gering zu sein schien. Ein Großteil der Autoren schloss daraus, dass hs-CRP kein klinisch relevanter zusätzlicher Prädiktor sein könne. Es existieren jedoch keine Richtwerte, wann es sich um einen klinisch bedeutsamen Anstieg handelt. Andere Autoren argumentieren hingegen, dass die AUC kein geeignetes Maß sei, um Variablen für Risikoprädiktionsmodelle zu selektieren, weil zum einen anerkannte Risikofaktoren wie LDL bei Hinzufügen zum Risikomodell auch keinen stärkeren Anstieg der AUC vorweisen könnten und generell die Beurteilung der Anpassungsgüte eines Modells nur anhand der Diskriminationsfähigkeit zu kurz greife.

In einer Studie wurde eine Reihe verschiedener anderer Gütemaße für die Modellanpassung verwendet, wobei hier jedoch ebenso unklar ist, wie nun die quantitativen Unterschiede nach dem Hinzufügen von hs-CRP als Prädiktor zum Modell zu bewerten sind. Ob diese Veränderungen klinisch bedeutsam sind, ist unklar. Wenn ein neues Modell die Personen genauer als das vorausgehende in hohe und niedrige Risikokategorien stratifizieren kann, wird die Risikoprädiktion verbessert.

Der Ansatz, der am ehesten eine Vorstellung von der klinischen Bedeutung der Verwendung von hs-CRP als zusätzlichem Prädiktor geben kann, ist deshalb die Reklassifizierung in verschiedene Risikokategorien wie es in einer der Studien getan wurde. Zu welchen unterschiedlichen Maßnahmen die Reklassifizierung führen würde, wurde jedoch nicht untersucht. Da klinische Interventionsstudien fehlen, die die Auswirkung eines hs-CRP-Screenings, der resultierenden Umklassifizierungen und der

damit verbundenen Präventionsmaßnahmen auf das Eintreten kardialer Ereignisse untersuchen, können keine Aussagen über die tatsächliche klinische Relevanz getroffen werden.

Die Effektivität von hs-CRP als Screeningtest zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse

Eine entscheidungsanalytische Studie untersuchte die Auswirkung einer Statintherapie auf die Lebenserwartung speziell für asymptomatische Personen mit erhöhtem CRP-, aber normalem LDL-Cholesterinspiegel im Vergleich mit anderen Subgruppen, die eine Statintherapie erhielten. Der Gewinn an Lebenserwartung dieser Gruppe war vergleichbar mit dem Zugewinn durch die Statintherapie bei Personen mit erhöhtem LDL-Cholesterin. Diese entscheidungsanalytische Modellierung basierte hinsichtlich der Risikoerhöhung für Personen mit erhöhtem CRP-Wert und der Risikoreduktion durch die Statintherapie auf einer einzigen post-hoc-Analyse einer randomisierten klinischen Studie. Dementsprechend sind diese Ergebnisse mit hoher Unsicherheit behaftet und die Modellierung kann nur ein Hinweis darauf sein, dass die Einleitung zusätzlicher Primärpräventionsmaßnahmen wie die einer Statintherapie sinnvoll sein könnte und die Frage, ob ein zusätzliches CRP-Screening aller asymptomatischen Personen oder nur bestimmter Risikogruppen von Vorteil sein könnte, ist sowohl durch entsprechende Modellierungen vor allem aber in randomisierten klinischen Studien zu untersuchen. Die im November 2008 veröffentlichte JUPITER-Studie konnte zwar zeigen, dass eine Statintherapie auch bei asymptomatischen Personen mit normalen LDL- und erhöhten hs-CRP-Werten das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren kann, eine direkte Untersuchung der klinischen Bedeutung eines zusätzlichen universellen hs-CRP-Screenings fehlt jedoch. Diese Studie erlaubt keine Berechnung des prädiktiven Wertes und wurde deshalb nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossen.

Ökonomische Bewertung

Es konnten keine gesundheitsökonomischen Studien identifiziert werden, die unmittelbar Daten zu Gesundheitseffekten und Kosten eines hs-CRP-Screenings erhoben haben. Bei den drei eingeschlossenen Studien handelt es sich um entscheidungsanalytische Modellierungen, in denen Daten zu den Effekten und Kosten des Screenings bzw. hauptsächlich der anschließend eingeleiteten Statintherapie und zu den Häufigkeiten kardiovaskulärer Ereignisse im Anschluss aus verschiedensten Quellen zugrunde gelegt werden. Die Qualität der Ergebnisse der Modellierungen hängen damit entscheidend von der Validität der verwendeten Quellen und der Adäquatheit der getroffenen Annahmen ab. Ein zentraler Punkt in der Frage der Effektivität bzw. Kosten-Effektivität eines hs-CRP-Screenings ist, ob überhaupt eine Therapie für die durch das Screening identifizierten Personen vorhanden ist, die die patientenrelevanten Erkrankungs- oder Todesfälle reduzieren kann. Nur in einem der entscheidungsanalytischen Modelle wurde die post-hoc-Analyse zu hs-CRP der Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS-Studie) verwendet, das andere Modell benutzte weniger adäquate Daten. Die Kostendaten, die zur Analyse der Kosten-Effektivität herangezogen wurden, bezogen sich entweder nicht auf den Kontext des deutschen Gesundheitssystems oder waren intransparent, unvollständig und veraltet. Neue Effektdaten zur Wirksamkeit der Statintherapie bei erhöhten hs-CRP-Werten liegen seit November 2008 durch die JUPITER-Studie vor. Deshalb kann der angenommene Behandlungseffekt durch Statine in dieser Population als bestätigt angesehen werden. Kostendaten für die auftretenden Ereignisse und diagnostischen sowie therapeutischen Maßnahmen, die bei einem Screening in Deutschland anfallen würden, müssten erhoben werden.

4.6 Schlussfolgerung

Es liegt keine ausreichende Evidenz dafür vor, dass bei der globalen Risikobestimmung für eine KHK oder kardiovaskuläre Erkrankung zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Rauchen, Cholesterin-, Glukosestoffwechsel, Blutdruck eine Bestimmung der hs-CRP-Werte vorgenommen werden sollte.

Eine zusätzliche Bestimmung des hs-CRP-Wertes erhöht die inkrementelle prädiktive Wertigkeit der Risikovorhersage. Ob diese Erhöhung klinisch relevant ist, so dass daraus eine Verminderung der kardialen Morbidität und Mortalität resultiert, ist nicht abschließend geklärt. Eine Unterstützung der

Entscheidung, ob eine zusätzliche Statintherapie zur Primärprävention durchgeführt werden soll, durch eine Bestimmung des hs-CRP-Wertes erscheint grundsätzlich am ehesten bei Personen mit mittlerem kardiovaskulärem Risiko (5 bis 20 % in zehn Jahren) klinisch relevant. Der Nachweis allein, dass eine Statintherapie bei asymptomatischen Personen mit normalen Lipid-, aber erhöhten hs-CRP-Spiegeln das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren kann, ist nicht ausreichend, um einen zusätzlichen klinischen Nutzen eines hs-CRP-Screenings zu belegen.

Die Frage der Kosten-Effektivität eines generellen oder auch auf die Personen mit normalen Lipidspiegeln begrenzten hs-CRP-Screenings ist derzeit ungeklärt. Zum einen ist die zusätzliche Effektivität des Screenings selbst noch nicht abschließend geklärt, zum anderen aber fehlen hinreichend aktuell erhobene Kostendaten für Deutschland. Um die Frage der Kosten-Effektivität zu klären, muss auch untersucht werden, wie viele Personen von einem solchen Screening betroffen wären, d. h. Daten zur Verteilung von hs-CRP- und Lipidspiegeln in der deutschen Bevölkerung müssten erhoben, bzw. soweit dies bereits in populationsbezogenen deutschen Beobachtungsstudien zu Risikofaktoren für die KHK geschehen ist, publiziert werden.

5 Summary

5.1 Background

Ischemic heart diseases remain one of the most frequent causes of morbidity and mortality in Germany and throughout the developed world. In a substantial portion of patients ($\geq 25\%$) with coronary heart disease (CHD), a myocardial infarction or sudden cardiac death without prior symptoms is the first manifestation of the disease. The risk of CHD can be lowered by changing behaviour alone or in conjunction with medical therapy. The choice of preventive action depends on an estimation of the long-term risk of suffering a serious cardiovascular event (e. g.; death, myocardial infarction). For the prediction of these events, well-known risk factors for CHD such as age, sex, smoking, hypertension, increased blood lipid level and co-morbidities such as diabetes mellitus are used. The question arises as to whether additional risk factors should be used in order to better predict the occurrence of CHD and stratify risk groups. In the pathogenesis of arteriosclerosis a central role is assigned to inflammatory processes. The high-sensitivity C-reactive Protein (hs-CRP) is a biomarker that indicates systemic inflammation processes. Hs-CRP-assays have been proven to be appropriate in practice because of sufficient stability, precision and availability of standards for calibration. Therefore, hs-CRP can be considered a potential candidate. Does the additional information gained through the measurement of hs-CRP lead to a clinically relevant improvement in risk prediction as compared to risk prediction based on traditional risk factors that are more easily measured and economically attractive? It would be clinically relevant if the prevention strategies changed for a portion of people and hence ultimately the cardiovascular mortality or burden of disease in general could be decreased or quality of life increased.

Apart from its medical use, the economic implications of a test procedure are also important. It is of interest to better characterize the relationship between the additional overall gain associated with use of hs-CRP and the additional costs as compared to risk assessment using traditional factors.

5.2 Research questions

The aim of the HTA report was to evaluate the available evidence in order to address the following questions:

- Does use of hs-CRP-tests contribute to better risk prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients as compared to previously established prediction models (risk scores)?
- How does accuracy criteria of the hs-CRP-test compare to accuracy criteria of the previously established risk scores?
- If hs-CRP improves prediction, is this improvement clinically relevant? i. e.; would prevention strategies change for a portion of people and as a result could cardiovascular mortality or burden of disease generally be decreased or quality of life increased?
- Is the use of hs-CRP as a screening test in addition to the common risk scores cost-effective, i. e.; what is the relationship between the additional costs and the additional overall gain as compared to risk assessment based only on traditional risk factors?

5.3 Methods

5.3.1 Inclusion criteria

Prognostic studies were included in the review in cases for which the study population was asymptomatic and the study itself involved a prospective population-based observation of cardiovascular events. The C-reactive Protein in the serum had to be measured using a high-sensitive assay and the prediction model with hs-CRP had to be compared to a prediction model using traditional risk factors such as age, sex, smoking, cholesterol, glucose metabolism, and blood pressure.

In addition, for the comparison of prediction models with and without hs-CRP an effect measure had to be reported for the test accuracy (e. g. sensitivity, specificity, ROC, area under curve (AUC) and C-statistics, respectively) and clinical endpoints used in the prediction models had to contain cardiac death, non-fatal myocardial infarction separately or in combination. Intervention studies with hs-CRP-Screening were limited to randomized clinical trials, non-randomized controlled studies with parallel group comparisons and decision-analytic modelling studies.

All systematic reviews, meta-analyses and HTA reports that referenced primary prediction studies examining the risk for incident CHD or CVD on the basis of hs-CRP measurements, involving study populations, technologies and outcomes as specified above, were included in the literature screening.

In addition all health-economic study types (cost studies, cost-minimization analyses, cost-consequence analyses, cost-effectiveness analyses, cost-efficacy analyses and cost-benefit analyses) which fulfilled the above specified criteria regarding study population, comparative technologies, outcomes and epidemiological study type were enclosed for intervention studies of hs-CRP-Screening. No restrictions were made regarding the perspective and time horizon of the studies.

5.3.2 Literature search

The literature search was completed by searching 26 electronic databases of the German Institute for Documentation and Information (DIMDI). The search period used was from 1995 to January, 2007.

HTA reports, systematic reviews, and health-economic evaluations were searched without temporal restriction in the databases of the Cochrane LIBRARY CDSR, NHS CRD DARE, the International Agency for Health Technology Assessment NHS CRD HTA, the National Health Service of the United Kingdom NHS-EED, the HTA database of the German Agency for Health Technology Assessment of the DIMDI, and the INAHTA database.

5.3.3 Selection, validity assessment and data abstraction

The aforementioned inclusion and exclusion criteria were used to pre-select articles thematically on the basis of their titles and abstracts in order to retrieve potentially relevant articles in full-text version. At least two authors judged independently the full-text literature with respect to whether it would fulfill the inclusion criteria. All selection steps were recorded in the reference lists and retained within DIMDI. Reasons for exclusion of literature obtained in full text were indicated. The evaluation of the enclosed articles took place on the basis of standardized check lists, the extraction on the basis of extraction tables and forms that were developed prior to the evaluation.

5.3.4 Data synthesis

The qualitative characteristics and quantitative parameters of all included studies were arranged and described systematically in evidence tables. For cost data utilized in the studies, currency conversions were performed by using purchasing power parities of the OECD and adjustment for inflation was performed to the year 2006.

5.4 Results

5.4.1 Results of the literature search

The literature search of the DIMDI databases, the manual search of the CRD HTA databases, and the inspection of bibliographies from secondary publications resulted in the identification of 1,577 references after the exclusion of duplicates. After consideration of title, author and abstract, 315 articles among these were obtained in full text. After application of inclusion and exclusion criteria, nine publications were included in the medical evaluation and three in the economic evaluation. Seven

studies (eight publications) investigated the incremental prediction of hs-CRP for myocardial infarction and cardiac-related death, one study assessed the effectiveness of hs-CRP as a screening test for prevention of cardiovascular events, and three studies examined health-economic aspects of the hs-CRP-test.

5.4.2 Results of the clinical evaluation

Within the seven identified studies (eight publications), there were four cohort studies and three nested case-control studies that included data from a total of 46,458 people. The study quality was partially ambiguous with respect to the representativeness of the study population and the definition of risk factors for cardiovascular events. Outcomes measurement primarily took place in a non-blinded fashion but the proportion of the observed subjects was typically below 80 % due to the long observation period or was unclear. The applied model-building methods and presentation of results were adequate. Only one of the models had been validated in another study population.

Does the use of hs-CRP add to existing prediction for risk prediction of cardiac events in asymptomatic persons?

This question can be answered affirmatively.

In six of the seven studies, crude and adjusted association measures such as odds ratio (OR), relative risk (RR) or hazard ratio (HR) of the hs-CRP-value and the later occurrence of cardiovascular events were reported. Adjustment for traditional risk factors was performed.

The unadjusted values for the OR, RR or HR, which typically compared the stratum with the highest hs-CRP-value to that with the lowest, fell between 1.2 and 4.5, the adjusted values between 0.7 and 2.47. Only in two of the eight publications were the adjusted association measures slightly above 2, while other values fell between 0.7 and 1.4. In three of the studies, the association measures were no longer statistically significant for hs-CRP.

The comparability of the absolute values of the association measures between the studies was limited due to the variation in the categorization of the hs-CRP-value, the slightly different clinical events that were considered as outcomes, and the various risk factors that were included in the adjustment. The tendency for adjustment of the association to result in a weakened predictive value was uniform across all studies.

How does accuracy of the hs-CRP-test compare with accuracy of the commonly used risk scores?

The accuracy data, at least on the basis of the AUC, generally improved marginally, though this improvement was not statistically significant in some cases. All seven studies estimated the incremental predictive value of the hs-CRP-value for cardiovascular events using regression models which contained only the traditional risk factors of age, sex, smoking, cholesterol, glucose metabolism, blood pressure as predictors as compared to regression models which additionally contained the hs-CRP level as predictor. The gain in prognostic value of the risk models was examined by means of the discrimination of the models on the basis of the area under the Receiver Operator Characteristics curve (AUC). The values of AUC for the models that contained the traditional risk factors without the CRP value as a predictor fell between 0.64 and 0.813, while the AUC values of the models that also used the CRP value as a predictor fell between 0.65 and 0.815; the differences between both models were between 0.00 and 0.027. Only in four of the seven studies was the difference in the AUC statistically significant. Since only one of the prediction models was validated in another study population, it is possible that the predictive value and discrimination of the models were over-estimated.

Can high or low hs-CRP test results modify the overall risk for cardiovascular events as predicted using previous risk factors in a manner that would result in altered actions, including either additional of or omission of a preventive measure?

This question cannot ultimately be clarified since the clinical relevance of the above-mentioned

increase in the AUC was examined only rudimentarily in one of the studies by means of a reclassification analysis. In this study, the study population was dispensed into four risk categories on the basis of the prediction model without CRP according to cardiovascular prevention guidelines: 10-year risk for experiencing a cardiovascular event of greater than 20 %, 10 to 20 %, 5 to 10 %, less than 5 %. The proportions of the study population in these categories were 0.8 %, 3.0 %, 8.4 % and 87.9 % respectively. The study population was reclassified after reassessing the risk using the model with CRP. Among the high risk study population (14.4 %) and the two middle risk categories (18.7 % and 21.3 %, respectively), 15 % were reclassified into a higher risk category whereas for the majority of women with low risk, only 2.1 % were reclassified. The actions implied by this reclassification were not investigated.

Does a decrease in hs-CRP-level or a change in strategy as introduced by the hs-CRP-test, lead to a reduction in myocardial infarctions and cardiac deaths?

This question cannot be answered since neither randomized nor non-randomized trials comparing the effectiveness of preventive actions introduced on the basis of a risk assessment using only traditional risk factors to the effectiveness of preventive actions introduced on the basis of a risk assessment using traditional risk factors and hs-CRP-level could be identified.

One decision-analytic modelling study used a Markov model to compare the increase in life expectancy by statin therapy in three groups of persons: persons without hyperlipidemia but elevated hs-CRP-levels (group 1), persons with elevated cholesterol levels requiring treatment (group 2) and persons with normal cholesterol and hs-CRP levels (group 3). The gain in life expectancy was comparable for 58 year old persons with elevated hs-CRP but normal LDL values and for persons with cholesterol levels requiring treatment (6.6 months vs. 6.7 for men, 6.4 vs. 6.6 for women), whereas persons without elevated cholesterol and hs-CRP-levels did not benefit considerably (0.6 months for men and women). In sensitivity analyses, the assumptions regarding the rate of myocardial infarctions and the efficacy of statin therapy with regard to the prevention of myocardial infarctions influenced the results most. They varied between 2.5 and 18 months of gained lifetime.

5.4.3 Results for the economic evaluation of hs-CRP

The question as to whether CRP screening is a cost-effective action cannot be answered, both because the effectiveness of an additional CRP screening has not yet been sufficiently proven and because there are no reliable cost data for the German context. Regarding the question of cost effectiveness of hs-CRP-screenings, three publications including two decision-analytic modelling studies were found for primary prevention with statins after stratifying the populations based on the results of a CRP test. In the first model, the assumption regarding the intervention strategy was such that all asymptomatic persons 35 years and older were tested with hs-CRP and statin therapy was started for elevated hs-CRP- and borderline lipid levels. This situation was compared to no hs-CRP-screening and statin therapy according to guideline recommendations. In the model, the cost-effectiveness was estimated for various age groups in five different European countries including Germany using a 5-year time horizon and adopting a societal perspective. For Germany, the additional cost of the hs-CRP-screening strategy in comparison to standard therapy according to guidelines for the different age groups fell between Euro 49,800 (35 to 44 years) and Euro 8,700 (55 to 64 years) per life-year gained. The calculated cost-effectiveness ratio for the higher age groups fell in a range that is usually regarded as cost-effective. The second model examined the outcomes of two groups of patients in a US health care context: those with hyperlipidemia who underwent hs-CRP-screening and were given statin therapy in the case of high hs-CRP levels and those who did not undergo CRP testing and were not given statin therapy. Cost-effectiveness- and cost-utility-analyses were conducted using a lifetime horizon and adopting a societal perspective and resulted in estimated additional costs for 58 year old men of Euro 52,000 per life-year gained and per quality-adjusted life year (QALY), respectively, and for 58 year old women, Euro 96,800 per life year and Euro 102,000 per QALY, respectively. The sensitivity analyses demonstrated screening is increasingly cost-effective for men and women if the 10-year risk of coronary artery disease (CAD) increases, the costs of the statin therapy decrease or the efficacy of statin therapy increases.

5.5 Discussion

The additional contribution of CRP screening to the risk prediction of cardiovascular events, adequate parameters for its assessment, and the clinical relevance of the results

In a majority of the studies included in this report, statistically significant associations between hs-CRP and cardiovascular events were best-proved with a risk estimate of less than 2.0 after controlling for well-known risk factors. A statistically significant increase in the AUC was reported in only three studies and in these cases the increase appeared to be small. A majority of the authors concluded that hs-CRP is not a clinically relevant predictor. However, no reference values exist regarding at what point the clinical increase can be considered relevant. Other authors argue that the AUC is not a suitable measure for selecting variables for a risk prediction model because other established risk factors such as low density lipoprotein (LDL) also did not cause a stronger increase in the AUC when added to the risk model and more generally because the assessment of the model fit is too narrow if only made on the basis of its discrimination. In one study, several different goodness-of-fit criteria were used for further assessment of the model fit, however, it remains unclear how the quantitative changes after adding hs-CRP as a predictor to the model are to be interpreted. The clinical importance of these changes is also unclear. If a new model can more accurately stratify individuals into higher and lower risk categories than a prior model, the risk prediction is considered improved. Therefore, the approach which is most likely to offer an indication of the clinical importance of the use of hs-CRP as an additional predictor is the reclassification into different risk categories as was accomplished in one of the previous studies. However, this study did not examine how the resulting decisions with regard to treatment would differ. Because clinical intervention studies describing the effect of hs-CRP-screening, the potential reclassification of individuals based on this screening and associated measures to prevent cardiovascular events are lacking, it is not possible to make statements regarding the clinical relevance of hs-CRP-screening.

The effectiveness of CRP as a screening test for the avoidance of cardiovascular events

A decision-analytic model examined the effect of statin therapy on the life expectancy of asymptomatic individuals with elevated CRP- and normal LDL cholesterol levels in comparison to other subgroups who received statin therapy. The gain in life expectancy attributable to statin therapy in this group was comparable to the gain in persons with elevated LDL cholesterol levels. This decision-analytic model relied on a single post-hoc analysis of a randomized clinical trial with regard to the increase in risk for persons with increased CRP values and the risk reduction resulting from statin therapy. Consequently, the results were highly uncertain and the modelling can only offer a first hint that the introduction of additional primary preventive actions such as statin therapy could be reasonable; the question has to be addressed as to whether additional CRP-screening of all asymptomatic persons or only of certain risk groups would be beneficial using modeling and most importantly randomized clinical studies.

The in November 2008 published JUPITER trial provided evidence that statin therapy can reduce the occurrence of cardiovascular events for symptomatic individuals with normal lipid and elevated hs-CRP levels. However, a direct assessment of the clinical value of universal hs-CRP-testing is still lacking and it should be noted that this trial does not yield a predictive value of hs-CRP, and therefore, was not included in our systematic assessment.

Economic evaluation

No economic evaluation studies could be identified that directly collected data on health outcomes and costs of hs-CRP-screening.

The three studies included are decision-analytic models that utilized data from various sources about the costs and effects of screening, the primary efficacy and costs of statin therapy initiation and the rate of subsequent cardiovascular events. The quality of the results of the model estimations thus essentially depends on the validity of the sources used and the adequacy of the assumptions. A central question related to the effectiveness and cost-effectiveness of CRP screening is whether therapy exists for patients identified by the screening process that can reduce patient illness or death. The post-hoc analysis of hs-CRP of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS Study) was used in only one of the decision-analytic models, while in the other

models there were no adequate data at that time point. The cost data used for the cost-effectiveness analysis either did not refer to the German health care context or were intransparent, incomplete or outdated. New data regarding the efficacy of statin therapy administered in the case of increased CRP values are published since November 2008 by the JUPITER trial. Therefore the assumed treatment efficacy by statins in this population seems to be confirmed. Cost data for the resulting events and diagnostic or therapeutic actions resulting from screening in Germany would have to be collected.

5.6 Conclusion

No sufficient evidence is available to support the notion that hs-CRP-values should be measured during the global risk assessment for CAD or cardiovascular disease in addition to the traditional risk factors of age, sex, smoking, cholesterol, glucose metabolism, and blood pressure.

The additional measurement of the hs-CRP-level increases the incremental predictive value of the risk prediction. It has not yet been clarified whether this increase is clinically relevant and results in a reduction of cardiovascular morbidity and mortality. An altered assessment of the cardiovascular risk by hs-CRP-testing would result in a different decision as to whether additional statin therapy should be initiated for primary prevention, most likely affecting those who fall in an intermediate cardiovascular risk group. Statin therapy can reduce the occurrence of cardiovascular events for asymptomatic individuals with normal lipid and elevated hs-CRP levels. However, this is not enough to provide evidence for a clinical benefit of hs-CRP-screening.

The cost-effectiveness of general hs-CRP-screening as well as screening among only those with normal lipid levels remains unknown at present due to the fact that the question of efficacy of screening-tests has not yet been definitely clarified and sufficiently up-to-date cost data for Germany are lacking.

In order to determine cost-effectiveness, it is essential to assess how many people would be affected by such a screening; that is, data regarding distribution of CRP- and lipid level in the German population would have to be collected or published in the event that this has already been done in previous population-based German observation studies of CAD risk factors.

6 Hauptdokument

6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Nach wie vor zählen in Deutschland die chronische ischämische Herzkrankheit, der akute Myokardinfarkt (MI) und die Herzinsuffizienz, die zusammen als Herz-Kreislaufkrankheiten 2004 bei ca. 194.000 Männern und Frauen zum Tod führten, zu den häufigsten Todesursachen. Dies entspricht einem Anteil von etwa 23,7 % aller Todesfälle 2004 (Statistisches Bundesamt 2006).

Bei einem erheblichen Anteil der Patienten ($\geq 25\%$) mit koronarer Herzkrankheit (KHK) stellt ein Herzinfarkt oder der plötzliche Herztod ohne vorausgehende Symptome die Erstmanifestation der Erkrankung dar. Der plötzliche Herztod ist somit die größte Gefahr beim Auftreten eines akuten MI (Löwel 2006). Dagegen zeigen die Menschen, die einen Herzinfarkt überleben, ein hohes Risiko einer dauerhaften Invalidität, die teilweise mit Pflegebedürftigkeit und Einschränkung der Lebensqualität verbunden sein kann (Löwel 2006). Weiterhin zählen Arbeitsunfähigkeit und frühzeitige Berentung wegen verminderter Erwerbsfähigkeit zu den Folgen, die ebenfalls Auswirkungen auf die Gesellschaft haben (Löwel 2006). Die Krankheitskosten für ischämische Herzkrankheiten (I20-I25) lagen 2004 in Deutschland für alle Altersgruppen bei 6.190 Mio. Euro, davon wurden durch den akuten Herzinfarkt (I21) 1.389 Mio. Euro verursacht. Im gleichen Jahr gingen der Bundesrepublik durch die Erkrankung an ischämischen Herzkrankheiten 135.000 Erwerbstätigkeitsjahre in allen Altersklassen verloren, inbegriffen sind 64.000 verlorene Erwerbstätigkeitsjahre durch die Erkrankung an einem akuten MI (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2007). Das Risiko für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen und ihrer Manifestation in Form von kardialen Tod und nichttödlichen Herzinfarkten kann durch Verhaltensänderungen allein oder begleitet durch medikamentöse Therapien gesenkt werden. Deshalb erscheint es sinnvoll, für asymptomatische Personen Präventionsstrategien zu entwickeln (Greenland 2001). Die Wahl der diagnostischen und therapeutischen bzw. präventiven Maßnahmen hängt insbesondere von der Einschätzung des langfristigen Risikos, ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (Tod, Herzinfarkt) zu erleiden, ab (De Backer 2003). Zur Umsetzung der Ergebnisse der Risikoabschätzung in unterschiedliche Präventionsstrategien werden beispielsweise anhand des Framingham-Risikoscores asymptomatische Patienten in drei Kategorien eingeteilt: Patienten mit hohem, mittlerem und niedrigem Risiko. Für die Risikoeinschätzung von Patienten mit mittlerem Risiko wären zusätzliche Informationen durch nicht-invasive Testverfahren, die zu einer Reklassifizierung entweder in die Hochrisiko- oder Niedrigrisikogruppe führen, von besonderem Interesse. Hierzu könnte die Messung des hochsensitiven C-reaktiven Proteins (hs-CRP), einem Biomarker für systemische Entzündung, eingesetzt werden (Greenland 2001, Smith 2006). Ein solcher Test muss sich neben den in den traditionellen Risikoscores erfassten Risikofaktoren als unabhängiger Prädiktor für schwere kardiale Ereignisse erweisen. Derzeit wird der hs-CRP-Test nur bei konkretem Krankheitsverdacht als Leistung der Gesetzlichen Krankenkasse erstattet.

Neben der medizinischen Wirksamkeit ist in diesem Zusammenhang auch die Wirtschaftlichkeit eines Testverfahrens von Bedeutung. Bei der ökonomischen Evaluation einer neuen medizinischen Technologie interessieren in der Regel der zusätzliche Nutzen und die zusätzlichen Kosten im Vergleich zu den in der Praxis am weitesten verbreiteten Verfahren oder/und zur besten verfügbaren Vergleichstechnologie. Falls der Einsatz von hs-CRP-Tests zu einer besseren Risikostratifizierung, einer effektiveren Prävention und letztlich geringerer Mortalität oder Morbidität durch KHK führen würde, könnte dies die Kosten-Effektivitäts-Relation durch zusätzlich gewonnene Lebensjahre oder qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALY) günstig beeinflussen. Inwieweit die Screeningkosten für hs-CRP sowie die zur Prävention verursachten Kosten von Einsparungen durch eine geringere Leistungsanspruchnahme in der Folgezeit gekennzeichnet sind, bleibt gemäß den Konzepten der ökonomischen Evaluation von Gesundheitsleistungen zu beurteilen.

6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

6.2.1 Beschreibung der Zielerkrankung koronare Herzkrankheit (KHK)

6.2.1.1 Definition

Der Begriff Herz-Kreislaufkrankung ist nicht einheitlich definiert, firmiert jedoch als Oberbegriff über eine Reihe von Erkrankungen, die zum Teil fließende Übergänge aufweisen, zum Teil scharf abgegrenzt werden können. Im weitesten Sinn umfasst er sämtliche Krankheiten des Herzens und des Kreislaufsystems (Löwel 2006). Im engeren Sinn können hier alle angeborenen und erworbenen Herzerkrankungen zugeordnet werden, wie z. B. ischämische Herzerkrankungen, alle Formen der Kardiomyopathien, valvuläre Herzerkrankungen, kongenitale Herzerkrankungen, Erkrankungen des Perikards, dem Zustand nach Herzoperationen, Erkrankungen des kleinen Kreislaufs, Infektionen des Herzens, weiter alle angeborenen und erworbenen Erkrankungen im Bereich des arteriellen und venösen Gefäßsystems einschließlich thrombembolischer Komplikationen.

Als koronare Herzkrankheit (KHK; Synonyme: „ischämische Herzkrankheit“, „chronische Herzkrankheit“; ICD-10 Code: I20-I25; ICD = International classification of diseases) wird die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzarterien bezeichnet. Im englischen Sprachraum werden die Begriffe coronary artery disease (CAD), coronary heart disease (CHD) bzw. symptombezogene Krankheitsbegriffe wie z. B. stable angina oder unstable angina synonym verwendet, obwohl letztere auch als Manifestation anderer Ursache auftreten können.

Charakteristisch ist, dass die Einengung des Lumens zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot führen kann. Durchblutungsstörungen des Myokards unterschiedlich starker Ausprägung können die Folge sein (Ischämie). Eine Myokardischämie kann sich als

- Angina pectoris (AP; ICD-10-Code: I20),
- Stille Myokardischämie (ICD-10-Code: I25.5),
- Akuter MI (ICD-10-Code: I21),
- Herzrhythmusstörung (ICD-10-Code: I47-I48),
- Plötzlicher Herztod (ICD-10-Code: I46.1) oder
- Herzinsuffizienz (ICD-10-Code: I50)

äußern (Löwel 2006).

Bei der KHK ist zwischen der chronischen und der akuten Form zu unterscheiden. Die stabile AP gehört zur chronischen Form der KHK und ist durch reproduzierbare, anstrengungsabhängige Brustschmerzen charakterisiert. Unter dem Begriff akutes Koronarsyndrom (AKS) werden Phasen der KHK bezeichnet, die von unmittelbarer Lebensbedrohung gekennzeichnet sind. Dies ist bei der instabilen AP, dem MI mit und ohne Streckenhebungen (ST-Streckenhebungs-MI bzw. Nicht-ST-Streckenhebungs-MI (STEMI bzw. NSTEMI)) sowie beim plötzlichen Herztod der Fall. Ätiopathogenetisch als Entität zu verstehen und ebenfalls Folge atherosklerotischer und atherothrombotischer Prozesse sind darüber hinaus die ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung (ZVK) sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) (Viles-Gonzalez 2004).

6.2.1.2 Pathologie

Ausgangsprozess des Krankheitsgeschehens ist die Atherosklerose, die in physiologischerweise schon in der Kindheit beginnt und im Erwachsenenalter voranschreitet (McGill 2000). Man versteht darunter die degenerative Veränderung der Gefäßwand der Arterien, die mit einer Einlagerung von lipid- und fibrinhaltigem Material (Atherome, Plaques) einhergeht. Brechen diese atherosklerotischen Gefäßläsionen auf, können sich Thromben, arterio- oder kardioarterielle Embolien bilden. Diesen Vorgang bezeichnet man als Atherothrombose (Viles-Gonzalez 2004). Beide Prozesse, Atherosklerose und Atherothrombose, sind prinzipiell im gesamten Gefäßsystem des Körpers anzutreffen.

Ihre lebensbedrohlichen Konsequenzen beziehen sich jedoch vor allem auf die Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, die zum akuten MI bzw. zum kardialen Tod, zu zerebrovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacken (TIA) sowie zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit führen (pVAK) (Naghavi 2006). Da dieser Health Technology Assessment (HTA)-Bericht auf die Zielindikation KHK abstellt, werden diese anderen Manifestationen jedoch nicht behandelt.

Neuere Forschungsarbeiten zeigen, dass Atherosklerose als komplexer Prozess verstanden werden muss, der im Wesentlichen auf einer Entzündungsreaktion der Gefäßwand beruhen soll (Libby et Ridker 2004). Durch Akkumulation von modifizierten Lipiden unter der Gefäßinnenwand (Intima) und einer Dysfunktion der Endothelzellen kommt es dabei zu lokalen Entzündungsreaktionen der Endothelzellen.

Der Prozess der Atherosklerose selbst, der zu Veränderungen der Arterien mit Verhärtung, Verdickung, Elastizitätsverlust und Lumenreduktion führt, kann sowohl als Folge als auch als Auslöser einer Entzündungsreaktion betrachtet werden (Koenig 2003).

6.2.1.2.1 Atherosklerose als Folge einer Entzündungsreaktion

Wenn Atherosklerose als Folge einer Entzündungsreaktion verstanden wird, führen Adhäsionsmoleküle zum Anhaften von Blutmonozyten, die in den subintimalen Raum eindringen. Es kommt zur Umbildung in Monozyten und Makrophagen, die die Lipide aufnehmen, wobei beim häufig stattfindenden Zelltod (Apoptose) die Lipide in den Kern der Plaques freigesetzt werden und diese dabei vergrößern. Gleichzeitig aktivieren ausgeschüttete Wachstumsfaktoren die Einwanderung von glatten Muskelzellen aus der Gefäßmittelwand (Media) in die Intima, wo sie Matrixmaterial synthetisieren und eine fibröse Kappe um die Plaques bilden. Die fibröse Kappe trennt die lipidreichen Plaques von zirkulierenden Blutplättchen und den Enzymen der Blutgerinnung, deren Kontakt mit den Plaques mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Bildung von Blutgerinnseln (Thromben) führt. Kommt es zum Einreißen (Ruptur) der Kappe und einer Freisetzung des Lipidkerns, dann entstehen Blutgerinnsel und es besteht innerhalb kürzester Zeit die Möglichkeit des Gefäßverschlusses. Dies kann bei fehlenden alternativen Wegen des Blutflusses zum Absterben (Nekrose) von Myokardgewebe (akuter MI) führen. Die Stabilität bzw. die Ruptur eines Plaque hängt von seiner Zusammensetzung ab. Hohe Anteile an Fett und an Zelltypen, die für den Entzündungsprozess typisch sind (Makrophagen, T-Lymphozyten, Mastzellen), erhöhen die Wahrscheinlichkeit für eine Plaqueruptur (Libby und Ridker 2004). Die Vulnerabilität eines Plaques wird weiterhin von der Wandspannung, der Größe und der Lokalisation des Plaques bestimmt sowie vom Ausmaß des Blutflusses an der Lumenfläche.

6.2.1.2.2 Atherosklerose als Auslöser einer Entzündungsreaktion

Atherosklerose selbst ist jedoch ein Prozess, der ebenfalls eine systemische, geringgradige inflammatorische Antwort auslöst (Koenig 2003). Proinflammatorische Stimuli, worunter eine Reihe von bekannten Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht oder Typ-2-Diabetes fallen, lösen die Bildung von primären proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin (IL)-1 und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) aus. Stimulation von Botenzytotoxinen (z. B.) IL-6 induziert die Akute-Phase-Reaktion in der Leber, während gleichzeitig Adhäsionsmoleküle, Hitzeschockproteine und andere Mediatoren aus Endothel- und anderen Zellen freigesetzt werden. Besonders in den letzten Jahren durchgeführte prospektive Studien weisen auf einen starken Zusammenhang zwischen systemisch messbaren Inflamationsmarkern, wie Zytokinen (IL-6, TNF-alpha), Adhäsionsmolekülen (ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin) und verschiedenen Akute-Phase-Proteinen, wozu das C-reaktive Protein (hs-CRP) zählt, und dem Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte hin.

6.2.1.2.3 Der vulnerable Patient

Es mehren sich die Hinweise, dass instabile Plaques nicht nur lokalisiert auftreten, sondern dass Patienten mit AKS an mehreren Stellen Plaquerupturen mit und ohne Thrombusformation zeigen,

verbunden mit erhöhten Entzündungsmarkern sowie Aktivierung des Gerinnungssystems. Diese Beobachtungen einer nicht nur lokalisierten, sondern diffusen Plaqueinstabilität haben zu dem Begriff des sog. Vulnerablen Patienten geführt. Dieses Konzept hat sowohl therapeutische als auch diagnostische Implikationen. So wird neben der fokalen Revaskularisierung die Bedeutung einer systemischen Therapie unterstrichen. Im Hinblick auf die Risikoabschätzung bzw. Diagnostik kann systemisch fassbaren Inflammationsmarkern eine besonderen Rolle zukommen (ESC ACS guidelines 2007).

6.2.1.3 Klinik

6.2.1.3.1 Stabile Angina pectoris (AP)

Im Frühstadium der Atherosklerose sind in der Regel keine klinischen Symptome vorhanden. Für die Klinik entscheidend ist die Lichtungseinsengung der Herzkranzarterien, die – zunächst nur unter Belastung – zur Ischämie führt. Diese zeigt sich klinisch meistens als stabile AP, die reproduzierbar bei körperlicher oder psychischer Belastung auftritt und in Ruhe oder bei Gabe von Nitroglyzerin verschwindet. Auch durch Kälte, Hitze, Feuchtigkeit, opulente Mahlzeiten und Geschlechtsverkehr können AP-Anfälle ausgelöst werden. Typischerweise ist ein AP-Anfall mit einem starken Enge- und Schmerzgefühl in der Brust, teils auch Angst und Atemnot sowie Schmerzausstrahlung in den linken Arm, Schulter, Hals, Kinn oder Oberbauch verbunden. In Ruhe bleibt die Durchblutung des Herzmuskels häufig selbst bei hochgradigen Einengungen (Stenosen) noch ausreichend. Erst bei Stenosen mit einer Verminderung des Lumens über 90 % kann die Durchblutung auf einen kritischen Punkt abnehmen, so dass pektanginöse Beschwerden auch in Ruhe auftreten können, während bei Belastung eine Ischämie, die eine AP auslöst, bereits bei mittelgradigen Stenosen nachweisbar sein kann. Eine ausgeprägte Kollateralzirkulation, als mögliche Folge einer länger bestehenden Stenose oder eines Verschlusses, kann eine Myokardischämie in Ruhe oder unter Belastung teils oder ganz kompensiert sein (DGK-Leitlinie Interventionelle Koronartherapie 1999, Hombach 2001).

Die stabile AP wird nach Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS) in vier Schweregrade eingeteilt, die für das therapeutische Vorgehen von Bedeutung sind (Tabelle 1):

Tabelle 1: Klassifikation der stabilen Angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society)

CCS-Grad	Definition	Beispiel
I	Keine Angina pectoris bei normaler Belastung, Angina pectoris bei sehr hoher Belastung oder andauernder Anstrengung	Angina pectoris z. B. beim Schneeräumen, beim Dauerlauf
II	Geringe Einschränkung bei normalen Tätigkeiten	Angina pectoris beim schnellen Treppensteigen, beim Bergaufgehen, bei Belastung kurz nach dem Aufwachen
III	Deutliche Einschränkung der Leistungsfähigkeit	Angina pectoris beim An- und Ausziehen, längerem langsamen Gehen, leichter Hausarbeit
IV	Angina pectoris bei jeder Belastung oder in Ruhe	Angina pectoris unterhalb der bei Grad III genannten Belastungen

CCS = Canadian Cardiovascular Society.

Quelle: Dietz et Rauch 2003

6.2.1.3.2 Akutes Koronarsyndrom (AKS)

In der Regel krisenhaft sind akute, meistens in Ruhe auftretende Myokardischämien Folgen einer Plaqueruptur oder –erosion mit folgender Thrombusbildung. Bei Totalverschluss der Arterie kann ein Absterben (Nekrose) des Herzmuskelgewebes resultieren. Klinisch kann dies als ein akuter MI

imponieren, bei inkomplettem Verschluss als instabile AP. Allerdings kann auch ein Totalverschluss lediglich zu einer instabilen AP führen. Nach einer entsprechenden Kollateralisation, beispielsweise nach früheren Verschlüssen, ist es auch möglich, dass es zu keiner Zustandsveränderung kommt. Der ST-Hebungsinfarkt (STEMI), der Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und die instabile AP werden unter dem Begriff ACS subsumiert (Braunwald 2002).

2000 kam es zu einer Neueinteilung des AKS. Das fortschreitende Verständnis der Pathophysiologie bei AKS sowie die Verfügbarkeit von sensitiven und gewebespezifischen Biomarkern (Kreatin-Kinase Herzmuskeltyp (CK-MB), Troponin T und I), die Indikatoren für eine Nekrose von Myokardzellen sind, differenzierte die Klassifikation der instabilen AP nach Braunwald (Hamm und Braunwald 2000) und führte zu einer Neudefinition des Herzinfarktes (Joint ESC/AHA 2000).

Die Klassifikation der instabilen AP (vgl. Tabelle 2) basierte ursprünglich ausschließlich auf klinischen Symptomen und dient der Risikostratifizierung für Therapie und klinische Studien. Nunmehr wird Gruppe IIIB in Patienten mit einer Erhöhung des Troponinspiegels und ohne eine solche Erhöhung eingeteilt. Patienten ohne Erhöhung haben eine weit bessere Prognose als erstere. Bei Troponin-negativen Patienten beträgt das Risiko, innerhalb eines Monats einen MI zu erleiden oder zu sterben, weniger als 2 %, bei Troponin-positiven Patienten hingegen zwischen 15 und 20 %.

Tabelle 2: Klassifikation der instabilen Angina pectoris

Klassifikation der instabilen AP nach Braunwald		Klinische Umstände		
		Klasse A	Klasse B	Klasse C
		Patienten mit einer klar definierten extrakardialen Ursache der Verstärkung der kardialen Ischämie (sekundäre instabile AP)	Patienten ohne extrakardiale Ursache der Verstärkung der kardialen Ischämie (primäre instabile AP)	Patienten mit instabiler AP innerhalb von zwei Wochen nach einem akuten Myokardinfarkt (postinfarzielle instabile AP)
Schweregrad	Klasse I Neu aufgetretene, schwere oder zunehmende AP; keine Beschwerden in Ruhe	IA	IB	IC
	Klasse II Ruhe-AP im letzten Monat, aber nicht in den letzten 48 Stunden (subakute Ruhe-AP)	IIA	IIB	IIC
	Klasse III Ruhe-AP innerhalb der letzten 48 Stunden (akute AP)	IIIA	IIIB-Troponin-neg IIIB-Troponin-pos	IIIC

AP = Angina pectoris.

Quelle: Dietz et Rauch 2003

Der MI kann sich ähnlich wie ein AP-Anfall äußern. In der Regel hält er aber länger als 20 Minuten an, der häufig von Vernichtungsgefühl und Todesangst begleitete Schmerz ist intensiver. Wie auch in den Prävalenzstudien zum MI der Weltgesundheitsorganisation (WHO; MONICA) wurde der MI bis vor einigen Jahren allgemein anerkannt als das Vorhandensein einer Kombination aus zwei von drei Kriterien definiert: Typische klinische Symptome (z. B. Brustschmerz), Enzymanstieg und typisches Elektrokardiogramm (EKG) –Muster mit der Entwicklung von Q-Zacken. Erfasst wurden mittels dieser Kriterien jedoch nur größere Nekrosen des Myokards. Es existiert kein unterer Schwellenwert, der die Prognose des Patienten unbeeinflusst ließe. Daher beschreibt die neue Definition jegliche Nekrose von Myokardzellen infolge einer Ischämie unabhängig von ihrer Größe als MI. Mit Biomarkern und den derzeit angewandten bildgebenden Verfahren können Gewebenekrosen von weniger als einem Gramm festgestellt werden. Wenn eines der folgenden diagnostischen Kriterien erfüllt ist, gilt dies als

akuter (acute), sich entwickelnder (evolving) oder gegenwärtiger (recent) MI:

1) Typischer Anstieg und graduelles Abfallen (Troponin) oder schnelles Ansteigen und Abfallen (CK-MB) von biochemischen Markern der myokardialen Nekrose zusammen mit wenigstens einem der folgenden Kriterien

- a) Ischämische Symptome
- b) Entwicklung pathologischer Q-Zacken im EKG
- c) EKG-Veränderungen mit Hinweis auf eine Ischämie (ST-Segment-Streckenhebung oder Depression)
- d) Intervention an den Koronararterien (z. B. Angioplastie)

2) Pathologiebefund eines akuten MI

Jedes der folgenden Kriterien fungiert als Kriterium für einen bekannten (established) MI:

- a) Entwicklung von neuen pathologischen Q-Zacken in einer EKG-Serie, wobei sich der Patient an frühere Symptome erinnern oder nicht erinnern kann. Biochemische Marker für Nekrose des Myokards können sich normalisiert haben, je nach der Länge der seit dem Infarkt vergangenen Zeit.
- b) Pathologiebefund eines verheilten oder heilenden MI (The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee 2000).

Der Zustand von Patienten mit instabiler AP und Troponinerhöhung ohne EKG-Veränderung wird auch als Non-ST-Streckenhebungs-MI (NSTEMI) bezeichnet, der MI mit ST-Streckenhebung im EKG als STEMI. Haben sich Q-Zacken im EKG entwickelt, so wird der MI auch als Q-Zacken-MI bzw. Q-Wellen-MI (QWMI) oder auch transmuraler MI bezeichnet. Wenn sich nach einem NSTEMI oder STEMI keine Q-Zacken entwickeln, so wird dies als Non-Q-Wave-MI (NQWMI) bezeichnet. Der STEMI wurde früher als akuter MI bezeichnet. Diese veränderte Definition des MI bedeutet, dass Patienten, deren Zustand früher als instabile AP diagnostiziert wurde, nun bei begleitender Markererhöhung als Patienten mit MI gelten. Dies hat für die epidemiologische Erfassung des MI zur Folge, dass die Inzidenz des MI, allein aufgrund der veränderten Definition steigt, während die Letalität der Erkrankung sinkt. Für klinische Studien, die entweder den MI als Einschlusskriterium oder Endpunkt verwenden, ist die Vergleichbarkeit bei verschiedenen Definitionen, insbesondere auch die Vergleichbarkeit mit früheren Studien unter Umständen nicht mehr gegeben.

Die veränderte Nomenklatur des AKS ist Tabelle 3 zu entnehmen:

Tabelle 3: Einteilung des akuten Koronarsyndroms

Neue Nomenklatur	Alte Nomenklatur
Instabile AP (ohne Troponinerhöhung und ohne EKG-Veränderungen)	Instabile AP
NSTEMI (mit Troponinerhöhung)	Nichttransmuraler Myokardinfarkt
STEMI	Akuter Myokardinfarkt

AP = Angina pectoris. EKG = Elektrokardiogramm. NSTEMI = Nicht-ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt. STEMI = ST-Streckenhebungs-Myokardinfarkt.

Quelle: Stierle et Niederstedt 2003

6.2.1.4 Diagnostik

Als Basisdiagnostik der KHK spielt die Anamnese mit genauer Feststellung der Art der Beschwerden, die Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit und die Erfassung der Risikofaktoren eine bedeutende Rolle, neben der körperlichen Untersuchung werden Blutdruckmessung, 12-Kanal-Ruhe-EKG,

Messung von Gewicht und Körpergröße, gegebenenfalls Röntgenaufnahmen der Brust und Laboruntersuchungen beispielsweise zum Blutzucker, Lipid-, Schilddrüsenhormonstatus etc. durchgeführt. Die spezielle Diagnostik kann als nicht-invasive Verfahren Belastungs-, Langzeit-EKG, pH-Ruhe-, Stressechokardiografie, Myokardszintigrafie, Computertomografie oder Magnetresonanztomografie umfassen.

Der Goldstandard wegen der Invasivität und den damit verbunden Risiken erst sekundär anzuwendende diagnostische Schritt ist die Koronarangiografie. Limitationen der Angiografie sind, dass sie kein verlässlicher Indikator für die funktionelle Bedeutung einer Stenose ist, ebenso wenig lässt sich angiografisch entscheiden, welche Plaques zu einem akuten Koronarereignis führen und welche nicht. So können Plaques mit einer hohen Rupturneigung „angiografisch insignifikant“ sein, d. h. der Gefäßdurchmessers ist weniger als 75 % (beim Hauptstamm weniger als 50 %) verengt, und „signifikante Plaques“ (Stenose > 75 %) müssen keine hohe Rupturwahrscheinlichkeit haben. Da in der Regel deutlich mehr angiografisch insignifikante, als signifikante Plaques vorhanden sind, ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Ruptur bei einer insignifikanten Plaque erfolgt, höher. Trotz dieser Limitationen stellen Ausmaß und Schwere der KHK und Dysfunktion des linken Ventrikels, die angiografisch festgestellt werden, die aussagekräftigsten klinischen Prädiktoren der langfristigen Outcomes dar. Zur Beurteilung der globalen Ruhefunktion der linksventrikulären Kammer wird die Auswurf-, auch Ejektionsfraktion (EF) genannt, herangezogen. Dabei handelt es sich um das Verhältnis zwischen Schlag- (Blutvolumen bei Systole) und enddiastolischem Volumen (Tabelle 4) (Hombach 2001)

Tabelle 4: Einteilung der linksventrikulären Dysfunktion

LV-Dysfunktion	EF
Keine	> 0,6
Mild	0,5–0,6
Mäßig	0,35–0,5
Hochgradig	< 0,35

EF = Ejektionsfraktion. LV = Linksventrikuläres Volumen.

Quelle: Hombach 2001

Für weitergehende Fragestellungen können zur Angiografie spezielle Untersuchungsmethoden wie der intravaskuläre Ultraschall (IVUS), oder intrakoronare Druck- und Flussgeschwindigkeitsmessung hinzukommen.

6.2.1.5 Therapie

Therapieziele sind neben der Reduktion der Sterblichkeit die Verminderung der kardiovaskulären Morbidität, insbesondere die Vermeidung von Herzinfarkten und die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, der Erhalt und die Verbesserung der Lebensqualität durch Vermeidung von AP-Beschwerden und der Erhalt der Belastungsfähigkeit. Die Therapie der KHK hat drei Ansatzpunkte:

- Die Beeinflussung von Risikofaktoren
- Die Vermeidung von MI-Ischämien durch Verhaltensänderungen und medikamentöse Maßnahmen
- Die Verbesserung der myokardialen Perfusion durch invasive Therapie

6.2.1.5.1 Sekundärprävention

Eine konsequente Umsetzung sekundärpräventiver Maßnahmen kann die Prognose und Leistungsfähigkeit von KHK-Patienten verbessern. An Genese und Progression der KHK sind in erheblichem Ausmaß Risikofaktoren beteiligt, die zum Großteil durch Veränderungen des Lebensstils

und durch Medikamentengabe positiv beeinflusst werden können (Tabelle 1). Dementsprechend hat der Patient durch Umstellung seines Lebensstils, sachgerechten Umgang mit Medikamenten und richtigem Laienverhalten bei drohenden oder akuten Komplikationen (Verdacht auf Herzinfarkt) die Möglichkeit, selbst aktiv den weiteren Verlauf seiner Erkrankung zu beeinflussen (Dietz und Rauch 2003). Beim Risikomanagement sollte das Schwergewicht auf die Risikofaktoren gelegt werden, die das größte Potenzial zur Risikoreduktion haben oder die am wahrscheinlichsten positiv zu beeinflussen sind. Die Empfehlungen zum Management von Risikofaktoren basieren auf klinischen und Beobachtungsstudien. Entsprechend der Evidenz sowohl des ursächlichen Einflusses auf die KHK als auch des Einflusses einer Modifikation des Risikofaktors auf klinische KHK-Ereignisse nahm die 27th Bethesda Conference eine Kategorisierung der KHK-Risikofaktoren vor, die in den American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) Practice Guidelines-Update von 2002 zur Behandlung von Patienten mit stabiler AP übernommen und entsprechend des jüngsten Forschungsstandes auf die verschiedenen Risikofaktoren angewendet wurde (Tabelle 5) (Pearson 2002).

Tabelle 5: Kategorien für Risikofaktoren bei der Risikomodifizierung

	Risikofaktorenkategorie	Der Kategorie zugeordnete Risikofaktoren
- I	Risikofaktoren, die klar mit einer Zunahme des Risikos für KHK assoziiert sind und für die durch Interventionen eine Reduktion koronarer Krankheitsereignisse gezeigt werden konnte	- Rauchen - LDL-Cholesterin-Blutspiegel - Bluthochdruck - (Hypertrophie des linken Ventrikels) - Thrombogenetische Faktoren (Fibrinogenspiegel)
- II	Risikofaktoren, die klar mit einer Zunahme des Risikos für KHK assoziiert sind und für die durch Interventionen eine Reduktion koronarer Krankheitsereignisse wahrscheinlich sind	- Diabetes mellitus - Triglyzeridspiegel - Adipositas (BMI ≥ 30) - Körperliches Training
- III	Risikofaktoren, die klar mit einer Zunahme des Risikos für KHK assoziiert sind und für die durch Interventionen eine Reduktion koronarer Krankheitsereignisse möglich sein könnte	- Psychosoziale Faktoren (Typ-A-Persönlichkeit, Stress, Depression, Feindseligkeit, Ängstlichkeit, psychosoziale Unterstützung) - Lipoprotein(a)-Blutspiegel - Homocystein-Blutspiegel - Alkoholkonsum
- IV	Risikofaktoren, die mit einer Zunahme des KHK-Risikos assoziiert sind, die aber nicht modifiziert werden können oder deren Modifikation wahrscheinlich nicht die Inzidenz der koronaren Krankheitsereignisse verändern würde	- Alter, Geschlecht, Familiengeschichte mit KHK (Vater mit MI vor 55. Lebensjahr oder Mutter vor 65. Lebensjahr)

BMI = Body Mass Index. KHK = Koronare Herzkrankheit. MI = Mykardinfarkt. LDL = Low density lipoprotein.

Quelle: Pearson 2002

Außerdem konnte für eine Reihe von vorgeschlagenen Therapien zur Risikofaktorenmodifikation kein Effekt zur Risikoreduktion koronarer Ereignisse festgestellt werden wie z. B. bei der Supplementation mit antioxidativen Vitaminen (Vitamin A oder/und Vitamin C, Vitamin E), der Hormonersatztherapie (HET) für Frauen nach der Menopause oder der Chelattherapie (Gibbons 2003) sowie der Senkung des Homocysteinspiegels durch Vitamine und Folsäure.

Die Empfehlungen verschiedener medizinischer Fachgesellschaften zur Sekundärprävention konzentrieren sich dementsprechend alle auf die Risikofaktoren der Klassen I und II. Hier werden die jüngsten Empfehlungen der ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients with Stable Angina und der Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen KHK der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) (Dietz und Rauch 2003) herangezogen. Die Empfehlungen wichen teilweise bei der Festlegung der zu erreichenden Zielwerte leicht voneinander ab (Tabelle 6) (Pearson 2002).

Tabelle 6: Ziele und Empfehlungen für Interventionen zur Sekundärprävention

Ziele	Interventionen und Empfehlungen
- Rauchen: Beendigung	- Eindringliche Empfehlung zur Beendigung des Rauchens, Vermeidung von Passivrauchen, Beratung auch über pharmakologische Therapien und Verhaltensprogramme
Blutdruckkontrolle: ACC/AHA: - < 140/90 mmHg oder - < 130/85 mmHg bei Herz- oder Niereninsuffizienz - < 130/80 mmHg bei Diabetikern DGK: - < 130/85 mmHg - < 120/80 mmHg bei Herz- oder Niereninsuffizienz oder Diabetes	- Lebensstiländerungen (Gewichtskontrolle, körperliches Ausdauertraining, Begrenzung des Alkoholkonsums, Reduktion der Kochsalzzufuhr, Schwerpunkt der Ernährung auf Obst, Gemüse, Molkereiprodukte mit niedrigem Fettgehalt) - Zusätzlich medikamentöse Therapie angepasst an jeweilige Situation beim Patienten (z. B. Betablocker, ACE-Hemmer, AT1-Blocker, Kalziumantagonisten etc.)
Fettstoffwechsel - LDL-Cholesterin < 100 mg/dl - HDL-Cholesterin > 40 mg/dl ACC/AHA: - Triglyzeride < 150 mg/dl DGK: - Triglyzeride < 200 mg/dl	- Anpassung der Ernährung (Mittelmeerkost mit geringem Anteil an tierischen Fetten, viel frischem Gemüse, Salaten, Obst, Verwendung pflanzlicher Öle, 2 Fischmahlzeiten pro Woche), Gewichtsreduktion, regelmäßiges körperliches Training. Bei allen Patienten oberhalb von 100 mg/dl LDL-Cholesterin zusätzlich medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung (Statine)
Körperliche Aktivität ACC/AHA: - Minimum 30 min 3- bis 4-mal pro Woche - Optimum täglich DGK: - 15 bis 60 min 3- bis 7-mal pro Woche bei 40 bis 60 % der max. Leistungsfähigkeit ischämiefrei	- Aerobes Training wie Walking, Jogging, Fahrradfahren, zusätzlich Umstellung des Lebensstils mit vermehrten körperlichen Aktivitäten: Haus- und Gartenarbeit, Spaziergänge in Arbeitspausen etc. - Individuell angepasste Trainingsprogramme in Rehabilitation
Gewicht: ACC/AHA: - BMI: 18,5 bis 24,9 kg/m² DGK: - Intervention ab BMI > 27 kg/m²	- ACC/AHA: wenn BMI ≥ 25 dann Reduktion des Taillenumfangs bei Männern ≤ 40 inches (= 103 cm), bei Frauen ≤ 35 inches (= 88 cm) - DGK: bei BMI 27 bis 35 Gewicht innerhalb von 6 Monaten um 5 bis 10 % reduzieren, bei BMI > 35 Gewicht innerhalb der nächsten 6 Monate um mehr als 10 % reduzieren
Diabetes: ACC/AHA: - HbA1c < 7 % DGK: - HbA1c < 6,5 %	- Normoglykämische Blutzuckereinstellung, Behandlung anderer Risiken. DGK: Blutdruck < 120/80 mmHg, Senkung der Blutfette LDL: < 100 mg/dl Triglyzeride < 150 mg/dl, Gewichtsreduktion Ziel: BMI 20 bis 25)

Fortsetzung Tabelle 6: Ziele und Empfehlungen für Interventionen zur Sekundärprävention

Thrombozytenaggregation	- Fortlaufende Behandlung mit Aspirin 75 bis 325 mg pro Tag. Bei Kontraindikation von Aspirin Clopidogrel
ACE-Hemmer	- ACC/AHA: alle Patienten Post-MI und Hochrisikopatienten mit stabilem Zustand fortlaufend - Bei allen Patienten mit KHK oder anderen Patienten als permanente Therapie in Erwägung ziehen, wenn nicht kontraindiziert. Zur Blutdruckkontrolle und zum Management anderer Symptome bei allen Patienten einsetzen falls nötig - DGK: keine genaue Indikation angegeben
Betablocker	- Für alle Post-MI und akuten Patienten mindestens 6 Monate bei Beachtung der Kontraindikationen. Zur Behandlung von Angina pectoris, Herzrhythmus oder Blutdruck für alle Patienten

ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association. ACE = Angiotensin Converting Enzym. BMI = Body Mass Index. DGK = Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. HbA1c = Glykohämoglobin. HDL = High density lipoprotein. KHK = Koronare Herzkrankheit. LDL = Low density lipoprotein. MI = Myokardinfarkt.

Quelle: Pearson 2002; Gohlke 2005 (Positionspapier)

Bei der Überarbeitung der Empfehlungen zur Sekundärprävention der ACC/AHA-Leitlinien zur Behandlung der stabilen AP (Gibbons 2003) wurden gegenüber der früheren Empfehlung v. a. verstärkte Maßnahmen zur Normalisierung der Blutfettwerte auch bei Patientengruppen mit LDL-Cholesterin zwischen 100 und 130 mg/dl und insgesamt aufgrund neuer Studiendaten auch ein verstärkter Einsatz von ACE-Hemmern bei allen KHK-Patienten empfohlen, insbesondere bei allen Diabetikern oder bei Patienten mit einer Dysfunktion des linken Ventrikels. Explizit ausgeschlossen als sinnvolle Sekundärpräventionsmaßnahmen gegenüber der früheren Version der Leitlinien wurden die HET für Frauen nach der Menopause und die Supplementation mit den Vitaminen C und E.

6.2.1.5.2 Stabile Angina pectoris (AP)

Die Behandlung der stabilen AP hat zwei Hauptziele: 1. Lebensverlängerung durch Verhinderung eines MI und des Herztodes, 2. Erhöhung der Lebensqualität durch Reduktion der AP-Symptome und des Auftretens von Ischämien. Wenn verschiedene Behandlungsstrategien zur Auswahl stehen und mit unterschiedlicher Lebenserwartung verbunden sind, dann wird in der Regel diejenige mit der höheren Lebenserwartung empfohlen, beispielsweise eine Bypass-Operation für Patienten mit KHK des linken Hauptstamms. Bei Patienten mit leichter AP, Eingefäßerkrankung und normaler links-ventrikulärer Funktion ist Therapieziel die Verbesserung der Lebensqualität, da die Prognose sehr gut ist. Hier kommt primär eine medikamentöse Therapie, evtl. in Kombination mit einer Koronarangioplastie in Frage, in Ausnahmefällen auch eine Bypass-Operation.

Die medikamentöse Therapie lässt sich einteilen in Medikamente, die primär der Prävention des MI und des Todes dienen und solchen, die primär antianginös und antiischämisch wirken. Zu ersteren zählen Thrombozytenaggregationshemmer (z. B. Aspirin), Lipidsenker, ACE-Inhibitoren, die vasodilatatorische, antiaggregative, antiproliferative und antithrombotische Effekte ausüben. Zu letzteren zählen Betablocker, die die Herzfrequenz, die Kontraktilität und den arteriellen Druck reduzieren und so den Sauerstoffbedarf des Myokards herabsetzen, Kalziumantagonisten, die den Widerstand der Koronargefäße reduzieren und den koronaren Blutstrom erhöhen und Nitroglyzerin und Nitrate, die vasodilatatorisch wirken und gleichzeitig den Sauerstoffbedarf des Myokards senken und die Myokardperfusion erhöhen. Hauptproblem beim langfristigen Gebrauch von Nitroglyzerin und Nitraten ist die Entwicklung einer Nitrattoleranz. Auch bei den anderen antianginösen Medikamenten können Nebenwirkungen wie beispielsweise Müdigkeit, Kopfschmerzen, Impotenz, zu niedriger Blutdruck etc. auftreten. Aufgrund der Variation der Symptomkomplexe bei den Patienten und der spezifischen Wahrnehmung, Erwartung und Präferenzen der Patienten ist eine allgemeingültige Definition des

Behandlungserfolgs bei der stabilen AP nicht möglich, jedoch laut den Leitlinien der ACC/AHA zu ihrer Behandlung (Gibbons 2003) sollte eine vollständige oder nahezu vollständige Elimination des durch AP bedingten Brustschmerzes erfolgen, eine Rückkehr zu normalen Aktivitäten stattfinden und eine funktionelle Kapazität zu einer AP der CCS-Klasse I erreicht werden bei gleichzeitig minimalen Nebenwirkungen durch die Therapie.

Die Revaskularisierungstherapie zielt darauf, die durch Koronarverschlüsse oder -stenosen eingeschränkte myokardiale Perfusion wiederherzustellen. Dies kann entweder durch einen Eingriff an den nativen Koronargefäßen durch perkutanen Zugang über Arm- oder Bein Gefäße mittels eines Katheters (PCI) oder durch Überbrückung stenosierter oder verschlossener Gefäßsegmente durch eine koronare Bypass-Operation erreicht werden. Grundsätzlich sollte sowohl für PCI als auch mittels koronarer Bypass-Operation eine komplette Revaskularisierung ischämischer Areale angestrebt werden (Dietz und Rauch 2003). Unter PCI wird hier wie in den zugrunde gelegten Leitlinien der ESC zur PCI, 2005 neben der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA, Ballondilatation) vor allem das Stenting verstanden, d. h. Einbringen eines Metallimplantates in die Koronararterien, um die Verengung der Koronararterien beseitigen oder verringern.

Für die Indikationsstellung und die Revaskularisierungsstrategie sind folgende Faktoren richtungsweisend:

- AP-Status nach CCS-Klassifikation
- Myokardischämie (Belastungsstufe, Größe des gefährdeten Myokardareals)
- Begleiterkrankungen und operatives Risiko
- Koronarangiografischer Befund
- Ventrikelfunktion

6.2.1.5.3 Akutes Koronarsyndrom (AKS)

Der Begriff AKS hat sich als Arbeitsterminus für jede Art von Konstellationen klinischer Symptome entwickelt, die auf eine akute Myokardischämie hindeuten. Bei allen Patienten mit lang anhaltenden (> 20 Minuten) Ruhe-AP-Beschwerden ist ein AKS wahrscheinlich und der Patient wird in eine Klinik eingewiesen. Innerhalb von zehn Minuten sollte ein 12-Kanal-EKG abgeleitet werden und eine Blutprobe zur Troponinbestimmung zur Risikostratifizierung zwischen STEMI, der schnellstmöglich nach Schmerzbeginn einer sofortigen Reperfusionstherapie zugeführt werden muss, um möglichst große Anteile des Myokards vital zu erhalten und Patienten mit instabiler AP oder NSTEMI, bei denen noch zeitlicher Spielraum besteht für eine längere stationäre Diagnostik- und Therapiephase, in deren Verlauf über eine invasive Diagnostik und gegebenenfalls Revaskularisierungstherapie entschieden werden kann. Der NSTEMI unterscheidet sich diagnostisch von der instabilen AP nur durch den zusätzlichen Anstieg eines kardialen Nekrosemarkers (Troponin, CK-MB) im Blut und spiegelt damit einen höheren Schweregrad der Ischämie wider.

Beim STEMI werden als Routinemaßnahmen Sauerstoffgabe, die Gabe von Nitroglyzerin und ggf. eines Schmerzmittels sowie ein kontinuierliches EKG-Monitoring durchgeführt. Des Weiteren werden als antithrombotische und antikoagulatorische Therapie Acetylsalicylsäure (ASS) bzw. Aspirin, Thrombininhibitoren, und gegebenenfalls auch GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten (Hochrisikopatienten und falls PCI geplant) eingesetzt. Als antiischämische Therapie, die den Sauerstoffbedarf des Myokards senkt und die Sauerstoffversorgung steigert werden Betablocker, ACE-Hemmer, gegebenenfalls Kalziumantagonisten eingesetzt. Wichtigstes Ziel ist eine möglichst schnelle Reperfusionstherapie unter maximaler Pharmakotherapie und kontinuierlicher Patientenüberwachung. Der Beginn der Reperfusionstherapie sollte innerhalb von 30 Minuten (door-to-needle time, bei Nichtankündigung: 60 Minuten) nach Klinikaufnahme stattfinden. Für die Wahl der Therapie entscheidend sind der Zeitfaktor, die Vertrautheit des Arztes mit der Reperfusionstherapie und die Sicherheit des Patienten (Stierle und Niederstadt 2003). Die direkte mechanische Reperfusion mittels PCI hat sich als der medikamentösen Thrombolysetherapie mittels rekombinanten Gewebs-Plasminogenaktivator, Streptokinase oder ande-

rer Fibrinolytika überlegen erwiesen, was die kombinierten Ereignisse von Tod, erneutem MI und Schlaganfall betrifft. Der Anteil dieser kombinierten Ereignisrate ist bei der Thrombolyse auch stärker vom Zeitpunkt der Behandlung nach Auftreten der ersten Symptome abhängig. Je später die Thrombolyse erfolgt, desto höher die Ereignisrate: 5,4 % nach null bis zwei Stunden bzw. 14,6 % nach mehr als vier Stunden. Die entsprechenden Werte bei PCI betrugen 5,4 % und 6,7 % (Topol 2003). Da für die Reperfusion durch PCI ein erfahrenes, sofort einsatzfähiges Katheterteam in einem PCI-Zentrum zur Verfügung stehen muss, die Lysetherapie hingegen flächendeckend schnell durchführbar ist, ist der Aspekt der verfügbaren Versorgungsstruktur mitentscheidend. Laut DGK-Leitlinie ist eine PCI vorzuziehen, wenn eine Lysetherapie nicht innerhalb der ersten drei Stunden nach Beginn der Brustschmerzen durchgeführt wurde (Kapitel 6.2.1.1).

Beim NSTEMI und der instabilen AP werden die gleichen allgemeinen Therapiemaßnahmen und die gleiche Pharmakotherapie angewandt wie beim STEMI. Danach findet jedoch eine erneute Risikostratifizierung hinsichtlich einer invasiven Koronardiagnostik und der weiteren Therapie statt (konservativ, PCI, Bypass-Operation), wobei aber bei Patienten mit NSTEMI und instabiler AP keine Lysetherapie durchgeführt wird, da sie sich als nicht wirksam erwiesen hat (Braunwald 2002).

Die Therapie des AKS sollte sich laut Empfehlungen der DGK an folgendem diagnostischen Schema orientieren (Abbildung 1):

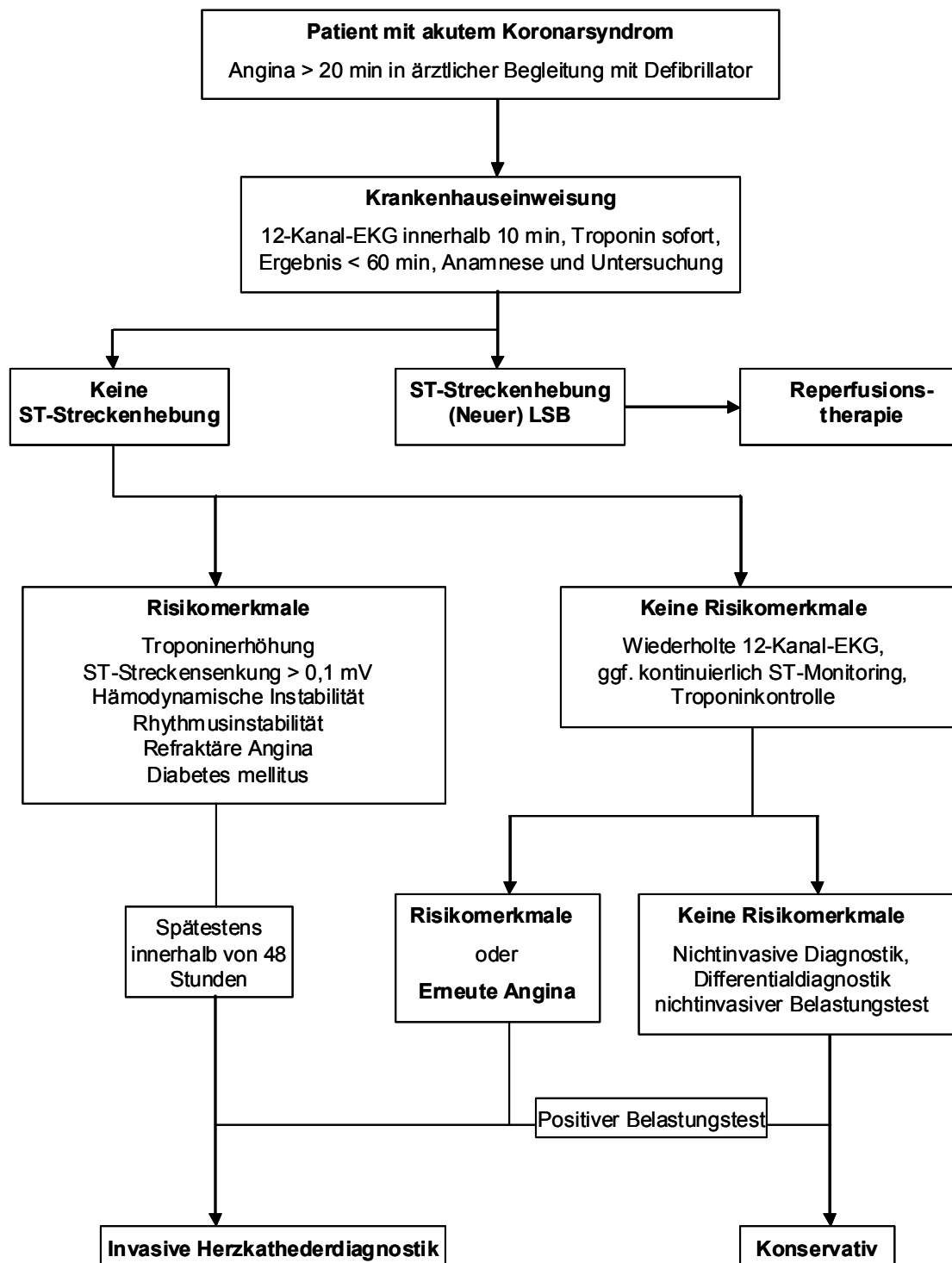


Abbildung 1: Diagnostische Empfehlungen zum therapeutischen Vorgehen bei AKS

AKS = Akutes Koronarsyndrom. EKG = Elektrokardiogramm. LSB = Linksschenkelblock. min = Minute.

Quelle: DGK 2004

Daraus leiten sich die folgenden in Abbildung 2 dargestellten therapeutischen Empfehlungen ab:

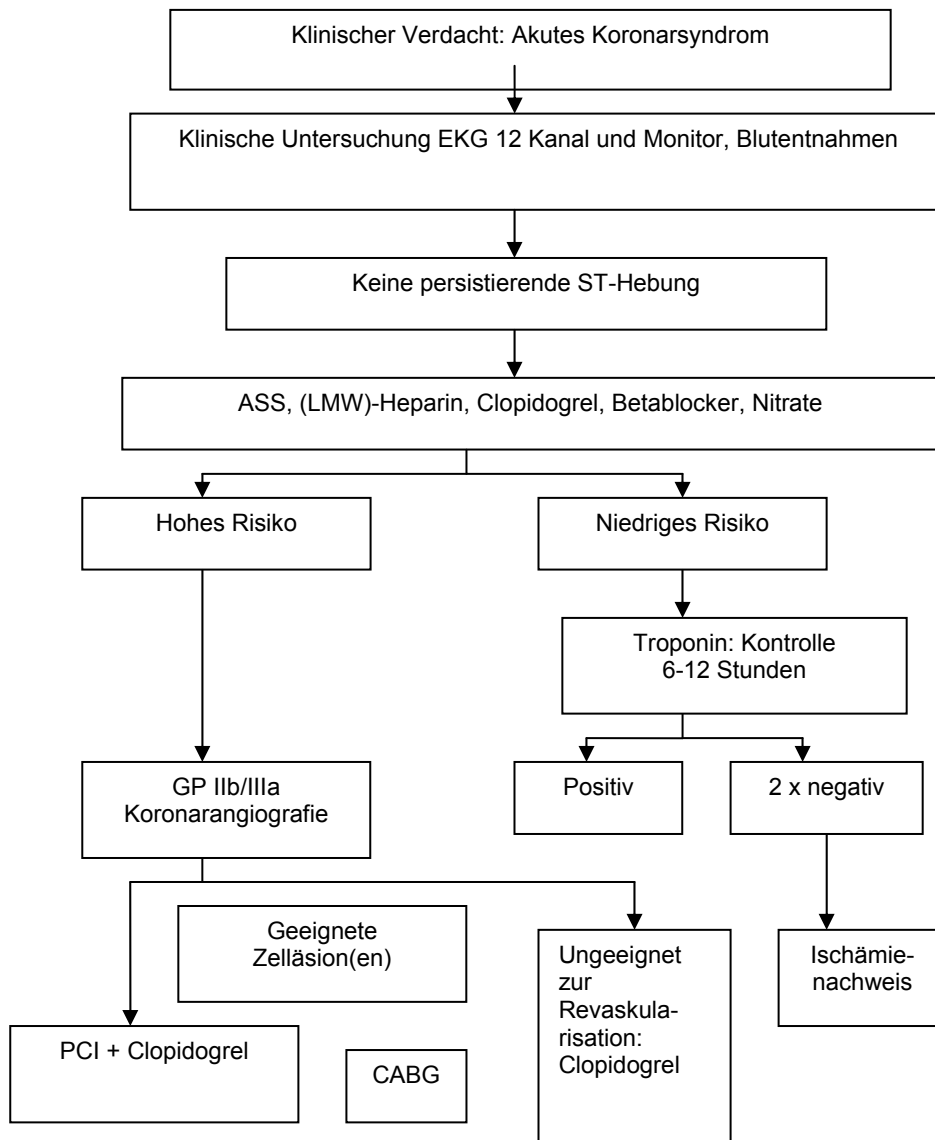


Abbildung 2: Diagnostisch-therapeutischer Algorithmus bei AKS

AKS = Akutes Koronarsyndrom. ASS = Acetylsalicylsäure. CABG = Coronary artery bypass graft. EKG = Elektrokardiogramm. GP = Glycoprotein. LMW = Low molecular weight. PCI = Perkutane Koronarintervention.

Quelle: DGK 2004

6.2.1.6 Prognose

Der plötzliche Herztod, bei dem ein unerwarteter Tod kardialer Genese innerhalb von einer Stunde nach Auftreten der ersten Symptome eintritt, ist bei ca. einem Drittel der KHK-Patienten die Erstmanifestation der Erkrankung, bei mindestens genauso vielen der Infarkt. Dieser verläuft bei Patienten, die das Krankenhaus noch erreicht haben, in 10 % der Fälle tödlich. Die geschätzte Gesamtmortalität liegt dagegen bei ca. 40 bis 50 %. 50 % aller Todesfälle durch KHK beruhen auf plötzlichem Herztod, 80 % aller Fälle von plötzlichem Herztod sind umgekehrt auf eine KHK zurückzuführen (Stierle und Niederstadt 2003).

Obwohl der spezifische Ansatz für eine Risikostratifizierung je nach Phase der KHK (asymptomatisch, stabile AP, fortschreitende AP, instabile AP oder MI) verschieden sein kann, so gibt es einige allgemeine Konzepte, die sich auf alle Krankheitsstadien anwenden lassen. Gewöhnlich hängt das Mortalitätsrisiko des Patienten von vier Charakteristika ab: Der stärkste Prädiktor ist die Funktion des linken Ventrikels, ein zweites Charakteristikum ist das Ausmaß und die Schwere der Arteriosklerose der Koronargefäße. Die Anzahl der betroffenen Gefäße ist das meist verwendete Maß. Drittes Charakteristikum sind Hinweise auf eine gegenwärtig stattgefundene Plaqueruptur, die das kurzfristige Risiko für einen kardialen Tod oder einen nichttödlichen MI stark erhöht. Sich verschlechternde klinische Symptome mit instabilen Merkmalen sind die stärksten klinischen Indikatoren dafür. Das vierte Charakteristikum ist der allgemeine Gesundheitszustand und die nichtkardiale Komorbidität.

6.2.1.7 Epidemiologie

Die KHK ist in den Industriestaaten eine der häufigsten Ursachen für Todesfälle und Morbidität. Nach der Todesursachenstatistik waren 2002 in Deutschland 19,6 % (164.801) aller Todesfälle (841.686) durch ischämische Herzkrankheiten (ICD I20-I25) bedingt. Die Sterbeziffer ist definiert als Anzahl der Gestorbenen bezogen auf je 100.000 Einwohner. Die Sterbeziffer für ischämische Herzkrankheiten betrug insgesamt 199,7, bei Frauen 207,2, bei Männern 191,8. Am akuten MI (ICD I21) starben 64.218 Personen. Die Sterbeziffer betrug hier insgesamt 77,8, bei Frauen 69,5, bei Männern 86,5. Bei alters- und geschlechtsspezifischer Analyse zeigt sich, dass Männer früher und häufiger an ischämischen Herzkrankheiten sterben. Männer erreichen bereits mit 75 Jahren eine Sterbeziffer von 1.000, Frauen erst mit 80 Jahren. Die Differenz der Sterbeziffern zwischen den Geschlechtern endet erst jenseits von 90 Jahren, wo diese dann für beide Geschlechter ca. 5.000 beträgt. Nachdem die Sterbeziffer aufgrund von ischämischen Herzkrankheiten von 1980 bis 1993 kontinuierlich von 204,8 auf 226,8 angestiegen und seitdem rückläufig ist, ist auch zwischen 2000 (203,8) und 2002 ein Rückgang von ca. 2 % festzustellen. Gegenüber 1980 sank die Sterbeziffer um 5 %. Dabei sank die Mortalität in allen Altersgruppen unter 75 Jahren zwischen 39 und 62 %, bei den über 75-Jährigen nur um 1 %. Es fand also eine Verlagerung des Sterbens in höhere Altersgruppen statt (Bruckenberg 2004).

Für die Abschätzung der Morbidität durch ischämische Herzkrankheiten stehen nur stationäre Morbiditätsziffern (Krankenhausaufenthalte pro 100.000 Einwohner) zur Verfügung. Hierbei wird die Hauptdiagnose für jeden aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationären Fall erhoben. Bei mehrfach behandelten Fällen wird jeder Krankenhausaufenthalt gezählt. Ischämische Herzerkrankungen waren die häufigsten Diagnosen mit insgesamt 827.135 Fällen. Die Morbiditätsziffer betrug insgesamt 1.002,1; 1.323,7 bei Männern und 694,7 bei Frauen. Seit 2000 hat sich die stationäre Morbidität bei den ischämischen Herzerkrankungen insgesamt um ca. 5 % verringert. Außerdem fand eine Verlagerung innerhalb der Diagnosegruppen statt. So reduzierten sich die Aufenthalte wegen chronischer ischämischer Herzkrankheit um ca. 20 %, während die Aufenthalte wegen AP um 56 % zunahmen. Hier könnte jedoch auch die präzisere Codierung aufgrund der Umstellung auf das Diagnosis Related Groups (DRG) -System eine Rolle spielen (Bruckenberg 2004).

6.2.1.8 Primärprävention

Im Gegensatz zur WHO-Definition wird in der Kardiologie unter Primärprävention die Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen bzw. des Entstehens der Atherosklerose verstanden. Sekundärprävention versteht sich als Ausschaltung oder Verminderung von Risikofaktoren bei dokumentierter Atherosklerose. Zwischen Primär- und Sekundärprävention sind die Übergänge fließend.

In der Sekundärprävention, d. h. bei Patienten mit Atherosklerose, ist keine Risikostratifizierung notwendig, da das erklärte Ziel in einer optimalen Einstellung aller Risikofaktoren besteht. Zur Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen bzw. dem Entstehen von Atherosklerose jedoch soll einer medikamentösen Intervention eine Risikostratifizierung mit Abschätzung des zu erwartenden Behandlungserfolgs vorausgehen (Gohlke 2005 Empfehlungen).

Im September 2007, nach Ende des Einschlusszeitraumes dieses HTA-Berichts, werden durch die ESC-Leitlinien bezüglich Prävention und Rehabilitation kardiovaskulärer Erkrankungen veröffentlicht (www.escardio.org). Für diesen HTA-Bericht finden die zuvor publizierten Leitlinien Berücksichtigung.

In der Aktualisierung der Leitlinien der AHA zur Primärprävention von 2002 bezogen auf Risikopopulationen ohne kardiovaskuläre Manifestationen wird die Verfestigung der Erkenntnis betont, dass die meisten kardiovaskulären Erkrankungen vermeidbar wären. Bis dahin eingegangene Evidenz streicht die Bedeutung einer Stratifizierung der Patienten nach der Höhe des Risikos sowie die der Anpassung der Intensität der Interventionen an das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse heraus.

Die Leitlinie weist auf die beiden grundsätzlichen Denkrichtungen der Intervention, die Identifikation (Risikofaktorscreening) und die Bewertung (Globale Risikoabschätzung) des Risikos hin.

Risikofaktorscreening verfolgt dabei das Ziel, Erwachsenen ab 20 Jahren Höhe und Bedeutung des individuellen Risikos durch ihren Hausarzt bewusst zu machen. Die globale Risikoeinschätzung wendet sich an alle Erwachsenen ab 40 Jahren mit der Intention, das absolute Risiko, eine KHK zu entwickeln, so weit als möglich zu senken (Tabelle 7).

Tabelle 7: Leitlinien zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen: Risikobewertung

Risikobewertung	Empfehlungen
Risikofaktorscreening Zielgruppe: Erwachsene ab 20 Jahre. Ziel: Bewusstsein für Höhe und Bedeutung des individuellen Risikos durch Hausarzt zu schaffen	Beginn der Untersuchung: ab 20 Jahren. Bei familiärer Vorbelastung: regelmäßige Nachuntersuchung. Im Rahmen einer Routineuntersuchung: Raucherstatus, Ernährung, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität Bei jedem Arztbesuch (mindestens alle 2 Jahre): Blutdruck, BMI, Bauchumfang, Pulse Gemäß individuellem Risiko für Hyperlipidämie und Diabetes (mindestens alle 5 Jahre, bei prävalenten Risikofaktoren alle 2 Jahre: Fettstoffwechselprofil (Gesamt-, HDL-Cholesterin, wenn Geschwindigkeit nicht untersuchbar), Blut- zuckerspiegel
Globale Risikoabschätzung Zielgruppe: Erwachsenen ab 40 Jahre. Ziel: Kenntnis des individuellen absoluten Risikos für KHK, größtmögliche Senkung des Risikos	Alle 5 Jahre (öfter bei Risikoprofiländerung): Erwachsene speziell ab 40 Jahren oder mit mindestens 2 Risikofaktoren. Bewertung des 10- Jahres-Risikos für KHK mit multiplem Risikoscore. Global: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischer Blut- druck (manchmal diastolischer), Gesamtcholesterin (manchmal LDL-Cholesterin), HDL-Cholesterin, bei einigen Risikoscores: Diabetes Bei Diabetes oder 10-Jahres-Risiko über 20 %: Behandlung wie bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung (KHK-Risiko-Äquivalent).

BMI = Body Mass Index. HDL = High density lipoprotein. KHK = Koronare Herzkrankheit. LDL = Low density lipoprotein.

Quelle: Pearson 2002

Die Limitationen dieser Empfehlungen sind nicht nur auf die mangelnde Übertragbarkeit des häufig zugrunde liegenden Framingham-Datensatzes bezüglich Geschlecht, Rasse, und ethnischer Herkunft zurückzuführen. Die Einsicht, dass es nur gelungen ist, die Überlebensrate symptomatischer Patienten zu erhöhen, nicht aber die Inzidenz zu senken, zeigt deutlich, dass die Erkennung asymptomatischer Patienten bislang defizitär ist (Pearson 2007). Der Bedarf an weiterentwickelten Screeningtests für okkulte Atherosklerose wird in diesen Empfehlungen mit Ausnahme des Knöchel-Arm-Indexes (ABI) als im Erforschungsstadium betrachtet.

Die Aufgabe der Medizin wird darin gesehen, eine größere Anzahl der Patienten im frühen Krankheitsstadium zu motivieren, sich um eine Risikoreduktion zu bemühen.

Tabelle 8: Leitlinien zur Primärprävention der kardiovaskulären Erkrankung: Risikobewertung

Ziele	Interventionen und Empfehlungen
Rauchen: Beendigung	Eindringliche Empfehlung zur Beendigung des Rauchens, Vermeidung von Passivrauchen, Beratung auch über pharmakologische Therapien und Verhaltensprogramme
Blutdruckkontrolle	Lebensstiländerungen (Gewichtskontrolle, körperliches Ausdauertraining, Begrenzung des Alkoholkonsums, Reduktion der Kochsalzzufuhr, Schwerpunkt der Ernährung auf Obst, Gemüse, Molkereiprodukte mit niedrigem Fettgehalt etc.)
AHA: < 140/90 mmHg oder < 130/85 mmHg bei Herz- oder Niereninsuffizienz < 130/80 mmHg bei Diabetikern	AHA: Beginn der medikamentösen Therapie bei ≥ 130 mm Hg systolisch bzw. ≥ 85 mmHg (Diabetiker: 80 mm Hg) diastolisch bei Patienten mit Nieren- oder Herzinsuffizienz. Medikamentöse Therapie bei all jenen mit $\geq 140/90$ mmHg, wenn über 6-12 Monate Lebensstiländerungen nicht erfolgreich waren. Wahl des Medikaments abhängig von Patientencharakteristika
DGK: < 140/90 mmHg Zielwert, Optimum < 130/85 mmHg, eventuell sogar 120/80	DGK: Falls trotz Lebensstiländerungen Blutdruck nach 6-12 Monaten > 150 mm Hg systolisch oder 95 mm Hg diastolisch medikamentöse Intervention, bei Personen mit mittlerem oder höherem Risiko bereits nach 3-6 Monaten und Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg
Fettstoffwechsel	Anpassung der Ernährung (Mittelmeerkost mit geringem Anteil an tierischen Fetten, viel frischem Gemüse, Salaten, Obst, Verwendung pflanzlicher Öle, 2 Fischmahlzeiten pro Woche), Gewichtsreduktion, regelmäßiges körperliches Training.
AHA: Primärziel LDL-Cholesterin < 160 mg/dl falls ≤ 1 zusätzlicher Risikofaktor < 130 mg/dl falls ≥ 2 Risikofaktoren und 10-Jahres-KHK-Risiko < 20 % < 100 mg/dl falls $\geq$ zwei Riskofaktoren und 10-Jahres-KHK-Risiko ≥ 20 % oder vorhandener Diabetes mellitus	AHA: medikamentöse Therapie zur Lipidsenkung (Statine ggf. in Kombination mit Resin oder Niacin)
HDL-Cholesterin > 40 mg/dl (Männer) und < 50 mg/dl (Frauen)	
DGK: LDL < 160 mg/dl (ohne Risikofaktoren) < 130 mg/dl (bei weiteren Risikofaktoren)	DGK: Statintherapie Wenn LDL > 160 mg/dl plus 2 weitere Risikofaktoren* Bei Männern unter 35 J. oder prämenopausalen Frauen mit LDL > 220 mg/dl Bei Männern über 35 J. oder menopausalen Frauen mit > 190 mg/dl
AHA: Triglyzeride < 150mg/dl	
DGK: Keine Empfehlungen dazu	

Fortsetzung Tabelle 8: Leitlinien zur Primärprävention der kardiovaskulären Erkrankung: Risikobewertung

Körperliche Aktivität AHA: Minimum: 30 min 3-4mal pro Woche Optimum täglich DGK: 4-5 pro Woche: 30-45 min. Aktivitäten, je mehr über Alltagsaktivität hinaus, um so höherer Effekt Gewicht AHA: BMI 18,5-24,9 kg/m ² DGK: BMI < 25 und Elimination der abdominellen Adipositas	Aerobes Training wie Walking, Jogging, Fahrradfahren, zusätzlich Umstellung des Lebensstils mit vermehrten körperlichen Aktivitäten: Haus- und Gartenarbeit, Spaziergänge in Arbeitspausen etc. AHA: wenn BMI ≥ 25 dann Reduktion des Taillenumfangs bei Männern ≤ 40 inches (= 103 cm), bei Frauen ≤ 35 inches (= 88 cm) DGK: Bauchumfang sollte bei Frauen < 80 cm, bei Männern < 95 cm liegen
Diabetes AHA: HbA1c < 7 % und Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl DGK: K. A.	Normoglykämische Blutzuckereinstellung über Diät und körperliche Betätigung, im zweiten Schritt orale Antidiabetika, im dritten Schritt Insulin. Behandlung anderer Risiken.
Thrombozytenaggregation	AHA: Behandlung mit Aspirin 75-160 mg pro Tag bei höherem Risiko, insbesondere bei 10-Jahres-KHK-Risiko ≥ 10 % DGK: ASS 75 mg/Tag kann bei Personen mit gut eingestelltem Bluthochdruck und erhöhtem KHK-Risiko verabreicht werden, bei Personen ohne Gefäßerkrankung, Bluthochdruck oder Diabetes mellitus wird diese Behandlung nicht empfohlen
Chronische atriale Fibrillation AHA: Ziel: normaler Sinusrhythmus oder bei chronischer atrialer Fibrillation: Antikoagulation mit einer INR von 2,0-3,0 (Ziel: 2,5) DGK: K. A.	Chronische oder intermittente atriale Fibrillation: Warfarin-Antikoagulantien oder Aspirin (325 mg/d) bei Kontraindikation. Patienten unter 65 Jahren ohne Risiko können mit Aspirin behandelt werden.

AHA = American Heart Association. ASS = Acetylsalicylsäure. BMI = Body Mass Index. DGK = Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. HbA1c = Glykohämoglobin. HDL = High density lipoprotein. INR = International normalized ratio. K. A. = Keine Angabe. J = Jahr. KHK = Koronare Herzkrankheit. LDL = Low density lipoprotein. Min = Minute.

Quelle: Pearson 2002; Gohlke 2005 (Positionspapier)

Im Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen, das vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung herausgegeben, und im Auftrag des Vorstandes durch die Projektgruppe Prävention bearbeitet wurde, werden teils ähnliche Empfehlungen gegeben (Gohlke 2005 Positionspapier).

Lebensqualität, Leistungsfähigkeit und Prognose können mit einer Reihe von Lebensstilveränderungen vor allem bezogen auf die Hauptrisikofaktoren Rauchen, Ernährung, Übergewicht und Bewegungsmangel verbessert werden. Nichtmedikamentöse sollten dabei unbedingt medikamentösen Interventionen vorausgehen. Der Unterschied zwischen beiden Empfehlungen ist vor allem in der Differenzierung in der Risikobewertung gegeben. Bei der DGK-Empfehlung wird generell bei einem deutlich erhöhten Gesamtrisiko (> 20 % in zehn Jahren oder > 20 % bis zum 60. Lebensjahr) zu einer medikamentösen Therapie geraten. Die Einschätzung des Gesamtrisikos wird dabei mit Hilfe von Scores vorgenommen (z. B. PROCAM-Algorithmus oder SCORE-Score). In einzelnen Risikointerventionen (z. B. körperliche Aktivität, Blutfette) finden sich unterschiedliche Differenzierungen. Tabelle 8 stellt die beiden Leitlinien zusammen dar.

6.2.1.8.1 Risikoabschätzung

Es existieren verschiedene Instrumente, um die Höhe des Gesamtrisikos für kardiale Ereignisse zu messen. Dazu zählen diverse multifaktorielle Risikomodelle zur Risikoprädiktion wie beispielsweise der PROCAM-, der Framingham- oder der SCORE-Score und der NCEP, die diese traditionellen Risikofaktoren enthalten. In Tabelle 9 sind die dort herangezogenen Risikofaktoren mit den untersuchten Endpunkten beispielhaft anhand dieser vier Instrumente dargestellt. Weitere Modelle sind der SCORE der European Societies of Cardiology, Atherosclerosis, and Hypertension (ESC/EAS/ESH) Guidelines, der British Regional Heart Study (BRHS) Risk Score, die Sheffield Coronary Risk Tables, GREAT (General Rule to Enable Atheroma Treatment), der Dundee Coronary Risk Disc, die National Heart Foundation of New Zealand Guidelines oder das West of Scotland Cardiovascular Event Reduction Tool (CERT).

Während die herangezogenen Risikofaktoren der vier Scores zumeistens ähnlich sind, werden teilweise verschiedene Endpunkte einbezogen. So werden bei SCORE ausschließlich kardiale Todesfälle prädiziert, der Framingham-Risikoscore und der NCEP beziehen auch KHK-Ereignisse über Tod und MI hinaus ein (Greenland 2001; Smith 2006).

Tabelle 9: Beispiele für Risikoabschätzungsmodelle

Score	Risikofaktoren	Endpunkte
NCEP	Rauchen Bluthochdruck Cholesterin Cholesterin LDL-Cholesterin HDL-Cholesterin TC Familiäre Vorbelastung mit vorzeitigem Tod durch KHK Alter	KHK
Framingham-Risikoscore	Rauchen Bluthochdruck (systolisch) Cholesterin TC: HDL-Verhältnis Geschlecht Diabetes Alter LVH	KHK
Munster Heart Study (PROCAM) Risikoscore	Rauchen Bluthochdruck Cholesterin LDL-Cholesterin HDL-Cholesterin Triglyzeride Familiäre Vorbelastung mit vorzeitigem Tod durch MI Alter Diabetes	Koronare Ereignisse: Plötzlicher Herztod Tödlicher MI Nichttödlicher MI
SCORE	Rauchen Bluthochdruck (systolisch) Cholesterin TC Cholesterin: HDL-Verhältnis Alter Geschlecht	Jegliche Art von arteriosklerotischem Endpunkt mit tödlichem Ausgang (d. h. tödlichem kardiovaskulärem Ereignis)

HDL = High density lipoprotein. KHK = Koronare Herzkrankheit. LDL = Low density lipoprotein. LVH = Linksventrikuläre Vorderwand Hypertrophie. MI = Myokardinfarkt. NCEP = National Cholesterol Education Program. SCORE = Systemic coronary risk evaluation score. TC = Gesamtcholesterin.

Quelle: Reynolds 2002; International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease; de Bakker 2003; Wilson 1998

Asymptomatische Patienten werden dabei beispielsweise mit Hilfe des Framingham-Scores in drei Risikogruppen unterteilt. Jede Gruppe beschreibt die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von zehn Jahren schwerwiegende koronare Ereignisse wie den kardialen Tod oder einen MI zu erleiden:

- 1) Patienten mit hohem Risiko (> 20 %)
- 2) Patienten mit mittlerem Risiko (6 bis 20 %)
- 3) Patienten mit niedrigem Risiko (< 6 %)

Ein Prozentsatz von ca. 35 % aller asymptomatischen Erwachsenen weist einen niedrigen Framingham-Risikoscore und keine schwerwiegenden kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Diesen Patienten wird zu einer erneuten Überprüfung in fünf Jahren geraten. Personen mit mittlerem Risiko (ca. 40 %) verfügen über mindestens einen Hauptrisikofaktor oder eine familiäre Vorbelastung. Zu den Hauptrisikofaktoren werden ungünstige Cholesterinwerte, Bluthochdruck, Rauchen, Diabetes und schlechte Ernährungsgewohnheiten gezählt (Greenland 2003). Bei dieser Population wird zur weiteren Risikostratifizierung ein zusätzlicher nicht-invasiver Test empfohlen. Menschen mit mittlerem Risiko können von therapeutischen Lebensstiländerungen, einer medikamentösen Therapie entsprechend ihrer Risikofaktorkonstellation profitieren oder sich in regelmäßigen Abständen einer Untersuchung unterziehen. Voraussetzung ist jedoch das Wissen um das jeweilige Risikoprofil und die adäquate Klassifizierung (International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease/International Atherosclerosis Society 2003). Erwachsene mit hohem Risiko (ca. 25 %) weisen bereits eine KHK oder andere atherosklerotische Erkrankungen (z. B. pAVK, abdominale Bauchaneurysmen, transitorische ischämische Attacken (TIA) der Carotisschlagader auf, sind Typ 2-Diabetiker ab dem mittleren Alter oder haben andere multiple koronare Risikofaktoren. Hochrisikopatienten wird dringend zu einer therapeutischen Intervention zumeist medikamentöser Art (etabliert: Lipidsenker ± Antihypertensiva ± Antidiabetika ± ASS/Clopidogrel) geraten (Greenland 2001; Smith 2006).

Ein Vergleich der Berechnung zweier Scores (Framingham und PROCAM) anhand von Daten aus einer deutschen bevölkerungsrepräsentativen Studie (MONICA/KORA-Augsburger-Kohorte) zeigt jedoch, dass nur 61 % der Männer, aber 96 % der Frauen nach beiden Scores derselben Risikogruppe zugeordnet werden können. Bei den 45- bis 64-Jährigen Frauen haben 95 % bzw. 97 % ein Risiko unter 10 % und wurden nach Risikoberechnung nicht als therapiebedürftig eingestuft, obwohl die Erkrankungshäufigkeiten ein anderes Bild zeigten, was den Schluss zulässt, dass die traditionellen Risikofaktoren zur Identifizierung von herzinfarktgefährdeten Frauen unzureichend sind (Löwel 2006). Daher werden eine Reihe von nicht-invasiven Testverfahren wie die Messung der Kalzifizierung der Koronararterien mittels Elektronenstrahltomografie, die Messung der Intima-Media-Dicke der Carotiden, die nicht-invasive Koronarangiografie mittels Computertomografie und Magnetresonanztomografie, der ABI und systemische Biomarker wie das hs-CRP diskutiert, die die Risikoprädiktion verbessern sollen.

6.2.1.8.2 Marker zur Risikoprädiktion

1989 wurden Biomarker als sog. Medical Subject Heading (MeSH) Terms eingeführt. Wesentliche Voraussetzung eines Biomarkers ist Messbarkeit und Quantifizierbarkeit. 2001 definierte eine Arbeitsgruppe des National Institute of Health (NIH) in den USA Biomarker als einen biologischen Parameter, der objektiv gemessen und untersucht als ein Indikator eines normalen, pathologischen, pathogenen oder biologischen Prozesses dienen oder als pharmakologische Reaktion auf eine therapeutische Intervention gelten kann (Vasan 2006).

Zur Risikoprädiktion wurden diverse Entzündungsmarker in Betracht gezogen, jedoch ist derzeit hs-CRP der einzige Entzündungsmarker, dessen Assay ausreichende Stabilität, Präzision und Verfügbarkeit von Standards zur Kalibrierung aufweisen kann, dass ein Einsatz in der klinischen Praxis als sinnvoll betrachtet und empfohlen werden kann. Der vorliegende HTA-Bericht beschäftigt sich mit der Bedeutung des hs-CRP für die Risikoprädiktion der KHK.

6.2.2 Beschreibung der Technologie

6.2.2.1 Physiologische Funktion von hs-CRP

Das C-reaktive Protein (CRP) wurde von Tillet und Francis 1930 zum ersten Mal beschrieben und verdankt seinen Namen der Fähigkeit, mit dem C-Polysaccharid von *Streptococcus pneumoniae* zu reagieren (Tillet et Francis 1930). Es gehört zu den Akute-Phase-Proteinen, deren Konzentrationen im Serum oder im Plasma beim gesunden Menschen relativ niedrig sind. In der Folge von akuten Verletzungen und infektiösen und nicht-infektiösen entzündlichen Prozessen steigen die Serum- bzw. Plasmakonzentrationen jedoch schnell an und stellen damit einen hochsensitiven Entzündungsmarker dar. Geringe Erhöhungen des hs-CRP-Spiegels liegen insbesondere dann vor, wenn es sich um einen chronisch entzündlichen Prozess handelt, wie beispielsweise bei rheumatoider Arthritis oder der Atherosklerose. Der Anstieg des hs-CRP-Wertes erfolgt in der Regel sehr schnell, da erhöhte Konzentrationen bereits innerhalb von sechs bis zwölf Stunden nach Einsetzen eines Entzündungsprozesses nachgewiesen werden können (van Leeuwen und van Rijswijk 1994). Innerhalb von 24 bis 48 Stunden kann die Plasmakonzentration dann um das ca. 1.000-fache ansteigen (Koenig 2003). Im Unterschied zu anderen Entzündungsparametern, erreicht das hs-CRP seinen maximalen Wert schneller, so dass eine frühzeitige Erkennung von pathologischen Vorgängen gewährleistet werden kann (Peltola 1982).

6.2.2.2 Aufbau und Synthese von hs-CRP

Das hs-CRP besteht aus fünf identischen Polypeptideinheiten mit einem Molekulargewicht von 21 kDa, die zu einem Ring verbunden sind (Pentraxin) (Koenig 2003). Die Synthese von hs-CRP erfolgt in der Leber und wird hauptsächlich durch die Zytokine IL-6 und den TNF- α reguliert (Kushner und Mackiewicz 1993). Obwohl insgesamt angenommen wird, dass die Leber maßgeblich für die Produktion von hs-CRP verantwortlich ist, haben neuere Daten gezeigt, dass arterielles Gewebe, ebenfalls hs-CRP produzieren kann (Yasojima 2001). Unabhängig von den Bedingungen ist die Plasmahalbwertszeit stets kurz (ca. 19 Stunden), so dass die Syntheserate in der Leber die einzige Determinante für die Konzentration des hs-CRP im Plasma darstellt (Koenig 2003).

6.2.2.3 Einteilung von Assays zu CRP

Die Food and Drug Administration (FDA) teilt in einem Leitfaden für Hersteller zur Zulassung neuer CRP-Assays, letztere nach unterschiedlicher Fragestellung in drei Kategorien ein:

- Konventionelles CRP
- Hs-CRP
- Kardiales C-reaktives Protein (cCRP)

Konventionelle CRP-Tests schließen qualitative, semiquantitative und quantitative Tests ein, die zur Einschätzung von Infektionen, Gewebeverletzungen und entzündlichen Prozessen im Organismus genutzt werden können. Diese Tests bieten Informationen zur Diagnose, Therapie und Überwachung aller entzündlichen Prozesse im Organismus an. Die konventionellen CRP-Tests werden typischerweise als klinisch signifikant angesehen, wenn die Plasmaspiegel über 10 mg/l liegen. In augenscheinlich gesunden Patienten liegt der CRP-Wert im Blut meistens unter 5 mg/l, während bei verschiedenen Krankheiten und entzündlichen Prozessen im Organismus diese Schwelle häufig innerhalb von vier bis acht Stunden nach einem akuten entzündlichen Prozess um ca. das vier- bis hundertfache überschritten sein kann (Kushner 1994). Das CRP stellt gegenüber der Erythrozytensenkungsgeschwindigkeit sowie der Leukozytenzahl einen sensitiveren und zuverlässigeren Indikator dar, um einen akuten entzündlichen Prozess im Organismus zu entdecken (Dixon 1984, Gambino 1989).

Beim hs-CRP-Test ist der Messbereich gegenüber dem konventionellen CRP-Test nach unten erweitert. Der erweiterte Messbereich bei niedrigen Konzentrationen könnte die Indikationen für den Einsatz zur Bewertung von Gesundheitszuständen erweitern, die mit Entzündungen bei sonst

gesunden Personen verbunden sind. Erhöhte CRP-Werte sind jedoch unspezifisch und sollten nicht ohne eine komplette klinische Anamnese interpretiert werden (FDA 2005).

Der kardiale CRP-Test ist die dritte Gruppe, die als Indikator beim Einsatz zur Identifizierung und Stratifizierung von Personen mit einem Risiko für eine zukünftige kardiovaskuläre Erkrankung eingesetzt werden kann. Wenn er in Verbindung mit der traditionellen klinischen Laborauswertung bei AKS verwendet wird, kann das kardiale CRP als unabhängiger Prognosemarker für erneute Ereignisse bei Patienten mit stabiler KHK oder AKS nützlich sein. Der kardiale CRP-Test hat den gleichen Messbereich wie der hs-CRP-Test. Der Unterschied zwischen hs-CRP und kardialen CRP ist nicht das Analytikum selbst, sondern, dass hier eine zusätzliche Validierung der Indikationen für die Ausweitung der Testindikationen auf den Einsatz bei kardiovaskulären Erkrankungen erforderlich ist. Die Validität der Indikationen sollte in klinischen Studien nachgewiesen werden. Auch hier ist zu beachten, dass die ermittelten kardialen CRP-Werte nicht ohne komplette klinische Anamnese ausgewertet werden sollten (FDA 2005).

Im weiteren Verlauf dieses Kapitels werden unter CRP-Assay nunmehr nur noch die hs-CRP-Assays der zweiten und dritten Gruppe verstanden.

6.2.2.4 Testprinzipien von hs-CRP-Assays

Für die Bestimmung des hs-CRP-Tests stehen verschiedene labortechnische Methoden zur Verfügung.

- EIA: Enzym-Immunoassay
- ELISA: Enzymgekoppelter Immunadsorptionstest
- IRMA: Immunradiometrischer Assay
- LEIA: Latex-angereicherter turbidimetrischer Immunoassay
- MEIA: Mikropartikel-Enzym-Immunoassay

Sowohl bei dem EIA als auch beim ELISA handelt es sich um einen Test, bei dem spezifische Reaktionen durch Enzyme erreicht werden, deren Produkte spektroskopisch oder elektrochemisch nachweisbar sind. Der hs-CRP-ELISA-Test nutzt monoklonale Antikörper von Mäusen, die direkt mit den antigenen Determinanten des CRP-Moleküls reagieren. Wiederum von einer Ziege stammende Anti-CRP-Antikörper sind in dem Antikörperenzym (Meerrettichperoxidase) der konjugierten Lösung enthalten. Somit wird erreicht, dass die hs-CRP-Moleküle aus der Probe gleichzeitig mit beiden Antikörpertypen reagieren können. Vom Prinzip her handelt es sich hier um einen sogenannten Sandwich-Test, da die zugesetzte Probe zwischen dem festen Aggregatzustand und den Enzymgebundenen Antikörpern eingeschlossen ist. Nach 45 Minuten Inkubationszeit bei Raumtemperatur werden die Proben mit Wasser ausgewaschen, um ungebundene Antikörper zu entfernen. Anschließend wird das Reagens Tetramethylbenzidin zugefügt und die Lösung für 20 Minuten inkubiert, mit dem Ergebnis der Entwicklung einer blauen Farbe. Die Reaktion wird nach 15 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur durch Zugabe einer sauren Stopplösung einmolare Salzsäure abgebrochen, wodurch ein Farbumschlag der blauen Lösung zu gelb auftritt. Anschließend wird bei 450 nm die optische Dichte der Lösung gemessen. Die hs-CRP-Konzentration ist dabei direkt proportional zur gemessenen optischen Dichte. Aus den ermittelten Werten aus der optischen Dichte der Kalibratoren und deren entsprechenden Konzentrationen an hs-CRP wird eine Standardkurve erstellt, aus der die unbekannten Patientenwerte direkt abgelesen werden können (MP Biomedicals).

Die Proteinkonzentrationen von hs-CRP werden beim immunradiometrischen Assay (IRMA) mit Hilfe von monospezifisch poly- und monoklonalen Antikörpern, die durch hochgradig gereinigtes hs-CRP gewonnen wurden, gemessen. Dabei werden Mikrotiterplatten, die mit N-Oxisuccimid aktiviert wurden, mit einer Immunglobulin-G-Fraktion beschichtet und polyklonem Ziege antihuman-CRP-Antiserum angeboten. Die Serumproben werden danach einer Verdünnung von 1:100 unterzogen und für vier Stunden bei 37°C und über Nacht bei 4°C inkubiert. Anschließend werden die Platten gewaschen und das hs-CRP, das sich durch die Inkubation mit dem ¹²⁵I-radiogekennzeichneten monoklonalen

antihumanen-CRP-Antikörpern verbunden hatte, kann mit Hilfe der verbleibenden Radioaktivität gemessen werden. Die genaue hs-CRP-Konzentration wird dann mittels einer kalibrierten Standardkurve des WHO International Reference Standard für hs-CRP Immunoassays (Standard 85/506) bestimmt (Koenig 1999).

Der LEIA basiert auf einer immunchemischen Reaktion zwischen hs-CRP und an Latexpartikel gebundenen Antikörpern gegen hs-CRP. Die Antigene in der Probe binden dabei mit den spezifischen Anti-CRP-Antikörpern, die von den Latexpartikeln absorbiert werden und damit in gebundener Form vorliegen. Die Agglutination wird als Absorptionsänderung wahrgenommen und mit Hilfe eines Nephelometers ermittelt. Dabei ist die Größenänderung proportional zur Konzentration von hs-CRP in der Probe. Bei erhöhten hs-CRP-Konzentrationen (> 6 mg/l) führt die Antigen-Antikörperreaktion zur Entstehung großer, unlöslicher Immunkomplexe; erkennbar an der (passiven) Agglutination der Latexpartikel. Die tatsächliche Konzentration wird dann durch Interpolation an einer Kalibrierungskurve einer bekannten Konzentration bestimmt (Denka Seiken 2003).

Der MEIA gehört ebenfalls zu den automatisierten Tests. Zum Einsatz kommt eine Suspension von Polystyrolpartikeln, die mit monoklonalen hs-CRP-Antikörpern beschichtet sind. Diese Antikörper agglutinieren bei Vermischung mit dem hs-CRP aus der entnommenen Probe. Die Konzentration der agglutinierten Partikel steht dabei als Maß für die sich anschließende Nephelometrie. Die Intensität des zerstreuten Lichtes im Nephelometer zeigt dabei eine Abhängigkeit von der Konzentration des hs-CRP in der Probe. Der genaue Wert für die hs-CRP-Konzentration wird anschließend durch einen Vergleichswert aus einer Lösung bekannten Standards festgestellt (Fritsma 2001).

Insgesamt stehen auf dem Markt heutzutage unterschiedliche Assays verschiedenster Firmen zur Verfügung, die zur Durchführung eines hs-CRP-Tests genutzt werden können. Die Bandbreite reicht von einfachen Testlösungen (Toolkits) bis hin zu vollautomatisierten Geräten, die dazu angeboten werden. Eine Vorreiterstellung hatte der Latex-verstärkte immunnephelometrische Test von Dade Behring, Marburg (N Latex CRP mono), der als erster eine FDA-Zulassung für die kardiovaskuläre Risikostratifizierung zugesprochen bekam (Koenig 2003).

Die Vergleichbarkeit der Testergebnisse zu hs-CRP mit den verschiedenen Testverfahren wird dadurch ermöglicht, dass die ermittelten Werte anhand von Kalibrierungsstandards verglichen werden. Zum einen gibt es dazu den von der WHO herausgegeben International Reference Standard 85/506 und zum anderen den von der Europäischen Kommission empfohlenen Referenzstandard für immunochemische Tests BCR/CAP/IFCC CRM 470 (Dahler-Eriksen 1997, Khuseyinova 2003).

6.2.2.5 Rolle von hs-CRP in der Atherosklerose

Unter der Atherosklerose (Synonym: Arteriosklerose, umgangssprachlich auch Arterienverkalkung) versteht man eine Systemerkrankung der Arterien, die zu Ablagerungen von Blutfetten, Thromben, Bindegewebe und Kalk in den Gefäßwänden führt.

Zwei verschiedene Hypothesen versuchen die Rolle von erhöhten hs-CRP-Werten in der Pathogenese der Atherosklerose zu erklären: Ein Mechanismus könnte die fortschreitende Entzündung in den Arterien sein, die durch oxidiertes LDL stimuliert wird und zur Produktion von Zytokinen führt, die dann wiederum die Produktion von Akute-Phase-Proteinen wie CRP induzieren. Zum anderen könnten chronisch erhöhte Akute-Phase-Proteine durch andere Risikofaktoren wie Rauchen, chronische Infektionen, dem Alterungsprozess, Adipositas, Hyperlipidämie oder Diabetes bedingt sein, die alle zur Entwicklung der Atherosklerose beitragen (Francisco 2006). Beide Hypothesen schließen sich jedoch nicht gegenseitig aus, möglicherweise können beide Mechanismen zusammenwirken und die Erhöhung des hs-CRP-Spiegels bewirken (Francisco 2006).

Hs-CRP ist jedoch nicht nur ein Serumbiomarker für den atherosklerotischen Prozess, sondern ist durch verschiedene Mechanismen in die Pathogenese der Atherosklerose involviert (Abbildung 3).

G. Francisco et al. / Clinica Chimica Acta 369 (2006) 1–16

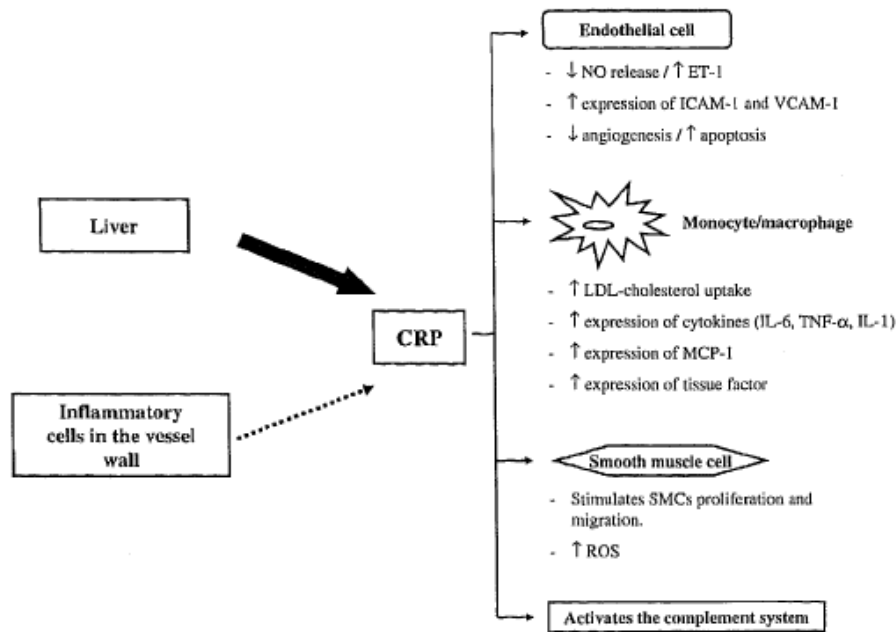


Fig. 2. Role of C-reactive protein (CRP) in atherosclerosis: CRP induces endothelial dysfunction by increasing endothelin-1 (ET-1) expression and decreasing NO release. In addition, CRP upregulates the expression of CAMs, proinflammatory cytokines and chemokines, and stimulates smooth muscle cell proliferation, migration. Furthermore CRP induces ROS production through the upregulation of angiotensin-type 1 receptor in these cells. All together lead to a local inflammatory response into the vessel wall.

Abbildung 3: Rolle von hs-CRP in der Atherosklerose

CAM = Zelluläre Adhäsionsmoleküle. ET = Endotheline. Hs-CRP = Hochsensitives C-reaktives Protein. IL = Interleukin. MCP-1 = Monocytenlockstoff Protein 1. ROS = Reactive oxygen species. SMC = Glatte Muskelzellen. TNF-α = Tumornekrosefaktor-alpha.

Quelle: Francisco 2006

Hs-CRP induziert eine endotheliale Dysfunktion durch eine erhöhte Endothelin-1-Expression und eine verminderte Stickstoff (NO)-Freisetzung. NO fungiert als lokaler Vasodilatator. Zusätzlich erhöht es die Expression von zellulären Adhäsionsmolekülen, proinflammatorischen Zytokinen und Chemokinen und stimuliert die Proliferation von glatten Muskelzellen. Darüber hinaus induziert hs-CRP die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies durch eine Hochregulierung der Angiotensintyp 1-Rezeptoren in diesen Zellen (Francisco 2006).

6.2.2.6 hs-CRP als Risikomarker und Verwendung zum Screening

Die Erkenntnisse über die Rolle von Entzündungsprozessen bei der Entstehung von Artherosklerose lässt eine Nutzung von Entzündungsmarkern wie hs-CRP als Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse als biologisch plausibel erscheinen. Gleichwohl ist unklar, ob hs-CRP als Risikomarker fungiert, der zwar statistisch mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist, aber deshalb nicht notwendigerweise kausal mit der Erkrankung verbunden sein muss oder ob hs-CRP als Risikofaktor zu verstehen ist, der kausal die Erkrankung (mit)-verursacht. Im Fall einer kausalen Beziehung müsste eine Veränderung der hs-CRP-Werte eine Modifikation der kardiovaskulären Ereignisse nach sich ziehen. Bei einer nicht-kausalen Beziehung wäre dies zwar nicht ausgeschlossen, jedoch auch nicht zwingend. Einige der in der Epidemiologie häufig herangezogenen von Hill vorgeschlagenen Kriterien, um eine kausale von einer nicht-kausalen Assoziation zu unterscheiden, werden von hs-CRP teilweise erfüllt:

1. Stärke der Assoziation: Das relative Risiko (RR) der Gruppen mit hohen hs-CRP-Werten liegt auch nach Adjustierung gegenüber weiteren Risikofaktoren meistens über 1,5.
2. Die Konsistenz: wiederholte Beobachtung in verschiedenen Populationen unter verschiedenen Bedingungen: der von anderen Risikofaktoren unabhängige Einfluss von hs-CRP auf kardiovaskuläre Ereignisse konnte in vielen Studienpopulationen nachgewiesen werden (Danesh 2004).
3. Die zeitliche Beziehung zwischen Ursache und Wirkung. Erhöhte hs-CRP-Werte gehen den kardiovaskulären Ereignissen voraus.
4. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung: Personen mit den höchsten hs-CRP-Werten besitzen das höchste Risiko.
5. Die biologische Plausibilität (Koenig 2003).

Damit solche potenziellen Prädiktoren kardiovaskulärer Ereignisse auch im klinischen Alltag Verwendung finden können, sollten noch eine Reihe weiterer Kriterien erfüllt sein: Der Assay sollte standardisiert und die Variabilität der Messung kontrolliert werden können. Es sollte Normwerte für Populationen geben, um die Ergebnisse interpretieren zu können. Letztere sollten für verschiedene Bevölkerungsgruppen verallgemeinerbar und die Kosten akzeptabel sein. Die Gesamtprädiktion sollte über die traditionellen Risikofaktoren hinaus verbessert werden. Für hs-CRP sind stabile Assays und einheitliche Standards verfügbar und die Variabilität der Messung liegt unter 10 % (Pearson 2003).

Eine weitere Funktion eines Risikomarkers könnte das Monitoring von Therapieeffekten sein. So ließ sich zeigen, dass eine Statintherapie sowohl kardiovaskuläre Ereignisse als auch die hs-CRP-Konzentrationen verringerte (Albert 2001). Allerdings ist die Empfänglichkeit (response) für eine hs-CRP-Reduzierung in der Studienpopulation sehr unterschiedlich, neben Nonrespondern gibt es Hyperresponder und es ist nicht bekannt, ob die Responder ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben als die Nonresponder. Die mögliche Rolle als Marker für die Effektivität einer Therapie ist derzeit ungeklärt.

Grundsätzlich wäre die Bestimmung des hs-CRP-Werts zur Stratifizierung des Risikos für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Tod, MI) über die bisher verwendeten traditionellen Risikofaktoren hinaus bei Personen ohne Anzeichen für eine bestehende KHK denkbar. Die Wahl der präventiven Maßnahmen hängt von der Einschätzung des kardiovaskulären Risikos ab (siehe Beschreibung der Zielerkrankung: Primärprävention). Bei Personen mit hohem Gesamtrisiko (> 20 % für schwere koronare Ereignisse innerhalb der nächsten zehn Jahre) und bei Personen mit niedrigem Gesamtrisiko (< 6 % in zehn Jahren) und ohne Hauptrisikofaktoren sind die Behandlungsstrategien relativ eindeutig (intensive Risikofaktorenmodifikation bzw. erneute Risikobestimmung erst nach dem Ablauf von fünf Jahren). Patienten mit mittlerem Risikoscore (6 bis 20 % in zehn Jahren) haben in der Regel mindestens einen oder mehrere Hauptrisikofaktoren für KHK. Die Vorgehensweise bei diesen Personen ist weniger klar. Bei diesen Patienten wären zusätzliche Informationen durch nicht-invasive Testverfahren wie der Bestimmung des hs-CRP-Werts, die zu einer Reklassifizierung entweder in die Hochrisiko- oder Niedrigrisikogruppe führen, von besonderem Interesse. In der Heinz Nixdorf Recall-Studie, einer bevölkerungsbezogenen prospektiven Kohortenstudie in Deutschland mit ca. 4.800 Teilnehmern überwiegend ohne KHK (93,2 %) im Alter zwischen 45 und 74 Jahren, wurden neben der Messung des Kalziumscores mit Elektronenstrahltomografie auch die hs-CRP-Spiegel der Probanden gemessen und die Veränderung der Risikoklassifizierung mit bekannten globalen Risikoscores durch hs-CRP bestimmt. So änderte sich bei Männern bei 42 % der Probanden mit niedrigem Risiko nach dem NCEP/ATP III-Score, bei 59 % mit mittleren und bei 71 % mit hohem Risiko durch hs-CRP die Risikoeinstufung. Bei Frauen waren die entsprechenden Werte 36 %, 72 % und 68 % (Erbel 2008).

Falls die Bestimmung des hs-CRP-Werts zum Screening eingesetzt würde, sind bei einer Nutzenbewertung auch die möglichen Nebenwirkungen, sowohl des Tests selbst, als auch der Effekte der dadurch eingeleiteten Maßnahmen zu berücksichtigen. Falsch positive oder falsch negative Testergebnisse könnten, soweit sie die Klassifizierung des Gesamtrisikos für KHK verändern, zu einer inadäquaten Präventionsstrategie führen. Da die Maßnahmen zur Prävention sehr vielfältig sein können und von der Veränderung des Lebensstils bis zur Mehrfachmedikation mit Blutdrucksenkern

und Statinen, Thrombozytenhemmern bzw. deren Absetzung führen können, würde es zu weit führen, die verschiedenen Möglichkeiten hier zu nennen und mögliche Risiken und Nutzen derselben abzuschätzen. Entsprechende Studien zur Effektivität eines hs-CRP-Screenings werden im Ergebnisteil dieses vorliegenden Berichts dargestellt.

In Tabelle 10 sind die Anforderungen an ein Screeningverfahren anhand neuer zusätzlicher Risikofaktoren zusammengefasst:

Tabelle 10: Anforderungen an Screeningverfahren anhand neuer Risikofaktoren

Zehn zu berücksichtigende Fragen vor der Einführung eines neuen Risikofaktors in die klinische Praxis
1. Gibt es einen geeigneten, standardisierten und validen Test, der die Ereignisse unabhängig vorhersagt?
2. Gibt es Normen für die Bevölkerungen, um die Ergebnisse interpretieren zu können?
3. Liefert der Risikofaktor einen klinisch signifikanten Beitrag zum prognostischen Wert, der über den der traditionellen Risikofaktoren hinausgeht?
4. Ändern sich die klinischen Handlungsstrategien durch das Testergebnis?
5. Ist der Risikofaktor spezifisch für den Gesundheitszustand, auf den die Intervention oder Prävention abzielt?
6. Worin bestehen die direkten und indirekten Risiken des Screenings (z. B. falsch positive und falsch negative Ergebnisse)?
7. Führt eine Intervention, die den Risikofaktor verändert, zu einem klinischen Nutzen?
8. Falls der Risikofaktor ein indirekter Marker ist und keine kausale Beziehung besteht, führt dann die Veränderung des Behandlungsplans, die auf der Basis der Information über den Risikofaktor eingeleitet wurde, zu einem klinischen Nutzen?
9. Wurden die traditionellen Risikofaktoren bestimmt und angemessen behandelt?
10. Übersteigt der Gesamtnutzen der Bestimmung des neuen Risikofaktors die negativen Auswirkungen und die Kosten, die mit einem Screening und der Abklärungsdiagnostik verbunden sind?

Quelle: übersetzt Mosca 2002

In einer wissenschaftlichen Stellungnahme der AHA/CDC zum Einsatz von Entzündungsmarkern als Labortest in der klinischen Praxis und als Screeningtest für die Gesamtbevölkerung wird hs-CRP als einziger Entzündungsmarker genannt, dessen Assay ausreichende Stabilität, Präzision, Verfügbarkeit von Standards zur Kalibrierung aufweisen kann, dass ein Einsatz in der klinischen Praxis als sinnvoll betrachtet und empfohlen werden kann (Empfehlung mit IIa-Grading: Widersprüchliche Evidenzlage überwiegend zu Gunsten des Einsatzes, Evidenz B: Evidenz aus einer einzigen randomisierten klinischen Studie oder aus mehreren nicht-randomisierten Studien) Zudem kann hs-CRP bei Personen mit mittlerem Gesamtrisiko nach Entscheidung des Arztes zur weiteren Risikostratifizierung eingesetzt werden (Empfehlung IIa, Evidenzlevel B). Der Nutzen dieser Strategie wird jedoch als ungewiss eingeschätzt. Der Einsatz von hs-CRP als Teil eines Risikoscores zur Bestimmung des Gesamtrisikos für kardiovaskuläre Erkrankungen nach individueller Arztentscheidung wird als möglich angesehen, wobei die Evidenz hierzu als wenig gesichert eingeschätzt wird (IIb Empfehlung, Evidenz C: Konsensus von Experten). Als nicht empfehlenswert, wird ein Screening zur Risikobestimmung mit hs-CRP für die gesamte Bevölkerung betrachtet (Empfehlung III, Evidenz C).

Zur praktischen Durchführung wurden folgende Empfehlungen gegeben: Die Messungen sollten zweimal durchgeführt und der Mittelwert beider Messungen sollte zur Bewertung verwendet werden. Beide Messungen sollten optimalerweise in zweiwöchigem Abstand in nüchternem oder bei metabolisch stabilen Personen auch in nicht-nüchternem Zustand erfolgen. Überschreitet der hs-CRP-Wert ein Niveau von 10 mg/L sollte der Test wiederholt werden und eine Untersuchung von Ursachen für Infektionen oder Entzündungen durchgeführt werden. Die Ergebnisse sollten ausschließlich in mg/L angegeben werden. Wenn standardisierte Assays verwendet werden, sollten die Risikokategorien folgendermaßen eingeteilt werden:

Niedrig: < 1 mg/L durchschnittlich. 1,0 bis 3,0 mg/L, hoch > 3,0 mg/L. (Klasse IIa, Evidenz B).

6.2.3 Kosten

Die herausragende Bedeutung von Herz-Kreislaferkrankungen für das deutsche Gesundheitswesen spiegelt sich nicht nur in der epidemiologischen Datenlage wider, sondern auch in Kostenaspekten.

Laut Zahlen des Statistischen Bundesamtes wurden 2004 rund 224,9 Milliarden Euro allein für Prävention, Behandlung, Rehabilitation und Pflege ausgegeben. Diese Krankheitskosten betreffen Leistungen der ambulanten und (teil-)stationären Einrichtungen, des Gesundheitsschutzes, der Verwaltung, der sonstigen Einrichtungen und der privaten Haushalte, nicht jedoch Ausgaben für Investitionen in Gebäude und Anlagegüter des Gesundheitswesens. Bezeichnend ist, dass von den etwa 224,9 Milliarden Euro rund 35,3 Milliarden allein auf Kreislauferkrankungen entfielen. Damit kann letzteren mit 15,6 % der größte Anteil an den Gesamtkrankheitskosten zugeordnet werden. Die Kosten für ischämische Herzkrankheiten betrugen 2004 mit 6,190 Milliarden Euro (3,803 für Männer und 2,387 für Frauen) ca. 2,8 % der Gesamtkosten. 2,996 Milliarden Euro für ischämische Herzkrankheiten wurden allein in Krankenhäusern fällig (Statistisches Bundesamt 2006, Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2007). Da die Verteilung der Krankheitskosten einer bestimmten Krankheit stark von Alter und Geschlecht abhängt und Herz-Kreislaferkrankungen mit steigendem Lebensalter häufiger auftreten, verwundert es nicht, dass die meisten Kosten für Herz-Kreislaferkrankungen die Altersgruppe ab 65 Jahren betrafen. Da gleichzeitig ein Anstieg der Gesamtkrankheitskosten mit zunehmendem Alter zu beobachten ist, mussten in der Altersklasse zwischen 65 und 84 beispielsweise von den 81,6 Milliarden Euro Krankheitskosten, die in dieser Altersklasse anfielen, 24,0 % in Herz-Kreislaferkrankungen investiert werden.

Rechnet man die Krankheitskosten, die 2004 für Kreislauferkrankungen anfielen, pro Einwohner um, so stellt man fest, dass auf jede Frau pro Kopf mit 460 Euro mehr Kosten entfallen als mit 390 Euro auf einen Mann.

Während die Krankheitskosten die Konsequenzen von Herz-Kreislaferkrankungen monetär darstellen, können volkswirtschaftliche Folgen dieser Erkrankungen mittels verllorener Erwerbstätigkeitsjahre nachvollzogen werden. Dabei werden die Verluste, die durch Arbeitsunfähigkeit, Invalidität und vorzeitigen Tod entstehen, quantifiziert. 2004 belegt das Statistische Bundesamt für die erwerbstätige Bevölkerung im Alter zwischen 15 und 64 Jahren ca. 4,2 Mio. verlorene Erwerbstätigkeitsjahre. Mehr als 50 % davon wurden durch Verletzungen und Vergiftungen, psychische und Verhaltensstörungen sowie Muskel-, Skelett- und Bindegewebserkrankungen bedingt. Kreislauferkrankungen liegen mit 9,4 % auf Platz vier. Ein etwas anderes Bild ergäbe sich jedoch, wenn man nicht nur die Konsequenzen für die Erwerbstätigen sondern für die Gesamtbevölkerung miteinbeziehen würde, denn die Inzidenz für Herz-Kreislaferkrankheiten steigt mit dem Alter rapide an, so dass viele Patienten beispielsweise zum Zeitpunkt ihres Herzinfarktes bereits in Rente sind (Löwel 2006). Der Anteil an verlorenen Lebensjahren aufgrund von Herz-Kreislaferkrankungen wäre hier ein wenig höher: für 2002 beispielsweise berichten Löwel 2006, dass 0,9 % aller verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre durch akuten MI verursacht worden seien. Diese würden zu 85,4 % Männer betreffen. Da sich aber die Gruppe der Erwerbstätigen aufgrund ihrer Zusammensetzung anhand Alter und Geschlecht unterscheidet, ergab sich für die Gesamtbevölkerung ein Anteil von 3,4 % an allen krankheitsbedingt verlorenen Lebensjahren, wobei davon nur 63,0 % den Männern zuzuordnen waren (Löwel 2006).

Der vorliegende HTA-Bericht befasst sich mit der Rolle von hs-CRP als Biomarker hinsichtlich einer Herzinfarktgefährdung. Zu diesem Zweck scheint es angemessen, einen Überblick über einige wichtige Kostenaspekte des akuten MI sowie des hs-CRP-Screenings zu vermitteln.

Die hohen Krankheitskosten durch den MI können einerseits erklärt werden durch dessen hohe Inzidenz und andererseits durch den Aufwand für Diagnostik, Therapie und Nachsorge bzw. Langzeittherapie der Herzinfarktpatienten. Demgegenüber würden im Fall einer Primärprävention Kosten für ein Risikoscreening mit anschließender prophylaktischer Intervention anfallen.

Die Behandlung des akuten MI erfolgt in der Regel stationär. In diesem Bereich werden die medizinischen Leistungen der Krankenhäuser größtenteils über Fallpauschalen über das Krankenhausvergütungssystem durch DRG bzw. G-DRG (German DRG) von gesetzlichen und privaten Krankenkassen vergütet. Die jeweilige Fallpauschale kann von der Verweildauer des Patienten, Alter,

Geschlecht, Geburtsgewicht, Beatmungszeit, Komplikations- und Komorbiditätslevel und von den angewandten Prozeduren abhängig sein. Die Diagnosen werden nach ICD-10 codiert. Dabei sind ischämische Herzkrankheiten unter I20-25 aufgeführt. Der akute MI entspricht der Codierung I21, mit Untergliederungen je nach Lokalisation. Eine retrospektive Auswertung der Daten in 74 Kliniken in Nordrhein-Westfalen mit 1.080.000 Patienten von 2004, die im Rahmen eines DIMDI-HTA zur diagnostischen Genauigkeit des Druckdrahtverfahrens bei Patienten mit KHK (Siebert et al, voraussichtliches Erscheinungsjahr 2008) vorgenommen wurde, gibt Aufschluss über die bei der Diagnose eines akuten MI verwendeten DRG, ihre absoluten und relativen Häufigkeiten und die dadurch entstandenen Kosten. Aus diesen Daten ergeben sich insgesamt pro MI Kosten von 4.790,21 Euro handelt sich dabei um die mit dem realen Relativgewicht (inklusive Zu- und Abschlägen) berechneten Kosten bei einem durchschnittlichen Basisfallwert von 2.830,90 Euro, wobei alle DRG, die der Diagnose des akuten MI zuzuordnen sind, anteilig Berücksichtigung fanden. Die drei am häufigsten ausgewählten DRG sollen im Folgenden aufgelistet werden. Sie repräsentieren bereits mehr als drei Viertel (76,26 %) der angegebenen DRG bei Herzinfarkt.

Zunächst wäre die „Perkutane Koronarangioplastie bei akutem Myokardinfarkt“ (F10Z) zu nennen. Ihr Anteil an den DRG beträgt 38,08 %. Das ihr zugeordnete reale Relativgewicht ist 1,571. Demnach betragen die mit dem Anteil an den DRG gewichteten Kosten mit realem Relativgewicht 1694,09 Euro.

Am zweithäufigsten wurden „Kreislauferkrankungen mit akutem Myokardinfarkt, ohne invasive kardiologische Diagnostik ohne äußerst schwere Komplikationen“ (F60B) mit einem Anteil von 25,95 % und einem realen Relativgewicht von 0,862 verzeichnet, gefolgt von „Kreislauferkrankungen mit akutem Myokardinfarkt, ohne invasive kardiologische Diagnostik mit äußerst schweren Komplikationen“ (F60A). Der Anteil letzterer DRG ist mit 12,23 % zu beziffern mit einem realen Relativgewicht von 1,472. Die mit dem Anteil an den DRG gewichteten Kosten mit dem jeweiligen realen Relativgewicht betragen für die DRG F60B 633,10 Euro und für die DRG F60A 509,52 Euro.

Nach der Behandlung eines akuten MI ist für einen Großteil der Patienten eine rehabilitative Nachbehandlung, für alle Patienten jedoch im Sinn einer Sekundärprävention eine lebenslange medikamentöse Behandlung verbunden mit einer Lebensstiländerung (Ernährung, körperliche Bewegung oder Stressmanagement) unabdingbar (Löwel 2006). Laut Empfehlungen der ACC/AHA für Interventionen zur Sekundärprävention von 2002 kommen insbesondere für die medikamentöse Behandlung z. B. Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin (AT)-1-Blocker oder Kalziumantagonisten zur Blutdrucksenkung oder Statine zur Cholesterinsenkung in Betracht. Auf eine fortlaufende Behandlung mit Aspirin von 75 bis 325 mg pro Tag zur Thrombozytenaggregationshemmung (bzw. bei Kontraindikation Clopidogrel) wird ausdrücklich hingewiesen. Alle Patienten nach MI sollten fortlaufend mit ACE-Hemmern behandelt werden, soweit keine Kontraindikation besteht. Betablocker werden für alle Post-MI- und Akutpatienten für mindestens sechs Monate bei nichtbestehender Kontraindikation empfohlen (Gibbons 2003).

Ein hs-CRP-Test kann dazu beitragen, Personen ohne MI-Anamnese entsprechend ihres individuellen Herzinfarkttrisikos in Risikogruppen einzuordnen. Mit seiner Hilfe können, neben der Risikoprädiktion mittels eines traditionellen Risikoscores, Patienten, denen mittels gängigen Systems ein mittleres Herzinfarktisiko bescheinigt wurde, genauer klassifiziert werden. D. h. die Patienten mittleren Risikos können nach hs-CRP-Test entweder der Hochrisiko- oder der Niedrigrisikogruppe zugerechnet werden (Kapitel 6.2.2.6). Während eine Einordnung in die Niedrigrisikogruppe unter Einbeziehung des gesamten kardiovaskulären Risikoprofils für den Patienten ggf. ohne Konsequenzen bleiben könnte, was für die Praxis zwar denkbar aber nicht als gesichert anzunehmen ist, zieht die Feststellung eines hohen Herzinfarkttrisikos primärpräventive Maßnahmen, in Form einer medikamentösen Prophylaxe, nach sich. Je nach vorherrschendem Risikofaktor kann diese sehr unterschiedlich ausfallen (z. B. Lipid-, Blutdrucksenker oder antithrombotische Therapie). Ähnlich wie bei der Sekundärprävention nach Herzinfarkt ist auch die Primärprävention langfristig ausgelegt.

Obwohl ein hs-CRP-Test zur „quantitativen Bestimmung des hs-CRP mittels Immunnephelometrie, Immunturbidometrie, Immunpräzipitation, Immunoassay oder anderer gleichwertiger Verfahren“ laut aktuellem Einheitlichen Bewertungsmaßstab, abgekürzt EBM, (Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2007) für Kassenpatienten lediglich 5,40 Euro kostet, könnten durch nachfolgende Behandlungen je nach hs-CRP-Testergebnis im Anschluss erhebliche Kosten entstehen. Inwiefern der Einsatz einer

hs-CRP-Messung mit anschließenden Konsequenzen in der Behandlung von Hochrisikopatienten kosteneffektiv ist, hängt nicht allein von den hier dargestellten Kosten für einen akuten MI oder vom Preis eines einzelnen hs-CRP-Tests ab, sondern ergibt sich vielmehr aus dem Zusammenwirken verschiedener Komponenten wie z. B. der breiten Anwendung des Tests im Sinn eines Screenings, der Anzahl der dadurch zusätzlich identifizierten Hochrisikopatienten oder nachträglich in eine niedrigere Risikoklasse eingeordneten früheren Hochrisikopatienten, der Testgüte des Screening und der Wirksamkeit der anschließenden Therapie.

6.3 Forschungsfragen

In der medizinischen Bewertung des HTA-Berichts wird mittels einer systematischen Übersichtsarbeit der Literatur die Frage untersucht, ob ein Screeningtest mit dem hs-CRP gegenüber den herkömmlich verwendeten Tests zur Vorhersage zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse einen zusätzlichen (d. h. inkrementellen) Beitrag zur Prädiktion von nichttödlichen MI oder kardialen Todesfällen bei asymptomatischen Patienten leistet und welche Qualitäten ein hs-CRP-Test aufweist. Darüber hinaus soll die klinische Effektivität einer aufgrund des hs-CRP-Tests modifizierten Therapie bewertet werden.

Zur Bewertung der zusätzlichen Prädiktion kardialer Ereignisse, der Testqualitäten und der medizinischen Wirksamkeit werden im Einzelnen folgende Fragenkomplexe untersucht:

- Leistet der Einsatz von hs-CRP-Tests einen zusätzlichen Beitrag zu bereits etablierten Prädiktionsmodellen (Risikoscores) zur Risikoprädiktion kardialer Ereignisse bei asymptomatischen Patienten?
- Wie sind die Testgütekriterien des hs-CRP-Tests im Vergleich zu den Testgütekriterien der bisher verwendeten Risikoscores?
- Können hohe oder niedrige hs-CRP-Testergebnisse das aufgrund von bisher verwendeten Risikoprädiktoren prognostizierte Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse handlungsrelevant (zusätzliche Durchführung oder Unterlassung einer Präventionsmaßnahme) modifizieren?
- Führt die Absenkung der hs-CRP-Werte oder die Veränderung der Handlungsstrategie, die durch den hs-CRP-Test eingeleitet wurde, beispielsweise durch präventive oder therapeutische Maßnahmen zur Reduktion von MI oder kardialen Todesfällen?

Die gesundheitsökonomische Bewertung untersucht anhand einer systematischen Übersichtsarbeit von gesundheitsökonomischen Studien insbesondere die Kosten-Effektivität des zusätzlichen Einsatzes von hs-CRP zur Risikoprädiktion und Prävention. Im Einzelnen werden folgende Fragen untersucht:

- Wie hoch sind die Kosten für ein hs-CRP-Screening pro Patient?
- Wie hoch sind die Kosten für ein hs-CRP-Screening inklusive der dadurch induzierten Diagnostik und Prävention/Therapie pro Patient?
- Wie hoch sind die zusätzlichen Nettokosten eines Screenings mit dem hs-CRP-Test (Kosten für Screening, Folgediagnostik und therapeutischer Intervention abzüglich der Einsparungen durch vermiedene kardiovaskuläre Ereignisse) pro zusätzlichem, ereignisfreiem Überleben im Vergleich ohne Screening? Als Ereignis werden nichttödliche MI und kardiale Todesfälle untersucht.

6.4 Methodik der medizinischen und ökonomischen Bewertung

Im medizinischen Teil der Bewertung sollen im Wesentlichen zwei Fragen geklärt werden: Welchen zusätzlichen (inkrementellen) Beitrag zur Vorhersage zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse kann ein hs-CRP-Test gegenüber den herkömmlich verwendeten Tests leisten und wie ist darüber hinaus die klinische Effektivität einer aufgrund des hs-CRP-Tests modifizierten Therapie zu bewerten? Um die Forschungsfragen zu operationalisieren sowie einen systematischen und dokumentierten Recherche- und Selektionsprozess für die zu bewertende Literatur zu gewährleisten, werden vorab Ein- und Ausschlusskriterien für die in die Informationssynthese aufzunehmende Literatur festgelegt. Für die medizinische Evaluation sind die Studienpopulation, die zu vergleichenden Technologien, die zu analysierenden Ergebnisparameter und die Studientypen zur Erhebung der Effektdaten näher zu spezifizieren. Für die gesundheitsökonomische Evaluation sind darüber hinaus die ökonomischen Studientypen sowie die Perspektive und der Zeithorizont einer ökonomischen Bewertung zu benennen. Im Anschluss werden zu durchsuchende Datenquellen und die Selektion, Extraktion und Bewertung der identifizierten Information zum Einschluss in die Informationssynthese und die Methoden der Informationssynthese angegeben.

6.4.1 Studienpopulation, verglichene Technologien, Zielgrößen und Studientypen

6.4.1.1 Studienpopulation

Studien zur inkrementellen prädiktiven Wertigkeit des hs-CRP-Tests und Studien zur klinischen Effektivität

Da hier die Eignung des hs-CRP als Screeningtest zur Risikobestimmung oder -differenzierung untersucht wird, werden nur Patienten ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankungen wie AP, MI, Schlaganfall oder periphere Verschlusskrankheit, eingeschlossen.

6.4.1.2 Vergleichene Technologien

6.4.1.2.1 Test- bzw. Interventionstechnologie

Studien zur zusätzlichen Prädiktionskraft des hs-CRP-Tests

Zur Messung des hs-CRP zur Risikoprädiktion kommen nur hochsensitive Immunoassays in Frage.

Studien zur klinischen Effektivität

Es werden alle Studien eingeschlossen, in denen in Abhängigkeit des Ergebnisses der hs-CRP-Messung eine Entscheidung über eine Behandlung zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen erfolgte. Die Entscheidung kann darin bestehen, eine Behandlung durchzuführen oder keine Behandlung durchzuführen, bzw. eine bestehende Behandlung zu modifizieren.

6.4.1.2.2 Vergleichstechnologie

Studien zur zusätzlichen Prädiktionskraft des hs-CRP-Tests und Studien zur klinischen Effektivität

Da eine hs-CRP-Messung nicht der erste Marker zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos ist, ist ein Vergleich als Risikoprädiktor mit den in der Praxis verwendeten Prädiktoren bzw. mit den in einer leitliniengerechten Behandlung empfohlenen Prädiktoren notwendig. Eine Einschätzung des kardiovaskulären Risikos anhand einzelner Risikofaktoren wie erhöhtem Blutdruck, erhöhten Gesamtcholesterinwerten, Rauchen, Diabetes mellitus erwies sich bei der multifaktoriell bedingten KHK als unzureichend und Leitlinien zur Primär- und Sekundärprävention empfehlen eine Abschätzung des Gesamtrisikos für eine genaue Risikoprädiktion und ein adäquates Patientenmanagement (Smith 2004, NCEP 2002, De Backer 2003).

Studien werden eingeschlossen, wenn sie als Vergleichstechnologien zur hs-CRP-Messung Modelle oder Funktionen zur Risikoprädiktion verwenden, die die konventionellen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Cholesterin-, Glukosestoffwechsel und Blutdruck berücksichtigen. Dies sind beispielsweise der Framingham-, der SCORE-, der PROCAM- oder der NCEP-Score (Greenland 2001).

6.4.1.3 Klinische Zielgrößen

Für die Personen unter Risiko für eine KHK sind in erster Linie Zielgrößen relevant, die die Mortalität, Morbidität und die Lebensqualität abbilden. Im Zusammenhang mit der KHK kommen als klinische Endpunkte kardial bedingte Todesfälle, die Gesamtmortalität, MI, Revaskularisierungen wie Bypass-Chirurgie und perkutane Koronarinterventionen und AP in Betracht. So genannte weiche Endpunkte wie Revaskularisierungen und die Diagnose der AP können sehr heterogene Gesundheitszustände abbilden, was eine Prädiktion weniger präzise macht. Die Definitionen unterscheiden sich (z. B. klinisch oder angiografisch induzierte Revaskularisierungen) oder Schweregrade dieser Ereignisse in verschiedenen Studien, des Weiteren werden in verschiedenen Ländern verschieden aggressive Interventionsstrategien bei der PCI angewendet, was die Aussagen epidemiologischer Studien für diese Ereignisse aus verschiedenen Ländern schlecht vergleichbar macht. Deshalb sind sogenannte harte Endpunkte wie die kardiale Mortalität und nichttödliche MI besser als Zielgrößen für Prädiktionsmodelle geeignet. Entsprechend sollen nur Studien einbezogen werden, die als Zielgrößen der Prädiktionsmodelle kardiale Mortalität oder nichttödliche MI einzeln oder in Kombination verwenden. Bei Studien zur klinischen Effektivität wird aufgrund der zu erwartenden sehr geringen Anzahl solcher Studien diese Einschränkung auf harte klinische Endpunkte nicht gemacht und es werden auch Studien mit anderen klinischen kardiovaskulären Zielgrößen eingeschlossen wie beispielsweise kombinierten Endpunkten in die neben MI und kardialen Todesfällen auch Revaskularisierungen oder Schlaganfälle eingeschlossen sind.

6.4.1.4 Effektivitätsmaße

Die Schätzung der Assoziation zwischen Risikomarker und klinischen Endpunkten in Form von RR oder Odds ratios (OR) erlaubt keine Aussage über die Testgüte bei Personen, bei denen das Ereignis eintritt und Personen, bei denen das Ereignis nicht eintritt. Hierzu sind der Anteil der als richtig positiv identifizierten Fälle (Richtig-Positiv-Rate) unter den Personen mit einem späteren Ereignis, also der Test- bzw. Prädiktionssensitivität und der Anteil der falsch positiv klassifizierten Fälle (Falsch-Positiv-Rate entspricht 1-Spezifität) unter den Personen ohne späteres Ereignis aussagekräftiger. Ein perfekter Risikomarker hat eine Sensitivität von 100 % und eine Falsch-Positiv-Rate von 0 %. Jedoch stellen auch nichtperfekte Tests nützliche Instrumente dar. Die Anforderungen an Sensitivität und Spezifität hängen in erster Linie vom Kontext der Anwendung des Tests und den Konsequenzen bei negativen und positiven Testergebnissen ab. Wenn beispielsweise die Erkrankung, die prädiagnostiziert werden soll, lebensbedrohlich ist und die Interventionen, die bei einem positiven Testergebnis eingeleitet werden, nahezu nebenwirkungsfrei (und zudem kostenneutral) sind, dann wäre eine hohe Sensitivität sinnvoll und eine geringe Spezifität akzeptabel. Werden jedoch invasive Maßnahmen und eine Therapie mit starken Nebenwirkungen durch ein positives Testergebnis eingeleitet, beispielsweise eine risikoreiche invasive diagnostische Abklärungsmaßnahme, dann ist auch eine hohe Spezifität des Tests wichtig. Eine starke statistische Assoziation ist nicht ausreichend, um die beiden Dimensionen der Testgüte eines Prädiktionsmarkers zu charakterisieren. So kann selbst ein großes OR von 36 bei einer Sensitivität von 97,3 % eine niedrige Spezifität von 50 % aufweisen ($OR = \{Sensitivität / (1-Sensitivität)\} \times \{Spezifität / (1-Spezifität)\}$) (Pepe 2004).

Für kontinuierliche Marker wie der CRP-Konzentration, bei denen verschiedene Schwellenwerte für die Klassifizierung als test positiv bzw. test negativ in Frage kommen, sind Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurven, bei denen alle möglichen Wertepaare von Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit vom gewählten Schwellenwert aufgetragen werden, eine geeignete Darstellungsmethode für die Charakterisierung der Diskriminationsfähigkeit eines Tests. So lässt sich beispiels-

weise eine ROC-Kurve für einen Prädiktionsscore, der nur auf den traditionellen Risikofaktoren basiert mit einer ROC-Kurve mit einem entsprechenden Risikoscore einschließlich des CRP-Wertes vergleichen, wobei jeweils die Bereiche unter der Kurve ($AUC = \text{area under the curve}$) berechnet werden. Der Wert für die AUC ist äquivalent mit der Wahrscheinlichkeit, dass eine bestimmte Person, die die Krankheit entwickeln wird, einen höheren Risikoscore hat, als eine, die die Krankheit nicht entwickeln wird. Diese Wahrscheinlichkeit wird auch als c-Statistik oder c-Index bezeichnet. Sie reicht im klinisch relevanten Bereich von 0,5 (keine Unterscheidung über den Zufall hinaus) bis 1,0 (perfekte Unterscheidung). Eine c-Statistik zwischen 0,70 und 0,80 wird als akzeptabel, eine zwischen 0,80 und 0,90 als ausgezeichnet betrachtet (Hosmer Applied Logistic Regression. 2nd ed. New York J Wiley 2000). Lloyd-Jones haben berechnet, dass eine gegenüber den übrigen Risikofaktoren adjustierte OR von 3,4 für das höchste gegenüber dem niedrigsten Quartil der CRP-Werte notwendig wäre, um die c-Statistik von 0,80 auf 0,85 zu erhöhen, eine stärkere Verbesserung auf 0,90 würde eine adjustierte OR von 6,9 erfordern (Lloyd-Jones 2006).

In den HTA-Bericht werden nur Studien eingeschlossen, die Effektmaße enthalten, die auch die Testgüte charakterisieren (Sensitivität, Spezifität, ROC, AUC bzw. c-Statistik).

Für Studien, die die Effektivität eines zusätzlichen CRP-Screenings bis einschließlich der Effektivität der sich anschließenden präventiven und therapeutischen Maßnahmen auf die im vorangehenden Kapitel aufgeführten Zielgrößen untersuchen, sind alle Effektivitätsmaße geeignet, die eine Berechnung der durch das zusätzliche Screening vermiedenen klinischen Ereignisse erlauben.

6.4.1.5 Epidemiologische Studientypen

Zur Analyse der zusätzlichen Prädiktion von hs-CRP sind populationsbasierte epidemiologische Studien mit prospektiver Erhebung der Inzidenz der KHK-Ereignisse (kardiale Todesfälle oder nichttödliche MI) geeignet. Dabei können auch eingebettete Fall-Kontrollstudien einbezogen werden.

Zur Analyse der klinischen Effektivität des Einsatzes der hs-CRP-Messung zum Screening mit der Einleitung, Modifikation oder Unterlassung einer präventiven Behandlung in Abhängigkeit vom CRP-Wert sind randomisierte klinische Studien am besten geeignet, da sie am ehesten eine unverzerrte Schätzung des Effekts ermöglichen. Neben randomisierten klinischen Studien werden auch nicht-randomisierte kontrollierte klinische Studien mit parallelen Kontrollgruppen mit Adjustierung bezüglich potenzieller Störgrößen (Confounder) und entscheidungsanalytische Modellierungen mit gut dokumentierten Quellen eingeschlossen.

6.4.1.6 Gesundheitsökonomische Studientypen, Perspektive und Zeithorizont

Angeichts des Mangels an gesundheitsökonomischen Studien zum Einsatz von hs-CRP zum Screening bei unauffälligen Personen zur Risikomodifikation kardiovaskulärer Erkrankungen wird keine Einschränkung des gesundheitsökonomischen Studientyps vorgenommen: Es werden Kosten-, Kosten-Minimierungs-, Kosten-Konsequenzen-, Kosten-Effektivitäts-, Kosten-Nutzwert- und Kosten-Nutzen-Analysen eingeschlossen. Entsprechend internationaler und deutscher Empfehlungen für gesundheitsökonomische Evaluationen sollten diese für den Referenzfall entweder aus gesellschaftlicher Perspektive, bei der alle Nutzen- und Kosteneffekte unabhängig davon, wo sie anfallen, einbezogen werden (Gold 1996, Greiner und Hoffmann 1999) oder aus der Perspektive des Gesundheitssystems durchgeführt werden (CADTH 2006). Der Zeithorizont sollte grundsätzlich lang genug sein, um Unterschiede bei zukünftigen Nutzeneffekten und Kosten zu erfassen, wobei grundsätzlich ein lebenslanger Zeithorizont in Erwägung zu ziehen ist und ein kürzerer Zeithorizont einer Begründung bedarf (CADTH 2006). Da es sich bei der KHK um eine lebenslange chronische Erkrankung handelt und Screening und therapeutische Interventionen langfristige Auswirkungen auf Morbidität und Lebenserwartung haben können, erscheint diese Empfehlung hier passend. Hinsichtlich Perspektive und Zeithorizont werden für die Einschlusskriterien zwar keine Einschränkungen festgelegt, diesen Aspekten wird jedoch in der Bewertung der Studienqualität Rechnung getragen.

6.4.2 Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Informationssynthese

6.4.2.1 Primärstudien

Eingeschlossen werden alle Primärstudien, die die oben genannten Kriterien bezüglich Studienpopulation, Technologievergleich, Zielgröße und Studientyp erfüllen (Tabelle 11). Ausgeschlossen werden tierexperimentelle Studien, Doppelpublikationen ohne zusätzliche Information, Zusammenfassungen (Abstracts), für die keine Volltexte verfügbar sind und unsystematische Reviews. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in den folgenden Tabellen wiedergegeben (Tabelle 11, Tabelle 12, Tabelle 13).

6.4.2.2 Sekundärpublikationen und Handsuche

Um einheitliche Bewertungskriterien für die Primärstudien zu gewährleisten, werden Sekundärpublikationen wie systematische Reviews, Metaanalysen und HTA-Berichte nur zur Identifikation von Primärstudien verwendet und die Ergebnisse aus den Sekundärstudien selbst nicht in die Informationssynthese aufgenommen. Hierzu werden in einer Handsuche die Referenzlisten dieser Sekundärpublikationen durchgesehen.

Alle systematischen Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und HTA-Berichte, die Primärstudien zur Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse mittels der Messung von hs-CRP der oben spezifizierten Studienpopulation, Technologien und Zielgrößen enthalten, werden zum Literaturscreening eingeschlossen. Aufgrund der unzureichenden Berichtsqualität, d. h. ohne Angaben zur Literaturrecherche und –selektion in vielen Übersichtsarbeiten, kann oft nicht entschieden werden, ob es sich um eine systematische oder narrative Übersichtsarbeit handelt. Ziel des Referenzscreenings ist eine möglichst komplette Erfassung der existierenden Primärliteratur. Auch unsystematische Übersichtsarbeiten können umfangreiche relevante Referenzlisten enthalten, gleichzeitig sind die publizierten Übersichtsarbeiten zu zahlreich, um alle durchsehen zu können. Deshalb werden folgende Regelungen getroffen:

- Alle Übersichtsarbeiten, die zumindest die Angabe enthalten, dass eine Literaturrecherche durchgeführt wurde, werden eingeschlossen.
- Alle narrativen Reviews, die aufgrund fehlender Angaben zur Methodik nicht als systematisch bezeichnet werden können, werden dann eingeschlossen, wenn ein Autor beteiligt war, der bereits eine Metaanalyse oder eine Primärstudie zu hs-CRP publiziert hat.

Außerdem werden die Referenzen aller publizierten Primärstudien durchgesehen.

Tabelle 11: Einschlusskriterien für Primärstudien für die Informationssynthese zur medizinischen Bewertung

Einschlusskriterien für Primärstudien für die Informationssynthese zur medizinischen Bewertung Primärstudien, bei denen alle folgende Kriterien bezüglich Studienpopulation, verglichener Technologien, Zielgrößen und Studientypen erfüllt sind: Studienpopulation Hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen bisher asymptomatische Patienten Technologien Die Bestimmung des CRP im Serum oder Plasma muss mit einem hochsensitiven Immunoassay erhoben worden sein Vergleichstechnologien bei Prädiktionsmodellen Modelle zur Risikoprädiktion, die die traditionellen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Cholesterin-, Glukosestoffwechsel, Blutdruck berücksichtigen Vergleichstechnologien bei Interventionsstudien mit CRP-Screening Kontrollgruppe ohne CRP-Screening Zielgrößen bei Studien zur Prädiktion Klinische Endpunkte für kardiovaskuläre Prädiktionsmodelle: nichttödliche Myokardinfarkte, kardialer Tod Effektmaße, die die Testgüte charakterisieren: Sensitivität, Spezifität, ROC, AUC bzw. c-Statistik

Fortsetzung Tabelle 11: Einschlusskriterien für Primärstudien für die Informationssynthese zur medizinischen Bewertung

Zielgrößen bei Interventionsstudien mit CRP-Screening Nichttödliche Myokardinfarkte, kardialer Tod, weitere kardiovaskuläre Ereignisse: in Kombination mit zumindest einem der Endpunkte Myokardinfarkt oder kardialer Tod: Revaskularisierungen, Diagnose von Angina pectoris, Schlaganfälle Studientypen bei Studien zur Prädiktion Populationsbasierte Beobachtungsstudien mit prospektiver Erhebung der Inzidenz der KHK-Ereignisse (prospektive Kohortenstudien und eingebettete Fall-Kontrollstudien) Studientypen bei Interventionsstudien mit hs-CRP-Screening Randomisierte klinische Studien Nicht-randomisierte kontrollierte Interventionstudien mit parallelen Vergleichsgruppen Entscheidungsanalytische Modellierungen
--

AUC = Area under curve. CRP = C-reaktives Protein. Hs-CRP = Hochsensitives C-reaktives Protein. ROC = Receiver operating characteristic.

Ausgeschlossen werden:

- Tierexperimentelle Studien
- Doppelpublikationen ohne zusätzliche Information
- Zusammenfassungen (Abstracts), für die keine Volltexte zur Verfügung stehen

Tabelle 12: Einschlusskriterien für Primärstudien für die Informationssynthese zur ökonomischen Bewertung

Einschlusskriterien für Primärstudien für die Informationssynthese zur ökonomischen Bewertung Gesundheitsökonomische Studien bei denen die oben genannten Kriterien bezüglich Studienpopulation, verglichener Technologien, Zielgrößen und epidemiologische Studientypen für Interventionsstudien zum hs-CRP-Screening erfüllt sind und für die folgende Kriterien zu gesundheitsökonomischen Studientypen, Perspektive und Zeithorizont gelten gesundheitsökonomische Studientypen Kostenstudien Kosten-Minimierungs-Analysen Kosten-Konsequenzen-Analysen Kosten-Effektivitäts-Analysen Kosten-Nutzwert-Analysen Kosten-Nutzen-Analysen Perspektive Keine Einschränkung Zeithorizont Keine Einschränkung

Hs-CRP = Hochsensitives C-reaktives Protein.

Tabelle 13: Einschlusskriterien für Sekundärpublikationen zum Handscreening der Referenzen zur weiteren Identifizierung von relevanten Primärstudien

Einschlusskriterien für Sekundärpublikationen zum Handscreening der Referenzen zur weiteren Identifizierung von relevanten Primärstudien HTA-Berichte Systematische Reviews/Metaanalysen (minimale Literaturrecherche im Methodikteil erwähnt) Möglicherweise unsystematische Reviews mit einem Autor, der anderweitig eine Metaanalyse oder Primärstudie zu hs-CRP zur Prädiktion oder Effektivität zu hs-CRP publiziert hat.

Hs-CRP = Hochsensitives C-reaktives Protein.

6.4.3 Datenquellen, Selektion, Extraktion und Bewertung der Information

6.4.3.1 Datenquellen

Die Schlagwortkombinationen für die Recherche in den Literaturdatenbanken sind im Anhang in Tabelle 61 finden. Die Literaturrecherche wird mittels einer Datenbankabfrage des DIMDI durchgeführt. Der Recherchezeitraum reicht vom 01.01.1995 bis 06.02.2007. Bei der Datenbankabfrage werden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE, AMED, BIOSIS Previews, MEDIKAT, Cochrane Library-Central, gms, SOMED, CAB Abstracts, ISTBB+ISTP/ISSHP, ETHMED, GLOBAL Health, Deutsches Ärzteblatt, EMBASE Alert, SCISEARCH, CCMED, Social SCISEARCH, Karger-Verlagsdatenbank, Kluwer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank PrePrint, Thieme-Verlagsdatenbank.

Nach HTA-Berichten, systematischen Reviews und gesundheitsökonomischen Evaluationen wird in den Datenbanken der Cochrane-Library CDSR, der International Agency for Health Technology Assessment NHS-CRD-HTA, des National Health Service in Großbritannien NHS-EED und der HTA-Datenbank der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des Bundesministeriums für Gesundheit ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

6.4.3.2 Selektion

Die gefundenen Literaturstellen werden in die Literaturdatenbank Reference Manager Version 11.0 importiert. Anhand der unten genannten vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien werden die Titel und Zusammenfassungen der in der Literaturrecherche gefundenen Literaturstellen in Referenzen mit gerader und ungerader Identifikationsnummer geteilt und anschließend wird jede Literaturstelle von zwei Autoren durchgesehen (d. h. insgesamt vier Bewerter der Literaturstellen). Von allen Literaturstellen, die nach Meinung eines der beiden Autoren die Einschlusskriterien erfüllen oder wo eine Entscheidung darüber anhand von Titel und Zusammenfassung nicht möglich ist, werden die Volltexte bestellt, soweit sie in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind. Anhand der Volltextversion wird vom jeweils anderen Autorenpaar nochmals die Erfüllung der Einschlusskriterien überprüft und über den Einschluss in die Informationssynthese entschieden. Für alle Literaturstellen, für die Volltextversionen bestellt werden, aber die nicht in die Informationssynthese aufgenommen werden, werden die Ausschlussgründe angegeben (Tabelle 14, Tabelle 15). Die Selektionsschritte und die Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Studien auf den verschiedenen Selektionsebenen sind in einem Flussdiagramm (Abbildung 4) dargestellt.

6.4.3.3 Datenextraktion

6.4.3.3.1 Medizinische Bewertung

Für die Primärstudien werden folgende Parameter in Tabellen extrahiert:

Allgemeine Angaben: Studienakronym (falls vorhanden), Autoren- und Quellenangaben, Zeitraum und Ort der Rekrutierung,

Studiendesign: Fragestellung, Ein- und Ausschlusskriterien, bei Kohortenstudien: Art der Stichprobenziehung (z. B. Zufallsstichprobe, Totalerhebung etc), Anzahl der eligiblen Teilnehmer, Anzahl der eingeschlossenen Teilnehmer, Anzahl der ausgewerteten Teilnehmer, Dauer der Nachverfolgung

- Bei eingebetteten Fall-Kontrollstudien zusätzlich: Auswahl von Fällen und Kontrollen
- Bei randomisierten kontrollierten Studien (RCT): Art der Randomisierung, Allokation der Behandlung, Verblindung, Anzahl der eligiblen Patienten, Anzahl der randomisierten Patienten, Anzahl der Patienten mit ausgewerteten Ergebnissen, Dauer der Nachverfolgung,

Beschreibung Technologie: Art des hs-CRP-Assays, Hersteller, Standard, Lagerungstemperatur des Plasmas oder Serums, bzw. Art der Screeningintervention (z. B. Kombination mit anderen Risikofaktoren), Schwellenwerte für Risikoeinteilung.

Beschreibung der Vergleichstechnologie: Methode des Screenings anhand von traditionellen Risikofaktoren (Angabe der Risikofaktoren und der Risikobestimmung, z. B. Algorithmus der Berechnung).

Patientencharakteristika: Alter, Geschlecht, KHK-Status, KHK-Risikofaktoren.

Ergebnisparameter: Definition der Ergebnisparameter, alle angegebenen klinischen Ergebnisparameter, Schwellenwerte für Klassifizierung des KHK-Risikos mittels hs-CRP, folgende angegebene Effektschätzer: RR mit Angabe zu jeweils adjustierten Störgrößen, OR mit Angabe zu jeweils adjustierten Störgrößen, angegebene Testgütekriterien: Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratios, AUC- bzw. c-Statistik-Wert.

Angaben zur statistischen Auswertung: Fallzahlplanung, Art der statistischen Analyse, Angabe der Drop-outs bzw. fehlenden Werte und der Gründe für das Ausscheiden/Fehlen, bei RCT zusätzlich Angaben zu Intention-to-treat-Analyse (a) wurde ausgewertet wie randomisiert, b) wie wurde mit fehlenden Werten umgegangen).

6.4.3.3.2 Ökonomische Bewertung

Die in die Informationssynthese eingeschlossenen Studien werden in systematischen Kurzbeschreibungen zusammengefasst. Die Beschreibung der Ziele, des Studiendesigns und der Ergebnisse jeder gesundheitsökonomischen Studie erfolgt entsprechend der „Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien“, festgelegt von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (Siebert 1999; German Scientific Working Group 1999). Die standardisierten Berichte basieren auf den Informationsaufbereitungsstrukturen der Datenbanken DARE und NEED und wurden an die Themenbereiche des Kriterienkatalogs angepasst (Tabelle 65).

Aus den berücksichtigten Studien werden die relevanten qualitativen Merkmale extrahiert und im Sinn einer Datenbank standardisiert wiedergegeben. Die Struktur der Datenbank entspricht dem von der German Scientific Working Group Technology for Health Care entwickelten Raster zur standardisierten Berichterstattung der wesentlichen methodischen Merkmale und Ergebnisparameter in den Einzelstudien (Siebert 1999, German Scientific Working Group 1999). Die qualitativen Merkmale umfassen die Identifikation (Autor, Jahr, Land), den Evaluationstyp und die Perspektive der gesundheitsökonomischen Evaluation, Merkmale der Zielpopulation, das Setting, die zu vergleichenden Technologien, die Wirkungsdimension bzw. den Zeithorizont, den Ursprung der klinischen Effektdaten (Original-, Literaturstudie, mit bzw. ohne entscheidungsanalytische Modellierung), die Berücksichtigung von Nutzwerten (z. B. QALY), die berücksichtigten Kostenkomponenten, Art und Erhebung des Mengengerüsts, Art und Quelle der Preise, Währung und Bezugsjahr, Diskontierungsraten, Behandlung von Unsicherheiten (Variablen der Sensitivitätsanalysen) und die Autorenschlussfolgerungen. Außerdem werden die in den Publikationen diskutierten oder im Rahmen der Bewertung der Studienqualität aufgefallenen Biastypen systematisch dokumentiert.

Als quantitative Ergebnisparameter werden systematisch extrahiert und berichtet: Kosten (individuell oder populationsaggregiert), Effektivität, Kosten-Effektivitäts-Relation und durchschnittliche und/oder inkrementelle Werte für jede der in den einzelnen Studien untersuchten Vergleichstechnologien, soweit die Parameter jeweils in den Publikationen der berücksichtigten Studien vorhanden oder berechenbar sind.

Die qualitativen Studienmerkmale und die quantitativen Ergebnisparameter werden systematisch in Tabellenform zusammengestellt.

6.4.4 Bewertung und Synthese der Information

6.4.4.1 Bewertung der Studienqualität für die medizinische Evaluation

Die von der German Scientific Working Group (German Scientific Working Group 1999) entwickelten Checklisten zur Qualitätsbewertung verschiedener epidemiologischer und klinischer Studientypen enthalten keine geeignete Checkliste zur Bewertung von Prädiktionsstudien. Daher wird in Anlehnung an die Empfehlungen von Randolph 1998 und Altman 2001 sowie die Bewertungsformulare von Williams 2006 eine eigene deutschsprachige Checkliste für Prädiktionsstudien entwickelt. Bei der konkreten Anwendung der Fragen auf die vorliegenden Studien war bei einigen eine Spezifizierung von Kriterien erforderlich. Diese sind im Anhang vor den ausgefüllten Checklisten zu finden (Tabelle 64).

Interventionstudien wurden anhand der Checkliste 2a der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care 2000 bewertet. Für RCT wurde diese Checkliste anhand des CONSORT-Statements (Moher 2001) und der Publikation von Hollis 1999 zur Intention-to-treat-Analyse ergänzt.

Für Prädiktionsmodelle wurde das Verhältnis der Freiheitsgrade, die die Prädiktoren repräsentieren zu den beobachteten Ereignissen bestimmt, soweit die Freiheitsgrade nicht direkt angegeben waren und soweit dies aufgrund der berichteten Werte in den Publikationen möglich war. Bei der Berechnung der zu schätzenden Parameter für die Prädiktoren muss deren Kategorisierung in Betracht gezogen werden. Eine metrische Variable erfordert nur einen zu schätzenden Parameter, kategorielle Variablen hingegen die Anzahl der Kategorien minus 1. Die Anzahl der Freiheitsgrade, die im Modell geschätzt werden müssen, wurde anhand der Prädiktoren und den Angaben über ihre Kategorisierung plus 1 (für das Intercept) berechnet. Bei Publikationen, in denen die Kategorisierung der Variablen nicht genau angegeben war, wurde eine Mindestzahl an Kategorien angenommen. Die Berechnungen sind im Anhang (Tabelle 67) zu finden.

Für Studien zur medizinischen Effektivität, die entscheidungsanalytische Modellierungen verwenden, wurden die Fragen aus dem Kriterienkatalog zur methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien verwendet, die auch auf die Gesundheitseffekte anwendbar sind. Die Fragen, die sich auf die Qualität der Kostenseite einer gesundheitsökonomischen Evaluation beziehen, wurden als nicht relevant klassifiziert.

6.4.4.2 Bewertung der Studienqualität für die ökonomische Evaluation

Die in die Evaluation eingeschlossenen Studien werden anhand des 56 Punkte umfassenden Kriterienkatalogs zur methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien bewertet. Er wurde von verschiedenen gesundheitsökonomischen Projektgruppen der German Scientific Working Group Technology Assessment in Health Care im Konsensusverfahren erstellt (Checkliste 3) (Siebert 1999).

Der Kriterienkatalog umfasst Fragengruppen zur Fragestellung der Studie, zu Evaluationsrahmen, Analysemethoden und Modellierungen, Gesundheitseffekten, Kosten, Diskontierung, Ergebnispräsentation, Behandlung von Unsicherheiten, Diskussion und Schlussfolgerung. Dabei untersucht der Kriterienkatalog zur Studienqualität die Frage, ob das entsprechende Kriterium in der Primärpublikation behandelt und angegeben und inwieweit es korrekt und adäquat bearbeitet sowie erfüllt wird.

6.4.4.3 Informationssynthese für die medizinische Evaluation

Die qualitativen Studienmerkmale und die quantitativen Ergebnisparameter aller eingeschlossenen Studien werden systematisch in Evidenztabelle zusammengestellt.

6.4.4.4 Informationssynthese für die ökonomische Evaluation

6.4.4.4.1 Währungskonversion und Inflationsbereinigung

Für alle zur Beantwortung der ökonomischen Forschungsfragen wesentlichen Parameter werden, sofern sie nicht in deutschen Euro angegeben sind, Währungskonversionen durchgeführt. Die Umrechnung in deutsche Euro erfolgt über Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten (BIP KKP) des jeweiligen Jahres (OECD Health Data 2006). Wegen der deutlichen Kaufkraftunterschiede des Euros innerhalb der Eurozone werden ausländische Euro in deutsche Euro konvertiert.

Wenn sich die Kostenangaben der Studien auf einen Zeitraum von mehreren Jahren erstrecken, wird eine zusätzliche Inflationsbereinigung durchgeführt. Diese wird bei Studien mit einem Bezugsjahr für die Währung ab 1991 entsprechend des allgemeinen Verbraucherpreisindex (VPI), der vom Statistischen Bundesamt ermittelt und veröffentlicht wird (Statistisches Bundesamt 2007) durchgeführt. Die so erhaltenen währungskonvertierten und inflationsbereinigten Werte werden auf zwei bis drei geltende Ziffern gerundet. (Gold 1996)

6.4.4.4.2 Zusammenfassung in Evidenztabellen

Die relevanten ökonomischen Parameter der berücksichtigten Studien werden zum Vergleich in ökonomischen Evidenztabellen systematisch zusammengefasst und gegenüber gestellt. Neben der Angabe des zugrunde liegenden ökonomischen Studientyps sind dies die Art der eingeschlossenen Kosten und - sofern vorhanden - die inkrementellen Kosten, die inkrementelle Effektivität und die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation.

6.4.4.4.3 Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitswesen

Die Ergebnisse der identifizierten Studien werden auf ihre Übertragbarkeit auf die Verhältnisse des deutschen Versorgungssystems geprüft. Die Beurteilung der Übertragbarkeit erfolgt in Anlehnung an die „Prüfliste Übertragbarkeit ausländischer Studienergebnisse auf Deutschland“ von Welte 1999. Sie enthält folgende Aspekte: die Perspektive der Studie, Präferenzen, relative und indirekte Kosten sowie die Diskontrate, Skaleneffekte und Kapazitätsausnutzung, personelle Charakteristika, Inzidenz und Prävalenz der Krankheit, Fallmischung, Lebenserwartung, Reproduktion, prä- und postinterventionelle Versorgung, die Einbindung der Technologie in das Gesundheitssystem, sowie Anreizstrukturen.

Bei der Prüfung der Übertragbarkeit werden das Setting bzw. der Kontext, in dem die Studien durchgeführt wurden, in Beziehung gesetzt zu den Gegebenheiten, wie sie für eine entsprechende Studie in Deutschland erwartet werden. Auf diese Weise sollen Studien, die auch für den deutschen Kontext aussagefähige Ergebnisse liefern (ohne in Deutschland durchgeführt worden zu sein), unterschieden werden von weniger gut auf den deutschen Kontext übertragbare Studien.

6.4.5 Änderungen der Methodik im Projektverlauf

Als klinische Zielgrößen waren ursprünglich in den Einschlusskriterien nur MI und kardiale Todesfälle genannt, um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zwischen den Studien zu gewährleisten, weil für weiche Endpunkte wie Revaskularisierungen landesspezifische Versorgungsunterschiede eine verzerrende Rolle spielen könnten. Auch Schlaganfälle wurden als Zielgröße nicht eingeschlossen, weil die Fragestellung des Auftraggebers auf den kardialen Bereich beschränkt war. Dieses Kriterium wurde gelockert, da sonst eine Reihe zentraler Studien herausgefallen wäre, weil die Ergebnisse in der Regel nicht getrennt nach harten und weichen bzw. nach kardialen und kardiovaskulären Endpunkten berichtet wurden. Als klinische Zielgrößen für Prädiktionsstudien wurden deshalb auch alle Studien eingeschlossen, die kombinierte Endpunkte berichteten, in denen kardiale Todesfälle, MI Revaskularisierungen oder Schlaganfälle eingeschlossen waren.

6.5 Ergebnisse der medizinischen und ökonomischen Bewertung

6.5.1 Ergebnisse der Literaturrecherche und der Selektion der Publikationen

6.5.1.1 Ergebnis der Recherche

Die Literaturrecherche des DIMDI in den Literaturdatenbanken ergab 1.254 Treffer bei der Recherchestrategie für die medizinische und 406 Treffer bei der Recherchestrategie für die ökonomische Bewertung. Die Literaturrecherche in der Cochrane-Datenbank und den HTA-Datenbanken erzielte 13 Treffer. Weiterhin wurden die Literaturlisten aller Sekundärpublikationen, die die Einschlusskriterien erfüllten, zur Identifikation von Primärstudien durchgesehen. Hierdurch konnten nochmals 92 Publikationen identifiziert werden. Weiterhin wurden in einer Handsuche die CRD HTA-Datenbanken nach weiterem relevantem Material durchsucht, mit dem Ergebnis von weiteren 70 Treffern. Diese wurden zusammen mit den Ergebnissen aus der Literaturrecherche des DIMDI den einzelnen Selektionsschritten unterzogen. Insgesamt flossen dadurch 1.835 Referenzen in die Auswahl der Primärstudien ein.

6.5.1.2 Ergebnis der Erstselektion

Nach Ausschluss von insgesamt 258 Duplikaten aus 1.835 detektierten Referenzen wurden 1.577 Referenzen anhand von Titel, Autor und Zusammenfassung (Abstract) daraufhin bewertet, ob eine Volltextversion der Publikation zur weiteren Beurteilung über den Einschluss in die Informationssynthese, bestellt werden sollte. Es wurden folgende Kategorien unterschieden: potenziell einzuschließende Publikationen zu Primärstudien, potenziell einzuschließende Sekundärpublikation oder Hintergrundliteratur, Ein- oder Ausschluss ohne Volltext nicht beurteilbar sowie aus der Volltextbestellung auszuschließende Publikationen. In Tabelle 14 sind die Ergebnisse aufgeführt. Insgesamt wurden für die Bewertung anhand der Volltextpublikation 315 Referenzen für die Zweitselektion bestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse der Erstselektion

Status	Anzahl Referenzen aus DIMDI-Recherche Selektion	Zusätzliche Anzahl aus Handsuchen	Gesamtanzahl Referenzen
Eingeschlossene Literatur	n = 256	n = 59	n = 315
• In die Volltextbestellung eingeschlossene Primärstudie	n = 64	n = 21	n = 84
• In die Volltextbestellung eingeschlossene Sekundärpublikation oder Hintergrundliteratur	n = 143	n = 23	n = 166
• Unklar ob Einteilung in Ein- oder Ausschluss	n = 49	n = 15	n = 64
Ausgeschlossene Literatur	n = 1.229	n = 33	n = 1.262
Gesamt	n = 1.485	n = 92	n = 1.577

DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.

6.5.1.3 Ergebnis der Zweitselektion

Nach Erhalt der 315 Vollpublikationen wurden diese anhand der im Methodenkapitel beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die vorläufig einzuschließenden Publikationen wurden in folgende Kategorien eingeteilt: eingeschlossene Publikation zu Primärstudie, eingeschlossene Sekundärstudie zum Screenen der Referenzen, Literatur für den Hintergrund, den Einleitungsteil oder die Diskussion. Auszuschließende Studien wurden nach der Begründung für den Ausschluss aus der Informationssynthese in folgende Kategorien eingeteilt: Primärstudie, Zielgröße erfüllt die Einschluss-

kriterien nicht; Primärstudie, Studienpopulation erfüllt die Einschlusskriterien nicht; Primärstudie, Intervention erfüllt die Einschlusskriterien nicht; Primärstudie, Studiendesign erfüllt die Einschlusskriterien nicht; Tier- oder Phantomstudie; Veröffentlichung nur als Abstract; die Beschaffung war unmöglich. Die Ergebnisse der Zweitselektion aufbauend auf den Ergebnissen der Erstselektion sind nachfolgend in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse der Zweitselektion

Status	Anzahl Referenzen aus DIMDI- Recherche Selektion	Anzahl zusätzlich aus Handsuche	Gesamtanzahl Referenzen
Insgesamt	n = 150	n = 24	n = 174
In die Informationssynthese eingeschlossene Primärstudien	n = 10	n = 2	n = 12
Eingeschlossene Sekundärstudien zum Screenen der Referenzen	n = 62	n = 2	n = 64
Hintergrundliteratur für Einleitungskapitel oder Diskussion	n = 78	n = 20	n = 98
Ausgeschlossene Studien	n = 107	n = 34	n = 141
Primärstudie, Zielgröße erfüllt Einschlusskriterien nicht	n = 55	n = 22	n = 77
Primärstudie, Studienpopulation erfüllt Einschlusskriterien nicht	n = 15	n = 2	n = 17
Primärstudie, Intervention erfüllt Einschlusskriterien nicht	n = 3	n = 4	n = 7
Primärstudie, Studiendesign erfüllt Einschlusskriterien nicht	n = 2	n = 1	n = 3
Tier- oder Phantomstudie	n = 0	n = 0	n = 0
Nur als Abstract publiziert	n = 4	n = 0	n = 4
Nicht beschaffbar	n = 12	n = 1	n = 13
Relevanz zum Thema fehlt	n = 16	n = 4	n = 20
Gesamt	n = 257	n = 58	n = 315

DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.

Im zweiten Selektionsschritt konnten insgesamt weitere 141 Publikationen aufgrund der Nichterfüllung der formulierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden. Für die Beschreibung des Hintergrundkapitels wurden 98 Referenzen als relevant betrachtet, 64 Referenzen wurden zur Durchsicht der Literaturverzeichnisse zur Identifikation weiterer Primärstudien eingeschlossen.

Zwölf Publikationen werden in die Informationssynthese zur Beantwortung der Fragestellung des HTA (Tabelle 16) eingeschlossen. Davon behandeln acht Publikationen zu sieben Studien (Cook 2006 bzw. Ridker 2002, Danesh 2004, Folsom 2006, Koenig 2004, St-Pierre 2005, van der Meer 2003, Wilson 2005) die inkrementelle Prädiktion des hs-CRP für MI und kardialen Tod teils in Kombination mit weiteren kardiovaskulären Ereignissen, eine Studie (Blake 2002) die Effektivität des hs-CRP als Screeningtest und zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse und drei Studien (Blake 2003, Ess 2001, Ess 2002) gesundheitsökonomische Aspekte des hs-CRP-Tests.

Tabelle 16: Liste der eingeschlossenen Publikationen zu Primärstudien

Lfd. Nr.	Studie	Titel	Zugeordnete Publikation
Prädiktionsstudien			
1a	Cook 2006	The Effect of Including C-Reactive Protein in Cardiovascular Risk Prediction Models for Women	Annals of Internal Medicine 145 (2006). Nr. 1, S. 21-29
1b	Ridker 2002	Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events	New England Journal of Medicine 347 (2002). Nr. 20, S. 1557-1565.
2	Danesh 2004	C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease	The New England journal of Medicine 350 (2004). Nr. 14, S. 1387-1397.
3	Folsom 2006	An Assessment of Incremental Coronary Risk Prediction Using C-Reactive Protein and Other Novel Risk Markers. The Atherosclerosis Risk in Communities Studies	Archives of Internal Medicine 166 (2006). Nr. 13, S. 1368-1373.
4	Koenig 2004	C-Reactive Protein Modulates Risk Prediction Based on the Framingham Score Implications for Future Risk Assessment: Results From a Large Cohort Study in Southern Germany	Circulation 109 (2004). Nr. 11, S. 1349-1353.
5	St-Pierre 2005	Inflammatory markers and long-term risk of ischemic heart disease in men. A 13-year follow-up of the Quebec Cardiovascular Study	Atherosclerosis 182 (2005). Nr. 2, S. 315-321.
6	van der Meer 2003	The Value of C-Reactive Protein in Cardiovascular Risk Prediction The Rotterdam Study	Archives of Internal Medicine 163 (2003). Nr. 11, S. 1323-1328.
7	Wilson 2005	C-Reactive Protein and Risk of Cardiovascular Disease in Men and Women From the Framingham Heart Study	Archives of Internal Medicine 165 (2005). Nr. 21, S. 2473-2478.
Effektivitätsstudien			
8	Blake 2002	Projected Life-Expectancy Gains With Statin Therapy for Individuals With Elevated C-Reactive Protein Levels	Journal of the American College of Cardiology 40 (2002). Nr. 1, S. 49-55.
Ökonomische Studien			
9	Blake 2003	Potential Cost-effectiveness of C-Reactive Protein Screening Followed by Targeted Statin Therapy for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease among Patients without Overt Hyperlipidemia	Journal of Medicine 114 (2003). Nr. 6, S. 485-494.
10	Ess 2001	Medical-economical aspects of high sensitivity C-reactive protein assay for the prediction of coronary heart disease. An analysis in Germany and Italy	Italian Heart Journal 2 (2001). Nr. 3, S. 181-188.
11	Ess 2002	Economical Aspects of High-Sensitivity C-Reactive Protein as Predictor of Coronary Heart Disease An Analysis in France, Spain and Switzerland	HeartDrug 2 (2002). Nr. 2, S. 61-68.

Die Ergebnisse zur Literaturselektion sind zusammenfassend in Abbildung 4 dargestellt.

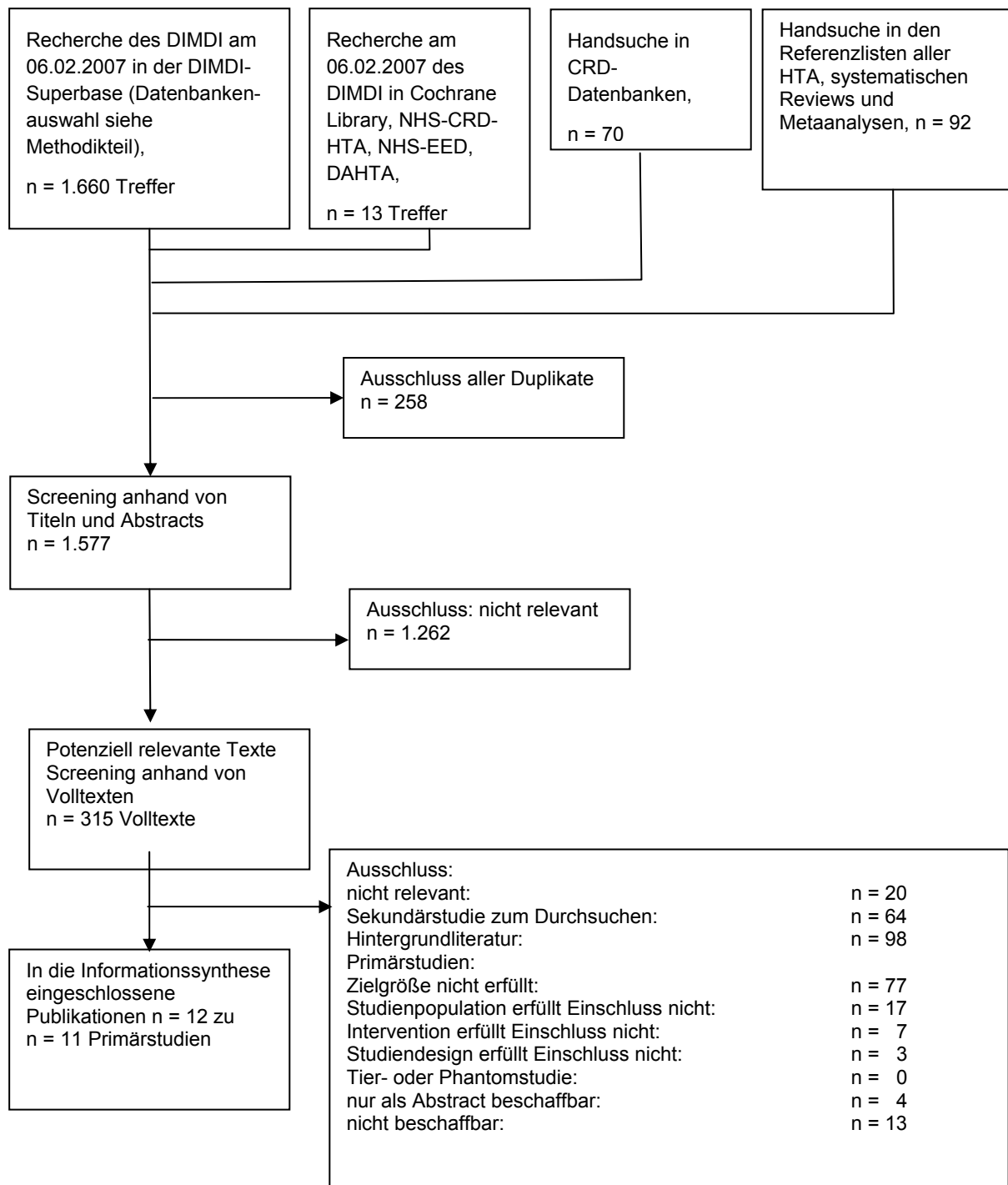


Abbildung 4: Flussdiagramm

DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. HTA = Health Technology Assessment.

6.5.2 Beschreibung und Informationssynthese der eingeschlossenen Studien

6.5.2.1 Studien zur inkrementellen Prädiktion des hs-CRP für Myokardinfarkt (MI) und kardialen Tod

6.5.2.1.1 Studiencharakteristika

Es wurden acht Publikationen (Cook 2006, Ridker 2002, Danesh 2004, Folsom 2006, Koenig 2004, St-Pierre 2005, van der Meer 2003, Wilson 2005) zu Prädiktionsmodellen identifiziert, die auf sieben Primärstudien basieren. Für die Women's Health Study (WHS) liegen zwei Publikationen (Cook 2006, Ridker 2002) mit unterschiedlichen Prädiktionsmodellen vor. In leichten Abwandlungen beschäftigten sich alle Publikationen mit der zentralen Fragestellung, ob die Verwendung des Markers hs-CRP das Risiko schwerer kardialer Ereignisse in der Folge einer KHK unabhängig von anderen Faktoren vorhersagen und welche zusätzliche Prädiktionskraft über die traditionellen Risikofaktoren hinaus erzielt werden kann. Davon abweichend beschäftigte sich die Studie von Ridker (2002) mit der Bestimmung und dem Vergleich des prädiktiven Wertes von CRP und LDL-Cholesterin, den diesbezüglichen Unterschieden zwischen HET-Anwendern und Nichtanwendern sowie der Bestimmung der prognostischen Wertigkeit von hs-CRP nach Risikoadjustierung für die etablierten Risikofaktoren des Framingham-Risikoscores. Die Publikation von Cook untersucht im Unterschied zu den übrigen Publikationen noch zusätzlich wie sich die unterschiedliche Risikoprädiktion der Modelle mit und ohne hs-CRP in verschiedenen statistischen Maßzahlen zur Messung der Güte der Modellanpassung, zur Kalibrierung, zur Diskrimination und in der Reklassifizierung verschiedener Risikostrata widerspiegelt. Damit soll eine Aussage zum klinischen Nutzen einer durch hs-CRP verbesserten Risikoprädiktion erleichtert werden. Im Folgenden werden Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Studien anhand der Tabellen zu den Studien- und Patientencharakteristika näher erläutert.

6.5.2.1.1.1 Studiendesign

Drei (Danesh 2004, van der Meer 2003, Koenig 2004) der sieben eingeschlossenen Primärstudien wurden in Europa durchgeführt, drei (Folsom 2006, Cook 2006 bzw. Ridker 2002, Wilson 2005) der vier nordamerikanischen Studien in den USA und eine (St-Pierre 2005) in Kanada. Zwei der drei Fall-Kontrollstudien (Danesh 2004, van der Meer 2003) waren in auf Totalerhebungen basierenden Kohortenstudiendesigns eingebettet, die ARIC-Studie (Folsom 2006) wurde durch Zufallsstichproben gezogen. Die restlichen Analysen (Koenig 2004, Cook 2006 bzw. Ridker 2002, St-Pierre 2005, Wilson 2005) bedienten sich direkt eines Kohortenstudiendesigns (vgl. Tabelle 17 und Tabelle 18). Während sich die Kohortenstudie von Wilson 2005 direkt auf die Totalerhebungen bestimmter Einschlussjahrgänge der Basis- und Offspring-Kohorte der Framingham-Studie bezogen, wurde in zwei der Kohortenstudien (Koenig 2004, St-Pierre 2005) eine Zufallsstichprobe gezogen. Die WHS (Cook 2006 bzw. Ridker 2002) ist eine randomisierte klinische Studie mit einer Studienpopulation weiblicher Fachkräfte aus Berufen im Gesundheitswesen, deren Arme zusammen als prospektive Kohortenstudie ausgewertet wurden. Für 28.345 von 39.876 randomisierten Teilnehmern standen Blutproben für hs-CRP-Proben zur Verfügung, wobei 27.939 auswertbar waren.

Bei den Fall-Kontrollstudien (Danesh 2004, Folsom 2006, van der Meer 2003) wurden insgesamt 8.596 (davon 3.282 Fälle und 5.314 Kontrollen), bei den Kohortenstudien (Koenig 2004, Ridker 2002, St-Pierre 2005, Wilson 2005) 37.862 Probanden ausgewertet, so dass die Ergebnisse dieses HTA-Berichts auf den Analysen von insgesamt 46.458 Personen basieren (vgl. Tabelle 17 und Tabelle 18).

Tabelle 17: Studiencharakteristika Fall-Kontrollstudien — Allgemeine Daten

	Studienbezeichnung	Ort Rekrutierung	Zeitraum Rekrutierung	Studientyp	Stichprobenerhebung	Anzahl Fälle (N)	Anzahl Kontrollen (N)	Follow-up der Fälle (Jahre)*	Follow-up der Kontrollen (Jahre)*
Danesh 2004	Reykjavik Study	Reykjavik Island	1967-1991	Eingebettete Fall-Kontrollstudie	Totalerhebung	2.459	3.969	17,5 ± 8,7	20,6 ± 8.2
Folsom 2006	The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)	4 Gemeinden in USA	1987-1989	Eingebettete Fall-Kontrollstudie	Zufallsstichprobe	666	845	7,3	7,3
van der Meer 2003	The Rotterdam Study	Ommoord (Vorort von Rotterdam) Niederlande	1990-1993	Eingebettete Fall-Kontrollstudie	Totalerhebung	157	500	5-8	5-8

USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

*Angabe sind Mittelwert und Standardabweichung bzw. der Range.

Tabelle 18: Studiencharakteristika Kohortenstudien — Allgemeine Daten

	Studien- bezeichnung	Ort Rekrutierung	Zeitraum Rekrutierung	Studientyp	Stichproben- erhebung	Eligible Teilnehmer (N)	Eingeschlos- sene Teilnehmer (N)	Ausgewertete Teilnehmer- zahl (N)	Dauer Follow-up (Jahre)
Cook 2006	Women's Health Study	USA	K. A. siehe Ridker	RCT ausgewertet als prospektive Kohortenstudie	Alle verfügbaren Blutproben aus WHS*	65.169	26.927	26.927	10**
Ridker 2002	Women's Health Study	USA	11/1992-07/1995	RCT ausgewertet als prospektive Kohortenstudie	Alle verfügbaren Blutproben aus WHS*	65.169	28.345	27.939	8**
Koenig 2004	MONICA/KORA Augsburg Cohort Study	Augsburg Deutsch- land	1984-1985 (S1), 1989- 1990 (S2), 1994-1995 (S3)	Prospektive Kohortenstudie	Zufallsstichprobe	K. A.	3.667	3.435	6,6** 3-14
St-Pierre 2005	Québec Cardio- vascular Study	Québec Kanada	1973	Prospektive Kohortenstudie	Zufallsstichprobe	2.185	2.177	1.982	13***
Wilson 2005	Framingham Heart Study	Framing- ham Massa- chu- chetts, USA	K. A.	Prospektive Kohortenstudie	Totalerhebung	K. A.	K. A.	4.446	8***

* Näheres siehe Text bzw. Extraktionsbogen.

** Mittelwert.

*** K. A., ob Mittelwert oder Median.

K. A. = Keine Angabe. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. WHS = Women's Health Study.

Ein- und Ausschlusskriterien

In die Fall-Kontrollstudien von Danesh, Folsom und van der Meer (Danesh 2004, Folsom 2006, van der Meer 2003) wurden Männer und Frauen eingeschlossen, die innerhalb der Beobachtungszeit an einem schweren kardiovaskulären Ereignis (engl.: major adverse cardiovascular event, abgekürzt: MACE) (Danesh 2004, Folsom 2006) bzw. einem ersten MI (van der Meer 2003) erkrankten (Details siehe Tabelle 19). Als Kontrollen wurden in die Studie von Danesh 2004 alle ohne MI bis Studienende Überlebenden eingeschlossen und nach Häufigkeit, Kalenderjahr der Rekrutierung, Geschlecht und Alter gematched. Bei Folsom 2006 handelte es sich dagegen bei den Kontrollen um eine randomisierte stratifizierte Auswahl aus der Gesamtkohorte, die nach Alter, Geschlecht und Intima-Media-Dicke der Carotis jeweils zum Zeitpunkt der Bildung der vier Fall-Kontrollstudien zusammengestellt wurden. Van der Meer 2003 wiederum zog als Kontrollen jeweils drei Probanden ohne MI in der Vorgeschichte und bis Studienende überlebend pro Fall heran. Bei den bis auf eine Ausnahme (Wilson 2005) eingeschlechtlichen Kohortenstudien (Koenig 2004, Cook 2006 bzw. Ridker 2002, St-Pierre 2005) wurden bei Koenig 2004 Männer ohne MI bzw. bei St-Pierre 2005 ohne ischämische Herzerkrankungen in der Vorgeschichte rekrutiert, bei Cook bzw. Ridker (Cook 2006, Ridker 2002) jedoch lediglich Frauen aus Gesundheitsberufen ohne KHK-Vorgeschichte, zerebrovaskuläre oder Krebserkrankungen. Bei Wilson 2005 wurden dagegen sowohl Männer als auch Frauen ohne kardiovaskuläre Ereignisse berücksichtigt (vgl. Tabelle 20).

Follow-up-Zeitraum

Die drei Fall-Kontrollstudien hatten insgesamt eine Spannbreite des Follow-up-Zeitraums von zwischen fünf und 20 Jahren, wobei sich nur bei der isländischen Studie mit dem längsten Follow-up, der Reykjavik-Studie von Danesh 2004, Unterschiede in der Länge zwischen Fällen (Mittelwert: 17,5; SD: $\pm$ 8,7) und Kontrollen (Mittelwert: Kontrollen: 20,6; SD: 8,2) ergaben (vgl. Tabelle 17). Die Atherosclerosis Risk in Community (ARIC) -Studie von Folsom (2006) aus den USA und die Rotterdam-Studie von van der Meer 2003 aus den Niederlanden, analysierten mit fünf bis acht (ARIC) und durchschnittlich 7,3 Jahren (Rotterdam) Daten aus einem vergleichsweise wesentlich kürzeren Beobachtungszeitraum (vgl. Tabelle 17).

In den vier Kohortenstudien (Koenig 2004, Cook 2006 bzw. Ridker 2002, St-Pierre 2005, Wilson 2005) bewegte sich der Follow-up-Zeitraum zwischen drei und 14 Jahren, wobei die Studie (St-Pierre 2005) mit den wenigsten ausgewerteten Teilnehmern (N = 1.982) den zweitlängsten (13 Jahre) Beobachtungszeitraum aufwies und die Studie (Cook 2006, Ridker 2002) mit den meisten ausgewerteten Probanden (N = 27.345) zu zwei Zeitpunkten ausgewertet wurde, einmal nach sechs Jahren in der Publikation von Ridker (2002) und einmal nach durchschnittlich zehn Jahren von Cook 2006 (Tabelle 18).

Bei der WHS von Cook bzw. Ridker (Cook 2006, Ridker 2002) handelt es sich um eine randomisierte klinische Studie, deren beide Arme zusammengefasst als prospektive Kohortenstudie ausgewertet wurden, wobei sich die Randomisierung auf die Intervention bezog. Allen Studien ist gemeinsam, dass die Rekrutierungszeiträume spätestens Mitte der 90er Jahre abgeschlossen waren. Der Probandeneinschluss bei der Reykjavik- (Danesh 2004) und der Quebec-Studie (St-Pierre 2005) reichte dabei am weitesten in die Vergangenheit (in die 60er bzw. 70er Jahre des 20. Jahrhunderts) zurück (Tabelle 18).

Bis auf Koenig 2004 und Wilson 2005, bei denen drei unterschiedliche, in Vier-Jahres-Abständen stattfindende Intervalle (Koenig 2004) bzw. zwei unterschiedliche Untersuchungszeiträume von zwei unterschiedlichen Kohorten (Wilson 2005) zusammengefasst wurden, rekrutierte sich der Probandenpool stets aus einer zeitlich zusammenhängenden Zeitperiode, bei St-Pierre 2005 handelte es sich zudem um Probanden nur eines einzigen Rekrutierungsjahrs (Tabelle 18).

Zielgrößen

Außer in der Studie von van der Meer 2003, die als Zielgröße für ihre Regressionsmodelle den MI gewählt hatte, handelte es sich stets um kombinierte Endpunkte. Kombinationen waren kardialer Tod und nichttödlicher MI (Danesh 2004, St-Pierre 2005), MI, tödliche KHK, koronare Revaskularisation Folsom 2006, tödlicher und nichttödlicher akuter MI sowie plötzlicher Herztod (Koenig 2004),

nichttödlicher MI, nichttödlicher ischämischer Apoplex, koronare Revaskularisationen und Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse (Cook 2006, Ridker 2002). Wilson 2005 bildete drei verschiedene Regressionsmodelle mit drei verschiedenen kombinierten Endpunkten: schwere KHK bestehend aus MI, Tod durch KHK, schwere kardiovaskuläre Krankheit bestehend aus MI, Tod durch KHK, Schlaganfall, Tod durch Schlaganfall und gesamter kardiovaskulärer Erkrankung, die zusätzlich zur schweren kardiovaskulären Erkrankung noch AP, Herzinsuffizienz, Claudicatio intermittens und kongestive Herzinsuffizienz umfasste (Wilson 2005).

Alle eingeschlossenen Studien untersuchten entsprechend der Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts den MI. Nur bei van der Meer 2003 wurde dieser nicht näher definiert und zudem allein als Endpunkt herangezogen. Folsom 2006 unterschied als einziger Autor beim nichttödlichen MI zwischen der hospitalisierten und der nicht-hospitalisierten Form. Die Endpunkte kardialer und kardiovaskulärer Tod wurden bei zwei Studien (Danesh 2004, Cook 2006 bzw. Ridker 2002) nicht näher definiert, bei einer Studie Koenig 2004 wurde ohne nähere Spezifikation angegeben, dass hierunter ein tödlich verlaufender MI verstanden wird. Drei Studien nahmen Unterscheidungen innerhalb des Endpunktes kardialer Tod vor: Folsom 2006 grenzte den gesicherten und den nicht-gesicherten Nachweis einer möglichen kardialen Todesursache, St-Pierre 2005 die plötzliche von der nicht-plötzlichen Form ab. Wilson 2005 definierte unter diesem Begriff den plötzlichen bzw. nicht-plötzlichen Tod durch KHK und Schlaganfall. In den Studien von Folsom 2006 und von Cook 2006 bzw. Ridker 2002 und Wilson 2005 wurden zusätzlich weitere Endpunkte definiert: Bei Folsom 2006 der Tod durch andere Ursachen als KHK (unklassifizierbar) sowie Revaskularisationen, bei Cook 2006 bzw. Ridker 2002 der ischämische Schlaganfall und koronare Revaskularisation, bei Wilson 2005 Claudicatio intermittens, AP, kongestive Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz und Schlaganfall (vgl. Tabelle 21, Tabelle 22, Tabelle 23).

Tabelle 19: Studiencharakteristika Fall-Kontrollstudien Ein- und Ausschlusskriterien

	Fälle	Kontrollen	Zielgrößen
	Einschluss- und Ausschlusskriterien	Einschluss- und Ausschlusskriterien	
Danesh 2004	Teilnehmer mit MACE zwischen Beginn des Follow-up und 31.12.1995 und verfügbaren Serumproben	Von den bis Studienende ohne MI Überlebenden, nach Häufigkeit gematched (nach Kalenderjahr der Rekrutierung, Geschlecht, Alter)	Kombinierte Ereignisse: kardialer Tod, nichttödlicher MI
Folsom 2006	Inzidente KHK (MI, tödliche KHK, koronare Revaskularisation)	Randomisierte stratifizierte Auswahl aus Gesamtkohorte (Stratifiziert nach Alter, Geschlecht, Intima-Media-Dicke der Carotis) jeweils zum Zeitpunkt der Bildung der insgesamt 4 Fall-Kohortenstudien	Kombinierte Ereignisse, MI, tödliche KHK, koronare Revaskularisation
van der Meer 2003	Eingeschlossen wurden Fälle ohne MI in der Anamnese zur Basiserhebung, die einen ersten MI innerhalb des Follow-up erlitten	Pro Fall Auswahl von 3 Kontrollen ohne MI in der Vorgeschichte und lebend bis zum Ende des Follow-up	MI

KHK = Koronare Herzkrankheit. MACE = Schweres unerwünschtes kardiales Ereignis. MI = Myokardinfarkt.

Tabelle 20: Studiencharakteristika Kohortenstudien Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschluss- und Ausschlusskriterien	Zielgrößen
Cook 2006 Ridker 2002	Rexrode 2000: Einschluss: Frauen mit Gesundheitsberufen ab 45 Jahren, registriert in Standesorganisationen und bei Minoritäten zusätzlich durch Zeitungsanzeigen angeworben, ohne: frühere KHK, zerebrovaskuläre Erkrankung, Krebs (ausgenommen nicht-melanöser Hautkrebs) oder andere ernsthafte Erkrankungen, bekannte unerwünschte Nebenwirkungen durch die Einnahme von Vitamin E und Aspirin, zuvor keine Einnahme von Aspirin oder anderen nichtsteroidalen antientzündlichen Medikamenten mehr als einmal pro Woche, zuvor keine Einnahme von Antikoagulantien oder Kortikoiden sowie keine individuelle Einnahme von Vitamin A, E oder Betakarotin mehr als einmal pro Woche	Kombinierte Ereignisse: MI, ischämischer Schlaganfall, koronare Revaskularisationstherapie, Tod durch kardiovaskuläre Ursachen
Koenig 2004	Weißer Männer und Frauen deutscher Nationalität zwischen 25-74 Jahren ohne prävalenten MI	Kombinierte Ereignisse: Tödlicher und nichttödlicher akuter MI, plötzlicher Herztod
St-Pierre 2005	Kanadische Männer 35-64 Jahre, vollständiges metabolisches Profil inkl. Entzündungsparameter vorhanden, Ausschluss von Patienten mit früherer ischämischer Herzerkrankung	Kombinierte Ereignisse: kardialer Tod, nichttödlicher MI
Wilson 2005	Männer und Frauen aus der Original-Framingham-Kohorte und der Offspring-Kohorte mit Nachkommen und Lebenspartnern ohne kardiovaskuläre Erkrankungen zum Einschlusszeitpunkt	Kombinierte Ereignisse: 1) MI, Tod durch KHK 2) MI, Tod durch KHK, Schlaganfall, Tod durch Schlaganfall 3) MI, Tod durch KHK, Schlaganfall, Tod durch Schlaganfall, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Claudicatio intermittens, kongestive Herzinsuffizienz

KHK = Koronare Herzkrankheit. MI = Myokardinfarkt.

Tabelle 21: Studiencharakteristika - Definition kardialer Tod/kardiovaskulärer Tod

	Definition kardialer Tod
Danesh 2004	Nicht definiert
Folsom 2006	Eindeutiger kardialer Tod: Kein Tod durch MI und keine bekannte nonatherosklerotisch plausible Todesursache und Brustschmerzen innerhalb von 72 Stunden oder frühere KHK. Möglicher kardialer Tod: Kein eindeutig nachgewiesener Tod durch MI oder KHK und keine bekannte nonatherosklerotisch plausible Todesursache und UCOD nach dem ACME Keine bekannten nonatherosklerotischen oder nicht kardialen Prozesse oder Ereignisse, die vermutlich letal sein könnten.
Koenig 2004	Inkl. Tod durch MI: nicht definiert
St-Pierre 2005	Kardialer Tod bestätigt als plötzlich, wenn er innerhalb einer Stunde nach dem Auftreten von Symptomen, oder wenn er angekündigt oder ohne einen anderen ersichtlichen Grund, der den Tod erklären könnte, auftrat (Lamarche 1995). Ein MI wurde als tödlich bezeichnet, wenn die Kriterien für einen MI erfüllt waren und der Tod innerhalb von 4 Wochen seit Auftreten des MI eintrat oder wenn der akute MI durch eine Autopsie bestätigt werden konnte (Lamarche 1995). Tod durch KHK, anders als ein fataler MI und plötzlicher Tod wurde als nicht-plötzlicher Tod definiert (Lamarche 1995).
van der Meer 2003	Nicht relevant, da keine Zielgröße der Studie
Wilson 2005	Nicht definiert
	Definition kardiovaskulärer Tod
Cook 2006/Ridker 2002	Nicht definiert

ACME = Automated classification of medical entities (automatische Klassifikation medizinischer Entitäten). KHK = Koronare Herzkrankheit. MI = Myokardinfarkt. Nicht definiert = i. S. von zwar als Zielgröße angegeben, aber ohne weitere Details. UCOD = Underlying cause of death (zugrunde liegende Todesursache).

Tabelle 22: Studiencharakteristika - Definition Myokardinfarkt

	Definition MI
Cook 2006/Ridker 2002	Symptome anhand der Kriterien der WHO und anormale Herzenzyme und Änderungen im EKG
Danesh 2004	Definition laut MONICA-Studie: Symptome, die anhand der Kriterien der WHO beschrieben sind
Folsom 2006	Eindeutiger Tod durch MI: Keine bekannte nonatherosklerotisch plausible Todesursache und dem Tod vorausgehend ein Krankenhausaufenthalt aufgrund eines diagnostizierten MI (White 1996). Nichttödlicher MI: Hospitalisierter MI, erhoben durch Krankenhausakten: Auftreten von diagnostisch relevanten EKG-Ableitungen Diagnostisch relevante EKG-Ableitungen und abnormale Enzyme Herzschmerzen und abnormale Enzyme und: Auftreten von ST-T-Ableitungen oder Equivokale Ableitungen Nicht-hospitalisierter MI
Koenig 2004	Kardiale Enzyme, typische EKG-Veränderungen in Anlehnung an MONICA-Manual (WHO MONICA Project Principal Investigators 1988)
St-Pierre 2005	Basierend auf einem Ableitungs-EKG in Andeutung einer myokardialen Nekrose (Minnesota Code 1-1) oder Vorliegen von mind. weiteren 2 Kriterien
van der Meer 2003	Nicht definiert
Wilson 2005	Nicht definiert

EKG = Elektrokardiogramm. MI = Myokardinfarkt. Nicht definiert = i. S. von zwar als Zielgröße angegeben, aber ohne weitere Details. WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Tabelle 23: Studiencharakteristika - Definition sonstiger Zielparameter

	Definition sonstiger Zielparameter
Cook 2006/Ridker 2002	Definition ischämischer Schlaganfall: wenn ein Teilnehmer neu auftretende neurologische Defizite zeigte, die länger als 24 Stunden andauerten Definition koronare Revaskularisation: bestätigt durch Krankenhauskrankenakten über Durchführung einer perkutanen koronaren Revaskularisation, auch eingeschlossen: koronare arterielle Bypass-Operation
Danesh 2004	Nicht relevant, war nicht Zielgröße der Studie
Folsom 2006	Definition eines Nicht-KHK-Todes (unklassifizierbar): Keine bekannte nonatherosklerotisch plausible Todesursache und unzureichende Informationen für die Klassifikation (White 1996). Revaskularisation: nicht definiert
Koenig 2004	Nicht relevant, war nicht Zielgröße der Studie
St-Pierre 2005	Nicht relevant, war nicht Zielgröße der Studie
van der Meer 2003	Nicht relevant, war nicht Zielgröße der Studie
Wilson 2005	Verweis auf frühere Publikation, die nicht verfügbar (?)

KHK = Koronare Herzkrankheit. Nicht definiert = i. S. von zwar als Zielgröße angegeben, aber ohne weitere Details.

Technologie und Vergleichstechnologie (Risikobestimmung)

Lagerungstemperatur, Assay und Hersteller

Assay und Hersteller waren meistens unterschiedlich oder es fehlten nähere Angaben. Sie sind im Detail Tabelle 22 zu entnehmen. Fünf (Folsom 2006, Koenig 2004, Ridker 2002, St-Pierre 2005, van der Meer 2003) der sieben Studien gaben als Lagerungstemperatur der Blutproben mindestens -70°C an, zwei davon -80°C (St-Pierre 2005, van der Meer 2003), zwei Studien jedoch nur -20°C (Danesh 2004, Wilson 2005) (vgl. Tabelle 24).

Risikobestimmung

Bei den Vergleichstechnologien, die zur Risikobestimmung herangezogen wurden, handelte es sich in sechs der acht Publikationen teilweise oder ganz um etablierte Risikofaktoren, in zwei Fällen (Ridker 2002, St-Pierre 2005) wurde hs-CRP im Vergleich zu LDL-Cholesterin bzw. IL-6 und Fibrinogen zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren untersucht. Betrachtet man die dazu in die Analyse einbezogenen Risikofaktoren und hierbei die in den Studien dargestellten Modelle mit der maximalen Faktorenanzahl, zeigte sich die Orientierung an den etablierten Risikofaktoren. Unterschiede fanden sich in der Anzahl sowie in einzelnen Spezifizierungen. So wurde beispielsweise stets der Risikofaktor Blutdruck einbezogen, jedoch in zwei Studien (Koenig 2004, Ridker 2002) als Bluthochdruck und in den restlichen fünf als systolischer Blutdruck. In sieben Publikationen wurden Alter, Geschlecht, Diabetes (ebenfalls in heterogener Definition) und Raucherstatus berücksichtigt. Bei Cook 2006 wurden alle Probandinnen mit Diabetes aus der Analyse ausgeschlossen, weil Diabetes hier entsprechend der Empfehlungen des ATP III-Panels als Äquivalent für eine KHK und somit nicht als asymptomatisch angesehen wird. Ebenso gingen bis auf eine Ausnahme (Koenig 2004) Lipide (Gesamtcholesterin und/oder Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Ratio und/oder HDL- und/oder LDL-Cholesterin und/oder Triglyzeride) ein, die allerdings in Anzahl und Definition in unterschiedlicher Weise Berücksichtigung fanden. Vier Publikationen (Folsom 2006, Cook 2006, Ridker 2002, Wilson 2005) berücksichtigten den BMI nicht. Variablen wie sozioökonomischer Status, Alkohol, körperliche Aktivität, Kalenderjahr der Rekrutierung, antihypertensive Medikation, familiäre Vorgeschichte eines MI und Einsekundenkapazität wurden nur vereinzelt berücksichtigt (vgl. Tabelle 29).

Die weitere Betrachtung der Definitionen und Darstellungen der Risikofaktoren über die zuvor bereits beschriebenen hinaus präsentierte sich heterogen (vgl. Tabelle 25). Während sich bei Danesh 2004 zu keinem Risikofaktor nähere Angaben fanden, war es unter den restlichen sechs Studien nur selten der Fall, dass eine einheitliche Definition eines Risikofaktors verwendet wurde. Im Allgemeinen lässt sich feststellen, dass sich je ungenauer eine Definition war, umso eher Übereinstimmungen zwischen den Studien ergaben. Dies war im Fall der Definition des Raucherstatus der Fall, der zumindest bei Folsom 2006, Cook 2006, van der Meer 2003 und Wilson 2005 als vergleichbar gelten kann, soweit die Ausführlichkeit der Beschreibung dies erlaubt. Unterschiede ergaben sich jedoch auch dadurch, ob ein Faktor als kontinuierliche oder kategorielle Variable (z. B. systolischer Blutdruck bei Cook 2006, Folsom 2006, St-Pierre 2005, Wilson 2005) einging und welche Schwellenwerte gewählt wurden (vgl. HDL-Cholesterin bei van der Meer 2003, Ridker 2002, Folsom 2006). Die-CRP-Werte wurden in sechs der acht Publikationen zur Analyse in Kategorien eingeteilt. Bei Danesh 2004, Koenig 2004 und Wilson 2005 wurde in drei Kategorien unterteilt, wobei Danesh 2004 Terzile verwendete (Schwellenwerte: 0,78 und 2,0 mg/l) Koenig 2004 und Wilson 2005 sich der empfohlenen Schwellenwerte von 1,0, und 3,0 mg/l bedienten. St-Pierre 2005 und van der Meer 2003 teilten hs-CRP in Quartile mit je leicht unterschiedlichen Schwellenwerten ein. Ridker (2002) wiederum benutzte Quintile, während Cook 2006 und Folsom 2006 kontinuierliche logarithmierte hs-CRP-Werte einsetzten und Folsom als Maßeinheit eine Standardabweichung verwendete (vgl. Tabelle 25).

Tabelle 24: Studiencharakteristika Technologie

Technologie hs-CRP-Assay		Hersteller	Lagerungs- temperatur	Vergleichstechnologie In Analyse einbezogene Risikofaktoren	Risikobestimmung
Cook 2006	Nicht näher spezifiziert	Denka Seiken	Siehe Ridker	Alter, systolischer Blutdruck, antihypertensive Medikation, Rauchstatus, HDL, Gesamtcholesterin, LDL	Traditionelle RF siehe oben in Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell
Ridker 2002	Nicht näher spezifiziert	Denka Seiken	-70°C	Alter, Höhe des LDL-Cholesterin- und CRP-Spiegels, FRS-RF: Alter, Raucherstatus, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, HDL- (und LDL-)Cholesterin	2 Cox-Modelle: Eines mit CRP und den traditionellen RF ein zweites mit LDL-Cholesterin und den traditionellen RF
Danesh 2004	Latex-erweiterte Immunoturbidimetrie (LEIA)	Roche Diagnostics	-20°C	Alter, Geschlecht, CRP, Diabetes, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, Triglyzeride, BMI, Raucherstatus, Konzentrationen anderer Entzündungsmarker, Kalenderjahr der Rekrutierung, Einsekundenkapazität, sozioökonomischer Status	Traditionelle RF und weitere Entzündungsmarker in logistischem Regressionsmodell
Folsom 2006	Immunoturbidimetrischer CRP-Latex Assay	Denka Seiken unter Nutzung eines Hitachi 911 Analysators	-70°C	Alter, Raucherstatus, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Medikation mit antihypertensiven Medikamenten, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Diabetes	Traditionelle RF als Einzelfaktoren in Regressionsmodell
Koenig 2004	Nicht näher spezifiziert	Abbott Laboratories	-70°C	Alter, BMI, Raucherstatus, Bluthochdruck, Alkohol, körperliche Aktivität, Diabetes, Bildung	Risikostratifizierung nach FRS (3- und 5-stufig)
St-Pierre 2005	Latex-angereicherter turbidimetrischer Immunoassay (LEIA)	Behring Diagnostics, Westwood, Massachusetts, USA	-80°C	Alter, BMI, systolischer Blutdruck, Typ 2 Diabetes, Raucherstatus, Einnahme von Medikamenten, Triglyzeride, LDL- und HDL-Cholesterin	Interleukin-6 (Quartile), Fibrinogen (Quartile)

Fortsetzung Tabelle 24: Studiencharakteristika Technologie

Technologie hs-CRP-Assay		Hersteller	Lagerungs- temperatur	Vergleichstechnologie In Analyse einbezogene Risikofaktoren	Risikobestimmung
van der Meer 2003	(1) In-house Enzym Immuno Assay bzw. (2) nephelometrische Methode	(1) Dako, Glostrup, Dänemark (2) Dade-Behring, Marburg, Deutschland	-80°C	Modell 1: Alter, Alter quadriert, Geschlecht Modell 2: Alter, Alter quadriert, Geschlecht, Raucherstatus und BMI Modell 3: Alter, Alter quadriert, Geschlecht, Raucherstatus, BMI, Hypertonie, Diabetes, familiäre Vorgeschichte eines MI, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin	2 Risikofunktionen 1) Modell 1 (RF in Routinediagnostik): Alter, Geschlecht, Raucherstatus, BMI, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, familiäre Vorgeschichte bez. MI vor dem 65. Lebensjahr, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin 2) FRS: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, linksventrikuläre Hypertrophie in EKG
Wilson 2005	Enzym Immunoassay	Hemagen Diagnostics Inc., Columbia, Maryland, später: Dade Behring Inc. (Deerfield, Ill)	-20°C	Modellvariante 1: Alter, Geschlecht (Modell allein mit CRP wurde nicht gerechnet) Modellvariante 2: Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin/HDL-Ratio, Diabetes mellitus, Raucherstatus (Zigaretten)	Gesamtcholesterin/HDL-Ratio 1) Gesamtcholesterin/HDL-Ratio; 2) traditionelle RF; 3) 10-Jahres-Risiko für vaskuläre Ereignisse (3-stufiges KHK-Risiko: > 10 %, 10-19,99 %, ≥ 20 %) gemäß der o. a. trad. RF pro CRP-Terzil

BMI = Body Mass Index. CRP = C-reaktives Protein. EKG = Elektrokardiogramm. FRS = Framingham-Risikoscore. HDL = High density lipoprotein. KHK = Koronare Herzkrankheit. LDL = Low density lipoprotein. MI = Myokardinfarkt. RF = Risikofaktoren.

Tabelle 25: Studiencharakteristika - Definition Risikofaktoren

Risikofaktorendefinition	
Cook 2006	Alter in Jahren kontinuierlich Systolischer Blutdruck gemessen in mm Hg -125 kontinuierlich und quadriert Einnahme blutdrucksenkender Medikamente: Ja/Nein Rauchstatus gegenwärtig: Ja/Nein HDL logarithmiert (ln) kontinuierlich Gesamtcholesterin logarithmiert (ln) kontinuierlich
Ridker 2002	FRS 5-stufig: Alter: (Kategorien: 30-34; 35-39; 40-44; 45-49; 50-54; 55-59; 60-64; 65-69; 70-74 Jahre) Raucherstatus: Ja/Nein Blutdruck: optimal (syst. < 120 mmHg und diast. < 80 mmHg), normal (syst. 120-129 mmHg oder diast. 80-84 mmHg), hoch normal (syst. 130-139 mmHg oder diast. 85-89 mmHg), Bluthochdruck Stadium I (syst. 140-159 mmHg oder diast. 90-99 mmHg), Bluthochdruck Stadium II-IV (syst. $\geq$ 160 mmHg oder diast. $\geq$ 100 mmHg). Bei Auseinanderfallen von systolischen und diastolischen Kategorien wird die höhere Kategorie gewählt. Diabetes: Ja/Nein Cholesterin: < 160; 160-199; 200-239; 240-279; $\geq$ 280 mg/dl HDL-Cholesterin: < 35; 35-44; 45-49; 50-59; $\geq$ 60 mg/dl LDL-Cholesterin: < 100; 100-129; 130-159; 160-190; $\geq$ 190 mg/dl Triglyzeride: < 160; 160-199; 200-239; 240-279; $\geq$ 280 mg/dl FRS 3-stufig: Alles siehe oben bis auf: Blutdruck: 4-stufig: normal, hochnormal, Bluthochdruck I, Bluthochdruck II-IV HDL-Cholesterin: < 35; 35-59; $\geq$ 60 mg/dl LDL-Cholesterin: < 130; 130-159; $\geq$ 160 mg/dl Triglyzeride: < 200, 200-239; $\geq$ 240 mg/dl
Danesh 2004	Risikofaktoren nicht näher definiert
Folsom 2006	Bluthochdruck nach ICD-9-Code 401-402 Systolischer Blutdruck: kontinuierlich Gesamtcholesterin (< 200, 200-280, $\geq$ 280 mg/dl) HDL-Cholesterin (< 35, 35-49, 50-60, $\geq$ 60 mg/dl) Raucherstatus (gegenwärtig Zigaretten rauchend oder Nichtraucher) Diabetes mellitus (Ja/Nein)

Fortsetzung Tabelle 25: Studiencharakteristika - Definition Risikofaktoren

	Risikofaktorendefinition
Koenig 2004	Raucherstatus (Ja/Nein) Bluthochdruck (Schwellenwert: 140/90 mmHg) Alkohol (0; 0.1-39,9 vs. ≥ 40 g/d) körperliche Aktivität (inaktiv vs. aktiv) Diabetes (Ja/Nein) Blutdruck Körpergröße Gewicht
St-Pierre 2005	Type 2 Diabetes: selbst berichtet Einnahme von hypolipidämischen Medikamenten: (Ja/Nein) Raucher: zusammengefasst zu mehr als 20 Zigaretten/Tag systolischer Blutdruck: < 125, 125-132, 133-140, 141-152, > 152 mmHg Triglyzeride: 12-Stunden Blutproben (nüchtern) LDL- und HDL-Cholesterin
van der Meer 2003	Familiäre Vorbelastung MI bei Eltern, Kindern, Geschwistern vor dem 65. Lj. Bluthochdruck: systolisch: > 160 mmHg und/oder diastolisch ≥ 100 mmHg und/oder die Einnahme von antihypertensiver Medikamente Diabetes mellitus: Verabreichung von Blutglukose senkender Medikation und/oder Serum Glukosewerten (nicht nüchtern) von ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) Gesamtcholesterin: ähnlich wie oben HDL-Cholesterin: Schwellenwert: < 42 mg/dl bzw. < 1,1 mmol/l Raucherstatus: aktuell rauchend Ja/Nein BMI: Gewicht in kg geteilt durch die quadrierte Körpergröße in cm
Wilson 2005	Alter: in 10 Jahres-Kategorien Syst. Blutdruck: Effekteinheit: 10 mmHg (nach JNC-V-Kategorien) Gesamtcholesterin/HDL-C-Ratio: 1 Einheit (NCEP ATP II-Kategorien) Diabetes: Ja/Nein Raucherstatus gegenwärtig: Ja/Nein Bluthochdruckbehandlung: Ja/Nein

BMI = Body Mass Index. CRP = C-reaktives Protein. FRS = Framingham-Risikoscore. HDL = High density lipoprotein. ICD = International classification of diseases. JNC-V = Fifth Joint National Committee on Hypertension. LDL = Low density lipoprotein. Lj. = Lebensjahr. NCEP ATP II = National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel II.

6.5.2.1.1.2 Prädiktionsmodelle

In sechs Publikationen (Cook 2006, Folsom 2006, Koenig 2004, Ridker 2002, St-Pierre 2005, Wilson 2005) wurden die Analysen der prädiktiven Wertigkeit mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, in zwei Publikationen (Danesh 2004, van der Meer 2003) mit einer logistischen Regression durchgeführt. Zur Modellbildung wurden im Voraus festgelegte bekannte Risikofaktoren unabhängig von Kriterien wie der statistischen Signifikanz im Modell oder einem Wechsel in der Effektgröße ins Modell gezwungen (sog. forced-in variables). In vier der Cox-Modelle (Cook 2006, Koenig 2004, St-Pierre 2005, Wilson 2005) sowie in die logistische Regression von Wilson 2005 wurde hs-CRP neben traditionellen Risikofaktoren hinzugefügt. Danesh 2004 nahm neben hs-CRP und traditionellen Risikofaktoren der KHK zusätzlich noch bekannte inflammatorische Marker auf. Folsom 2006 wiederum schloss neben hs-CRP und traditionellen Risikofaktoren neue Risikomarker ein. Ridker 2002 schloss in seiner Studie mit der größten Probandenzahl zwar neben hs-CRP und traditionellen Risikofaktoren auch LDL-Cholesterin in sein Modell ein, jedoch wurde hier hs-CRP als erster Faktor ins Modell gegeben und im Anschluss die traditionellen Risikofaktoren, so dass für dieses Modell der zusätzliche prognostische Wert von hs-CRP über die anderen Faktoren hinaus nicht beschrieben werden kann. Die Modelle von Ridker 2002 und Cook 2006, die beide auf der Studienpopulation der WHS basieren, weisen die Besonderheit auf, dass sie nur die Daten der Frauen in die Modellentwicklung (Bestimmung der Modellfunktion bei beiden, Kategorisierung von hs-CRP bei Ridker 2002 eingingen, die keine HET erhielten (58 % bzw. 56 % der gesamten Studienpopulation), da diese die hs-CRP- und LDL-Werte beeinflusst. Zur Bestimmung der prädiktiven Wertigkeit von hs-CRP wurde das jeweilige Modell jedoch auf die gesamte Studienpopulation angewendet.

Wenn Prädiktionsmodelle im Verhältnis zu den stattgefundenen Ereignissen eine zu hohe Anzahl an Prädiktoren enthalten, kann es zu einer zu starken Anpassung des Modells an den Datensatz kommen (overfitting). In solchen Fällen beschreibt das Modell zwar sehr gut den vorliegenden Datensatz, besitzt aber eine geringere allgemeingültige Aussagekraft, da die Anzahl der beobachteten Ereignisse im Verhältnis zu den zu schätzenden Parametern zu klein ist. Zukünftige Beobachtungen stimmen dann schlecht mit den vorhergesagten Werten überein. Ein Richtwert für ein angemessenes Verhältnis zwischen beobachteten Ereignissen und Anzahl der Prädiktoren besagt, dass pro zu entdeckende Prädiktorvariable mindestens zehn bis 20 Ereignisse vorhanden sein sollten. (Harrell 2001). Dabei ist zu berücksichtigen, dass kategoriellen Variablen mehrere Prädiktoren zuzuordnen sind (Genauerer siehe Methodenteil Kapitel 6.4). Alle Studien erfüllten diesen Richtwert.

Nur für eines der Modelle (Cook 2006) wurden die durch das Modell vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten anhand der beobachteten Ereignisse einer weiteren Studienpopulation kalibriert. Hierfür wurden die Daten der Frauen der Framingham-Studienpopulation verwendet, die von den Studienautoren als repräsentativer für die US-amerikanischen Population eingeschätzt wird, als die WHS. Erst das kalibrierte Modell wurde zur Berechnung der verschiedenen Güte- bzw. Diskriminationsmaße des Modells verwendet.

Unsicherheitsmaße für die AUC wurden in sieben von acht Publikationen angegeben. Bei Cook 2006 waren keine Angaben hierzu vorhanden, Bei Danesh 2004 und Wilson 2005 wurden Konfidenzintervalle für die AUC der Modelle mit und ohne hs-CRP berichtet. Da die AUC dieser beiden Modelle sehr stark miteinander korrelieren, lassen sich aus Überschneidungen der zugehörigen Konfidenzintervalle jedoch keine Aussagen über die Signifikanz eines Unterschiedes dieser beiden AUC ableiten. Da aus einer Verbesserung der Prädiktionskraft des Regressionsmodells ein Anstieg der AUC abgeleitet werden kann, konnte jedoch die Signifikanz des hs-CRP im Regressionsmodell (Likelihood-Ratio-Test) als signifikanter Anstieg der AUC interpretiert werden. Es sei angemerkt, dass weitere Verfahren existieren, mit denen ein signifikanter Anstieg der AUC überprüft werden kann. Diese Verfahren haben ein breiteres Anwendungsspektrum, da die zu vergleichenden Modelle nicht hierarchisch (d. h. das umfangreichere Modell enthält alle Prädiktoren des kleineren Modells) sein müssen. Die meisten der Studien wandten derartige Verfahren nicht an. Folsom benutzte jedoch für diesen Zweck ein nicht im Detail spezifiziertes Bootstrappingverfahren, während Koenig 2004 einen nichtparametrischen Test durchführte (vgl. Tabelle 26). Bei Cook 2006 wurden zehn weitere Maße für die allgemeine Güte der Modellanpassung sowie die Hosmer-Lemeshow-Statistik als Maß für die Modellkalibrierung angegeben. Die Maße sind weiter hinten im Ergebnisteil (Kapitel 6.5.2.1.4) genauer beschrieben.

Tabelle 26: Charakteristika Prädiktionsmodelle

	Modell	Variablenauswahl	Methode Modellbildung	Anzahl Personen	Anzahl Ereignisse	Anzahl FG*	Unsicherheitsmaß für AUC
Cook 2006	Cox-Modell	hs-CRP und traditionelle RF (Framingham)	Vorher bekannte RF ins Modell gezwungen	15.048	390	9	K. A.
Ridker 2002	Cox-Modell	hs-CRP, LDL und traditionelle RF (Framingham)***	Vorher bekannte RF ins Modell gezwungen**	15.745	371	Laut Ridker 16	p-Wert aus Likelihood-Ratio-Test der Modelle mit und ohne Prädiktoren
Danesh 2004	Logistische Regression	hs-CRP und bekannte inflammatorische Marker und traditionelle RF der KHK	Vorher bekannte RF ins Modell gezwungen	2.459 Fälle 3.969 Kontrollen	2.459	8	95 %-KI
Folsom 2006	Cox-Modell	hs-CRP und neue Risikomarker und traditionelle RF	Vorher bekannte RF ins Modell gezwungen	666 Fälle 845 Kontrollen	666	11	p-Wert aus Bootstrapping
Koenig 2004	Cox-Modell	hs-CRP und traditionelle RF	Vorher bekannte RF ins Modell gezwungen	3.435	191	Modell B: 5 Modell C: 7	p-Wert aus nonparametrischem Test nach DeLong
St-Pierre 2005	Cox-Modell	hs-CRP und traditionelle RF	Vorher bekannte RF ins Modell gezwungen	1.982	210	Nicht genau berechenbar, mindestens 11	p-Wert aus Likelihood-Ratio-Test der Modelle mit und ohne hs-CRP
van der Meer 2003	Logistische Regression	hs-CRP und traditionelle RF	Vorher bekannte RF ins Modell gezwungen	157 Fälle 500 Kontrollen	157	Nicht genau berechenbar, mindestens 12	p-Wert für Änderung des Effektschätzers
Wilson 2005	Cox-Modell	hs-CRP und traditionelle RF	Vorher bekannte RF in der Reihenfolge der stärksten Assoziation ins Modell gezwungen	4.446	160	10	95 %-KI

* Berechnung der FG: $1 \text{ FG (Intercept)} + 1 \text{ FG* Anzahl kontinuierliche Variablen} + \text{Anzahl kategoriale Variablen* (Anzahl Kategorien-1)}$.

** Die RF wurden in einer Reihenfolge ins Modell integriert, in der die prognostische Wertigkeit von CRP nicht bestimmt werden kann.

*** Hier ist unklar, ob es sich um die Ereignisse in der gesamten Kohorte oder nur unter den Probandinnen ohne Hormontherapie handelt.

AUC = Area under the curve, Hs-CRP = Hochsensitives C-reaktives Protein. FG = Freiheitsgrad. HDL = High density lipoprotein. KI = Konfidenzintervall. LDL = Low density lipoprotein
RF = Risikofaktor.

6.5.2.1.2 Patientencharakteristika

Im Folgenden sind Patientencharakteristika, der Studienpopulationen angegeben, anhand derer Daten die acht Prädiktionsmodelle entwickelt bzw. für die die Effektschätzer der Modelle präsentiert wurden. Die Modelle basieren auf sieben verschiedenen Studienpopulationen. Für die Modelle von Cook 2006 und Ridker 2002 wurde grundsätzlich die gleiche Studienpopulation herangezogen, jedoch nach unterschiedlich langem Follow-up von zehn bzw. sechs Jahren. Bei Cook 2006 waren zudem Probanden mit Diabetes mellitus ausgeschlossen worden.

Traditionelle Risikofaktoren

Alter

Bis auf van der Meer 2003, dessen Studienpopulation mit ca. durchschnittlich 70 Jahren deutlich älter war, schlossen die übrigen fünf Studien (Cook 2006 bzw. Ridker 2002, Koenig 2004, St-Pierre 2005, Wilson 2005, Danesh 2004), die Angaben dazu machten, Teilnehmer mit einem durchschnittlichen Alter von Mitte bis Ende fünfzig Jahren ein. (vgl. Tabelle 19, Tabelle 20, Tabelle 29).

Geschlecht

Unter den drei eingeschlechtlichen Studien befassten sich die Studien von Koenig 2004 und St-Pierre 2005 nur mit Männern, die Studie von Cook 2006 bzw. Ridker 2002 nur mit Frauen. Bei Danesh 2004 waren jeweils bei Fällen wie Kontrollen zu fast 2/3 Männer vertreten. Bei van der Meer 2003 waren 61,1 % der Fälle männlichen Geschlechts, jedoch nur 40,6 % der Kontrollen. Wilson 2005 weist mit einem Frauenanteil von 44 % und einem Männeranteil von 56 % ein vergleichsweise ausgewogenes Verhältnis auf. Für Folsom 2006 liegen hierzu keine Daten vor.

Raucherstatus

Mit 58 % (39 % Zigarettenraucher) waren die höchsten Anteile an Rauchern bei den Fällen in der isländischen Studie von Danesh 2004 bzw. mit 44,2 % bei der deutschen Studie von Koenig 2004 im Vergleich zu 49 % bei den Kontrollen bei Danesh 2004 bzw. zu 26,4 % bei den Probanden ohne Ereignis bei Koenig 2004 zu finden. Die niedrigsten Raucheranteile wurden bei der niederländischen Studie von van der Meer 2003 mit 24,2 % bei den Fällen und mit 19,2 % bei den Kontrollen sowie bei den nordamerikanischen Studie von Wilson 2005 mit 19 % bei den Frauen und 20 % bei den Männern bzw. Cook 2006 und Ridker 2002 mit 12 % gegenwärtig Rauchender in der ausschließlich weiblichen Studienpopulation beschrieben (vgl. Tabelle 20, Tabelle 29).

Diabetes

In den Studien, die Angaben zum Vorliegen von Diabetes zum Einschlusszeitpunkt machten, waren diese in der Größenordnung heterogen und bezogen sich auf unterschiedliche Spezifizierungen des Krankheitsbildes. Danesh 2004 gab 3 % (Fälle) bzw. 2 % (Kontrollen) und Koenig 2004 12 % (Fälle) bzw. 5,4 % (ohne Ereignis) für nicht näher definierten Diabetes an. St-Pierre 2005 führte 9,1 % (Fälle) bzw. 4,4 % (ohne Ereignis) für Diabetes mellitus Typ 2 an. In der Studie von van der Meer 2003 wiesen 17,2 % der Probanden bei den Fällen Diabetes mellitus ohne Typspezifizierung im Vergleich zu 7,2 % bei den Kontrollen auf, bei Wilson 2005 waren dies 9 % bei den Männern und 6 % bei den Frauen. Bei Ridker 2002 betrug dieser Anteil 2,5 %, die bei Cook 2006 aus der Analyse ausgeschlossen worden waren.

Familiäre Vorgeschichte einer KHK

Angaben zu einer familiären Vorgeschichte eines frühen MI wurden lediglich bei van der Meer 2003 gemacht; dort waren dies 28,7 % bei den Fällen und 13,2 % bei den Kontrollen (vgl. Tabelle 20, Tabelle 29).

Blutdruck

Angaben zum Blutdruck unterschieden sich nicht nur aufgrund des Studiendesigns, sondern auch aufgrund des Umstands, dass statt einer Differenzierung zwischen Fällen und Nicht-Fällen geschlechtsspezifische Angaben zu finden sind bzw. entweder ein Gesamt- oder aber ein aufgesplitteter Wert (nur systolisch oder systolisch und diastolisch) angegeben wurde. So wurde bei

van der Meer 2003 ein Anteil an Bluthochdruckpatienten von 43,9 % bei den Fällen im Vergleich zu 27,2 % bei den Kontrollen beschrieben. Bei Cook 2006 wurde nur angegeben, dass ein Anteil von 15 % der 15.048 in die Auswertung eingegangenen Probanden einen Blutdruck von 140/90 mmHg oder höher aufwies. In der Publikation von Ridker 2002 fehlen Angaben zum Blutdruck. Grundsätzlich lagen die Werte der Männer im Vergleich zu den Frauen und die der Fälle höher. Lediglich Angaben zum durchschnittlichen systolischen Blutdruckwert wurden bei Wilson 2005 in der Höhe von 131 mmHg (SD: ± 18) bei den Männern bzw. von 128 mmHg (SD: ± 21) bei den Frauen sowie bei St-Pierre 2005 von 139 mmHg (SD: ± 19) bei den Fällen bzw. von 129 mmHg (SD: ± 17) bei den Probanden ohne Ereignis gemacht. Bei zwei Studien wurden beide Blutdruckwerte aufgeführt: Koenig 2004 gab einen Durchschnittswert von 142,6 mmHg systolisch und 83,8 mmHg diastolisch bei den Fällen, und von 138,5 mmHg systolisch und 83,3 mmHg diastolisch bei den Probanden ohne Ereignis an, Danesh 2004 146 mmHg systolisch (SD: ± 22) bzw. 89 mmHg diastolisch (SD: ± 11) bei den Fällen und 141 mmHg systolisch (SD: ± 20) bzw. 87 mmHg diastolisch (SD: ± 11) bei den Kontrollen an. Nur Wilson 2005 führte zusätzlich einen Anteil von 20 (Männer) bzw. 21 % (Frauen) von Probanden mit einer Bluthochdruckmedikation auf (vgl. Tabelle 20, Tabelle 29).

Gewicht

Probanden mit höherem Gewicht oder einem höheren Gewicht in Relation zur Körpergröße (Body Mass Index = BMI) erlitten häufiger ein Ereignis. Während sich nur bei Danesh 2004 Informationen zum durchschnittlichen Gewicht von 76 kg (SD: ± 14) bei den Fällen bzw. 75 kg (SD: ± 14) bei den Kontrollen fanden, machten alle übrigen Studien außer Folsom 2006 Angaben zum BMI. Die vergleichsweise höchsten Werte hierzu wurden in der Studie von Koenig 2004 (Fälle: 28 kg/m², ohne Ereignis: 27,7 kg/m²) und von Wilson 2005 (Männer: 27,9 kg/m², SD: $\pm 4,4$; Frauen: 26,7 kg/m², SD: $\pm 5,3$) beschrieben, die Werte bei den restlichen Studien erreichten fast durchgehend einen Bereich um 26 kg/m²; einzig bei van der Meer 2003 fand sich bei den Fällen (26,3 kg/m²) kein höherer Wert als bei den Kontrollen (26,4 kg/m²) (vgl. Tabelle 20, Tabelle 29).

Lipide

Bei den fünf Publikationen (Cook 2006, Koenig 2004, St-Pierre 2005, Danesh 2004, van der Meer 2003) mit Angaben zum Gesamtcholesterin konnten für die Fälle durchgehend höhere Werte festgestellt werden, die niedrigsten Werte wurden in der Studie von St-Pierre 2005 mit 6,1 (SD: $\pm 1,1$) und 5,7 mmol/l (SD: $\pm 1,0$) angegeben, die Werte der restlichen Studien bewegten sich zwischen 6,9 mmol/l (SD: $\pm 1,1$) und 6,32 mmol/l. Cook 2006 gab ohne Unterscheidung zwischen Probanden mit und ohne Ereignis für die in die Modellierung eingeschlossene Gesamtpopulation einen Median von lediglich 5,3 mmol/l (Interquartilsrange (IQR): 4,7-6,1 mmol/l) an. Auch die Angaben zu Triglyzeriden lagen für die Fälle höher als für die Kontrollen, allerdings fanden sich nur in zwei Publikationen (St-Pierre 2005, Danesh 2004) diesbezügliche Angaben. Cook 2006 (Median: 3,2 mmol/l; IQR: 2,6-3,8 mmol/l) und St-Pierre 2005 (Fälle: 4,2 mmol/l, SD: $\pm 1,0$; Kontrollen: 3,9 mmol/l, SD: $\pm 0,9$) waren die einzigen Studien mit Angaben zur Höhe des LDL-Cholesterins Cook (1,3 mmol/l; IQR: 1,1-1,5 mmol/l), St-Pierre 2005 (Fälle: 1,00 mmol/l, SD: $\pm 0,25$; Kontrollen: 1,3 mmol/l, SD: $\pm 0,9$), van der Meer 2003 (Fälle: 1,2 mmol/l, SD: $\pm 0,3$; Kontrollen: 1,4 mmol/l, SD: $\pm 0,3$) und Koenig 2004 (Fälle: 1,25 mmol/l; Kontrollen: 1,33 mmol/l) berichteten die Höhe des HDL-Cholesterins. In den Studien mit einer Unterscheidung nach Fällen oder Kontrollen/ohne Ereignis lagen die Werte für die Kontrollen bzw. ereignisfreien Probanden höher. Das Verhältnis Gesamtcholesterin zum HDL-Cholesterinwert wurde in drei der vier Kohortenstudiendesigns erhoben: Es lag in den Studien von Koenig 2004 (Fälle: 5,44, Kontrollen: 4,85; beide Werte sog. anti-log-Angaben) und von St-Pierre 2005 (Fälle: 6,5; SD: $\pm 2,2$, Kontrollen: 5,8; SD: $\pm 1,6$) jeweils ebenfalls für die Fälle höher, Wilson 2005 gab lediglich den Durchschnittswert getrennt für Männer (44, SD: ± 12) und Frauen (56, SD: ± 15) an (vgl. Tabelle 20, Tabelle 29).

Neue Risikofaktoren

Entzündungsmarker

Sieben der acht Publikationen machten jeweils vereinzelt Angaben zum Vorliegen neuer Risikofaktoren sowie zu zusätzlichen Parametern bei Studienbeginn. Ihre heterogene statistische Deskription mit verschiedenen Lagemaßen und das Fehlen durchgängiger Angaben zur statistischen Unsicherheit erschwert jedoch die Vergleichbarkeit. In log-transformierter Form und als geometrischer Mittelwert präsentiert, lagen die hs-CRP-Werte in der Publikation von Danesh 2004 bei den Fällen bei 1,75 mg/l (SD: $\pm 5,3$) bzw. von 1,28 mg/l (SD: $\pm 5,2$) bei den Kontrollen, bei Koenig 2004 bei 2,56 mg/l bei den Fällen und von 1,64 mg/l bei den Kontrollen vor. Als Medianangabe wurden bei van der Meer 2003 2,18 mg/l bei den Fällen und 1,68 mg/l bei den Kontrollen gemessen. Ein Mittelwert von 2,2 mg/l (SD: $\pm 3,2$) wurde von den Fällen bzw. von 1,8 mg/l (SD: $\pm 3,1$) bei den Probanden ohne Ereignis bei St-Pierre 2005 berichtet. Bei Cook 2006 wurde ein Medianwert von 1,5 mg/L mit einem IQR von 0,6 - 3,4 mg/L aufgeführt.

Wilson 2005 war die einzige Studie, die die Höhe der hs-CRP-Werte in drei Kategorien stratifiziert nach Geschlecht angab. Bis auf die höchste Kategorie ($> 3,0$ mg/l), in der ein Anteil von 41 % der Frauen (Mittelwert: 11,1 mg/l; SD: $\pm 5,4$) vs. 35 % der Männer (Mittelwert: 9,7 mg/l; SD: $\pm 8,5$) diese Werte erreicht, wiesen jeweils die Männer in der mittleren und der niedrigen Kategorie höhere Anteile auf: Einen Mittelwert von 0,3 mg/l (SD: $\pm 0,3$) in der Kategorie $< 1,00$ mg/l erreichten 38 % der Männer im Vergleich zu 35 % der Frauen. Der geringste Anteil bei beiden Geschlechtern wurde in der mittleren Kategorie beobachtet: Für 27 % der Männer wurde ein Mittelwert von 1,8 mg/l (SD: $\pm 0,6$), für 24 % der Frauen ein Mittelwert von 1,9 mg/l (SD: $\pm 0,6$) gezeigt. Damit lagen die Mittelwerte der niedrigsten und der mittleren Kategorie angesichts der möglichen Referenzbreite niedrig, während die höchste Kategorie nicht nur vergleichsweise den größten Anteil an der Studienpopulation, sondern auch vergleichsweise hohe Werte (das Drei- bis Vierfache des unteren Schwellenwertes ab 3 mg/l) aufwies (vgl. Tabelle 28, Tabelle 30).

In der Rejkjavik-Studie von Danesh 2004, neben hs-CRP auch der Einfluss des von-Willebrand-Faktors untersucht. Bei den Fällen lag er in der Höhe von durchschnittlich 107,4 IU/dl (SD: $\pm 48,1$) im Vergleich zu 103,2 IU/dl (SD: $\pm 46,2$) bei den Kontrollen. Il-6 und Fibrinogen wurden bei St-Pierre als potenzielle Risikofaktoren untersucht: Die Studienpopulation der späteren Fälle wies zu Beginn einen Il-6-Wert von 1,2 mg/l (SD: $\pm 2,1$) bzw. die derjenigen ohne späteres Ereignis einen Wert von 1,0 mg/l (SD: $\pm 2,0$) auf. Fibrinogen wurde in einer durchschnittlichen Höhe von 4,3 g/l (SD: $\pm 1,2$) bei den Fällen bzw. von 4,0 g/l (SD: $\pm 1,2$) bei den ereignisfreien Probanden gemessen (vgl. Tabelle 28, Tabelle 30).

Zusätzliche Parameter

Angaben zur Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), wiederum nur von Danesh 2004 beschrieben, zeigten ebenfalls einen höheren Wert bei den Fällen (Mittelwert: 7,4 mm/h; SD: $\pm 10,6$) im Vergleich zu den Kontrollen (Mittelwert: 6,3 mm/h; SD: $\pm 9,7$) (vgl. Tabelle 28, Tabelle 30).

Kreatinin, ebenfalls einzig bei Danesh 2004 untersucht, wurde bei den Fällen mit einem durchschnittlichen Wert von 77 $\mu\text{mol/l}$ (SD: ± 14) sowie bei den Kontrollen mit 75 $\mu\text{mol/l}$ (SD: ± 13) erhoben (vgl. Tabelle 28, Tabelle 30).

Tabelle 27: Patientencharakteristika Fall-Kontrollstudien - Traditionelle Risikofaktoren

Parameter*	Danesh 2004		Folsom 2006		van der Meer 2006	
	Fälle n = 2.459	Kontrollen n = 3.969	Fälle n = 666	Kontrollen n = 845	Fälle n = 157	Kontrollen n = 500
Alter						
(Jahre)	55,8 ± 9,3	55,7 ± 9,1	K. A.	K. A.	70,8 ± 7,6	69,2 ± 8,4
Geschlecht						
Männlich (%)	72	69	K. A.	K. A.	61,1	40,6
Raucher						
(alle)						
(%)	58	49	K. A.	K. A.	24,2	19,2
Raucher						
(Zigarette)						
(%)	39	32	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Diabetes						
(%)	3	2	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Diabetes						
mellitus						
Typ 2 (%)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Diabetes						
mellitus						
(%)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	17,2	7,2
Familiärer MI						
(%)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	28,7	13,2
Hypertension						
(%)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	43,9	27,2
Systolischer						
RR (mm HG)	146 ± 22	141 ± 20	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Diastolischer						
RR (mm HG)	89 ± 11	87 ± 11	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Blutdruck						
Medikation						
(%)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Größe						
(m)	1,71 ± 0,087	1,72 ± 0,087	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Gewicht						
(kg)	76 ± 14	75 ± 14	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Body Mass						
Index						
(kg/m ²)	26 ± 3,9	25 ± 3,7	K. A.	K. A.	26,3	26,4
Gesamt-						
cholesterin						
(mmol/l)	6,82 ± 1,18	6,40 ± 1,14	K. A.	K. A.	6,9 ± 1,1	6,6 ± 1,1
Triglyzeride						
(mmol/l)	1,19 ± 0,79**	1,03 ± 0,62**	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
LDL						
(mmol/l)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
HDL						
(mmol/l)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,3
Cholesterin/						
HDL	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.

* Alle Angaben in MW plus-minus SD (MW ± SD), soweit nicht anders vermerkt.

** Werte sind log-transformiert und präsentiert als geometrischer MW ± SD.

 HDL = High density lipoprotein. LDL = Low density lipoprotein. K. A. = Keine Angabe. MI = Myokardinfarkt. MW = Mittelwert.
 RR = Blutdruck nach Riva Rocci. SD = Standardabweichung.

Tabelle 28: Patientencharakteristika Fall-Kontrollstudien, neue Risikofaktoren und zusätzliche Parameter

Parameter*	Danesh 2004		Folsom 2006		van der Meer 2006	
	Fälle n = 2.459	Kontrollen n = 3.969	Fälle n = 666	Kontrollen n = 845	Fälle n = 157	Kontrollen n = 500
Neue Risikofaktoren						
CRP (mg/l)	1,75 ± 5,3**	1,28 ± 5,2**	K. A.	K. A.	2,18***	1,68***
BSG (mm/h)	7,4 ± 10,6**	6,3 ± 9,7**	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
von Willebrand Faktor (IU/dl)	107,4 ± 48,1**	103,2 ± 46,2**	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Interleukin-6 (mg/l)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Fibrinogen (g/l)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Zusätzliche Parameter						
Kreatinin (µmol/l)	77 ± 14	75 ± 13	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.

* Alle Angaben in MW plus-minus SD (MW ± SD), soweit nicht anders vermerkt.

** Werte sind log-transformiert und präsentiert als geometrischer MW ± SD.

*** Median.

BSG = Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. CRP = C-reaktives Protein. K. A. = Keine Angabe. MW = Mittelwert. SD = Standardabweichung.

Tabelle 29: Patientencharakteristika Kohortenstudien - Traditionelle Risikofaktoren

Parameter*	Cook 2006	Ridker 2002	Koenig 2004		St-Pierre 2005		Wilson 2005	
	Probanden n = 15.048	Probanden n = 27.939	Fälle n = 191	Ohne Ereignis n = 3.244	Fälle n = 666	Ohne Ereignis n = 845	Männer n = 1.949	Frauen n = 2.497
Alter (Jahre)	54,0 ± 8	54,7	59,2	56,2	58,7 ± 7,3	56,2 ± 6,9	57 ± 11	59 ± 11
Geschlecht								
Männlich (%)	0	0	100,0	100,0	100,0	100,0	Nr	Nr
Raucher (alle) (%)	12	12	44,2	26,4	29,1	22,4	19	20
Raucher (Zigarette) (%)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Diabetes (%)	0	2,5	12,0	5,4	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Diabetes mellitus Typ 2 (%)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	9,1	4,4	K. A.	K. A.
Diabetes mellitus (%)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	9	6
Familiärer MI (%)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Hypertension (%)	15	25	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Systolischer RR (mmHG)	K. A.	K. A.	142,6	138,5	139 ± 19	129 ± 17	131 ± 18	128 ± 21
Diastolischer RR (mmHG)	K. A.	K. A.	83,8	83,3	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Blutdruck Medikation (%)	12	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	20	21
Größe (m)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Gewicht (kg)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Body Mass Index (kg/m ²)	K. A.	25,9	28,0	27,7	26,7 ± 4,4	26,1 ± 3,7	27,9 ± 4,1	26,7 ± 5,3
Gesamtcholesterin (mmol/l)	5,3***	K. A.	6,65	6,32	6,1 ± 1,1	5,7 ± 1,0	K. A.	K. A.
Triglyzeride (mmol/l)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	1,7 ± 1,5****	1,6 ± 1,5****	K. A.	K. A.

	Cook 2006	Ridker 2002	Koenig 2004		St-Pierre 2005		Wilson 2005	
	Proban- den n =	Pro- banden n =	Fälle	Ohne Ereignis	Fälle	Ohne Ereignis	Männer	Frauen
Parameter*	15.048	27.939	n = 191	n = 3.244	n = 666	n = 845	n = 1.949	n = 2.497
LDL (mmol/l)	3,2***	K. A.	K. A.	K. A.	4,2 ± 1,0	3,9 ± 0,9	K. A.	K. A.
HDL (mmol/l)	1,3***	K. A.	1,25	1,33	1,00 ± 0,25	1,03 ± 0,26	K. A.	K. A.
Cholesterin/HDL	K. A.	K. A.	5,44**	4,85**	6,5 ± 2,2	5,8 ± 1,6	44 ± 12	56 ± 15

* Alle Angaben in MW plus-minus SD (MW ± SD), soweit nicht anders vermerkt.

** Werte sind log-transformiert und präsentiert als geometrischer MW ± SD.

*** Median.

**** Geometrischer MW.

HDL = High density lipoprotein. LDL = Low density lipoprotein. K. A. = Keine Angabe. MI = Myokardinfarkt. MW = Mittelwert. Nr = Nicht relevant. RR = Blutdruck nach Riva Rocci. SD = Standardabweichung.

Tabelle 30: Patientencharakteristika Kohortenstudien, neue Risikofaktoren und zusätzliche Parameter

	Cook 2006	Ridker 2002	Koenig 2004		St-Pierre 2005		Wilson 2005	
	Pro- banden n =	Pro- banden n =	Fälle	Ohne Ereignis	Fälle	Ohne Ereignis	Männer	Frauen
Parameter*	15.048	27.939	n = 191	n = 3.244	n = 666	n = 845	n = 1949	n = 2.497
Neue Parameter								
CRP								
(mg/l)	1,5***	K. A.	2,56**	1,64**	2,2 ± 3,2	1,8 ± 3,1	K. A.	K. A.
CRP-Spiegel								
< 1,0 mg/l								
Gruppe (mg/l)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	0,3 ± 0,3	0,3 ± 0,3
Anteil mit CRP-								
Spiegel < 1,0								
mg/l %	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	38	35
CRP-Spiegel 1-								
3,0 mg/l Gruppe								
(mg/l)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	1,8 ± 0,6	1,9 ± 0,6
Anteil mit CRP-								
Spiegel 1-3,0								
mg/l %	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	27	24
CRP-Spiegel								
> 3,0 mg/l								
Gruppe (mg/l)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	9,7 ± 8,5	11,1 ± 5,4
Anteil mit CRP-								
Spiegel >3,0 mg/l								
%	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	35	41
BSG								
(mm/h)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
von Willebrand								
Faktor (IU/dl)								
Interleukin-6								
(mg/l)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	1,2 ±	1,0 ±	K. A.	K. A.
Fibrinogen					2,1****	2,0****	K. A.	K. A.
(g/l)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	4,3 ±	4,0 ±	K. A.	K. A.
					1,2****	1,2****	K. A.	K. A.
Zusätzlicher Parameter								
Kreatinin								
(µmol/l)	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.

* Alle Angaben in MW plus-minus Standardabweichung (MW ± SD), soweit nicht anders vermerkt.

** Antilog, keine näheren Erläuterungen dazu in der Originalstudie.

*** Median.

**** Geometrischer MW.

BSG = Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. CRP = C-reaktives Protein. K. A. = Keine Angabe. MW = Mittelwert.

SD = Standardabweichung.

6.5.2.1.3 Studienqualität

Im Folgenden werden die wichtigsten Punkte aus den Checklisten für Prognosestudien, die in den Tabellen Studienqualität Studiendesign und Studienqualität - Modellierung (Tabelle 31, Tabelle 32) zusammengefasst wurden, zusammen mit den weiteren Charakteristika aus den Checklisten behandelt, die im Anhang des HTA-Berichts zu finden sind.

Studiendesign

A Studienpopulation

Soweit ersichtlich, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien in den sieben Studien bzw. acht Publikationen (Cook 2006, Ridker 2002, Danesh 2004, Folsom 2006, Koenig 2004, St-Pierre 2005, van der Meer 2003, Wilson 2005) ausreichend definiert, die Auswahl der Studienpopulation dargestellt, der Gesundheitszustand valide und reliabel erfasst und die diagnostischen Kriterien dafür adäquat beschrieben. Ein- und Ausschlusskriterien galten dann als ausreichend definiert, wenn mindestens Angaben zum Alter, Geschlecht und kardiovaskulärem Status vorhanden waren. Die Auswahl der Studienpopulation wurde durch die Angabe der Art der Stichprobenziehung angegeben. Die valide und reliable Erfassung des Gesundheitszustandes wurde in allen Studien mindestens durch eine anamnestische Befragung gesichert, die Aufschluss über den hinsichtlich der Zielgrößen asymptomatischen Zustand der Probanden ergab.

Die klinischen und demografischen Charakteristika wurden bei Folsom 2006 nicht, bei Ridker 2002 nur teilweise, aber bei den restlichen sechs Publikationen (Cook 2006, Danesh 2004, Koenig 2004, St-Pierre 2005, van der Meer 2003, Wilson 2005) vollständig beschrieben (vgl. Checklisten Prognose im Anhang). Vollständig war dies der Fall, wenn alle genannten traditionellen Risikofaktoren ausreichend beschrieben waren. Repräsentativität der Studienpopulation wurde dann als gegeben betrachtet, wenn die Studienpopulation als repräsentative Zufallsstichprobe aus der Gesamtbevölkerung gelten konnte, der Anteil der Studienteilnehmer mindestens 80 % umfasste und weniger als 20 % der Probanden in der Beobachtungszeit verloren gingen. Diese Bedingungen erfüllte nur die Studienpopulation von Koenig 2004. Für die restlichen sechs Studien bzw. sieben Publikationen (Cook 2006, Danesh 2004, Folsom 2006, Ridker 2002, St-Pierre 2005, van der Meer 2003, Wilson 2005) wurde die Repräsentativität als unklar eingestuft, da aufgrund von geringen Teilnehmeranteilen oder Auswertung eines Teils der Studienteilnehmer mögliche Selektionseffekte schwer abschätzbar sind. Die Auswahl der Kontrollen in den eingebetteten Fall-Kontrollstudien erschien adäquat (siehe Tabelle 20). Die Studienteilnehmer aller Studien wurden als im gleichen Stadium des Krankheitsverlaufs eingeschlossen betrachtet, da sie in allen Studien als asymptomatisch galten. Angaben zur Ermittlung der Stichprobengröße fanden sich nur bei Koenig 2004 und van der Meer 2003 (vgl. Tabelle 31).

B Rekrutierung und Follow-up

In allen sieben Studien bzw. acht Publikationen (Cook 2006, Ridker 2002, Danesh 2004, Folsom 2006, Koenig 2004, St-Pierre 2005, van der Meer 2003, Wilson 2005) wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben und kann der Follow-up als ausreichend lang bewertet werden. Ein Follow-up war dann ausreichend, wenn er dem Zeitraum der Prädiktion entsprach (vgl. Tabelle 31).

C Intervention

In der WHS bei Ridker 2002 bzw. Cook 2006 erhielten fast alle Teilnehmerinnen eine Behandlung, da es sich ursprünglich um eine randomisierte klinische Studie zur Wirksamkeit von Aspirin und Vitamin E zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse handelte. Darüber hinaus hatte fast die Hälfte der Frauen eine HET erhalten, was den hs-CRP-Spiegel beeinflusst. Dies wurde jedoch berücksichtigt, indem in der Auswertung die Ergebnisse für Frauen mit und ohne HET bei Ridker 2002 getrennt berichtet

wurden oder bei Cook 2006 das Modell nur anhand der Daten der Frauen ohne HET entwickelt wurde, schließlich in beiden Analysen dann jedoch auf die Gesamtheit der jeweils analysierten Frauen übertragen wurde. Unter Behandlung wurde im vorliegenden Bericht jedoch nicht nur eine Medikamentengabe verstanden, die bewusst als Intervention eingesetzt wurde, sondern auch Medikamente, die die Studienteilnehmer während der Studiendauer zum Management kardialer Risikofaktoren aufgrund einer Veränderung ihres Risikoprofils erhalten haben wie beispielsweise Medikamente gegen Bluthochdruck, Statine bei erhöhten Cholesterinwerten und Aspirin. Eine solche Medikation könnte die Prädiktionskraft von Risikofaktoren modifizieren. Bei Cook 2006 St-Pierre 2005 und Wilson 2005 wurde eine Adjustierung für medikamentöse Behandlung durchgeführt. Bei Danesh 2004 wird in der Diskussion berichtet, dass medikamentöse Therapien mit Statinen oder Aspirin nicht erfasst wurden und der Hinweis gegeben, dass weniger als 5 % der Frauen eine HET erhielten und dass eine Behandlung mit Statinen und Aspirin in der Studienpopulation ähnlich unüblich gewesen sei. Bei Folsom 2006, Koenig 2004 und van der Meer 2003 war dies unklar, da Angaben hierzu fehlen und eine durchgehende Nichtbehandlung aufgrund des Alters der Probanden sowie Hinweisen auf Vorerkrankungen unwahrscheinlich erschien.

D Prognostische Variablen

Nur bei Folsom 2006 und Koenig 2004 konnten die prognostischen Variablen als genau definiert eingestuft werden. Bei den anderen fünf Studien bzw. sechs Publikationen (Cook 2006, Ridker 2002, Danesh 2004, St-Pierre 2005, van der Meer 2003, Wilson 2005) war dies nur teilweise der Fall, da trotz Vergleich zu den traditionellen Risikofaktoren lediglich hs-CRP als zu untersuchender Risikofaktor genau definiert wurde. Während in allen Studien die Validität der Messmethoden, soweit erkennbar, bestätigt werden konnte, wurde die Messmethode selbst nur bei Danesh 2004, Koenig 2004, van der Meer 2003 und Wilson 2005 genau, in den Publikationen von Cook 2006, Folsom 2006, Ridker 2002 und St-Pierre 2005 nur teilweise beschrieben bzw. auf Vorpublikationen verwiesen, obwohl alle aufgeführten Faktoren in der Analyse von weiterer Bedeutung waren. Als valide Messung galten kommerzielle Labortests bei den Blutfetten, bei Rauchen und Diabetes die Befragung der Teilnehmer, bei Blutdruck die dafür übliche Messung per Manschette. Lediglich für Koenig 2004 und Wilson 2005 waren jedoch diese prognostischen Variablen für einen ausreichend hohen Anteil der Population verfügbar, bei St-Pierre 2005 und van der Meer 2003 war dies nicht gegeben, bei den restlichen drei Studien bzw. vier Publikationen (Cook 2006, Ridker 2002, Danesh 2004, Folsom 2006) unklar. Als ausreichend großer Anteil galt ein Prozentsatz von ≥ 80 %. Während bei St-Pierre 2005 die prognostischen Variablen lediglich für 42 % der Population verfügbar waren, lag dieser Anteil bei van der Meer bei 77 % (vgl. Tabelle 31).

E Outcomemessung

In allen Studien wurden angemessene patientennahe Zielgrößen verwendet. Die Messung dieser Zielgrößen wurde bis auf St-Pierre 2005 (dort nur teilweise) hinsichtlich der prognostischen Variablen nicht verblindet durchgeführt, schien in allen Fällen valide und reliabel mit Ausnahme von Danesh 2004, da hier die Messung des kardialen Todes lediglich anhand der Totenscheine als nicht ausreichend valide und reliabel erschien. Validität und Reliabilität der Messung der Zielgrößen wurde beim MI für ausreichend befunden, wenn diese den WHO-Kriterien entsprach, beim kardialen Tod wurde eine kardiale Erkrankung in der Anamnese und keine andere bekannte Todesursache vorausgesetzt. Eine genaue Definition der einzelnen möglichen Ereignisse der kombinierten Zielgrößen fand sich nur bei vier Studien (Folsom 2006, Koenig 2004, St-Pierre 2005, Wilson 2005), bei Cook 2006, Danesh 2004 und Ridker 2002 lediglich teilweise. Bei Danesh 2004 fehlte die Definition des kardialen Todes, bei Ridker 2002 wurde nur ein Teil der Zielparameter genau beschrieben (MI und koronare Revaskularisationen). Bei van der Meer 2003 wurde keinerlei Definition gefunden (vgl. Tabelle 31).

F Drop-outs/fehlende Werte

Soweit ersichtlich war die Teilnahme- bzw. Follow-up-Rate nur bei Koenig 2004 ausreichend (≥ 80 %) hoch, bei Folsom 2006 und Wilson 2005 war dies unklar, in allen anderen Fällen (Cook 2006, Danesh 2004, Ridker 2002, St-Pierre 2005, van der Meer 2003) wurde die Schwelle von 80 % unterschritten. Die Gründe für das Ausscheiden oder für fehlende Werte wurden außer von Koenig 2004 noch von Ridker 2002, von St-Pierre 2005 teilweise, nicht aber bei den restlichen Publikationen (Cook 2006,

Danesh 2004, Folsom 2006, van der Meer 2003, Wilson 2006) berichtet. Lediglich bei St-Pierre 2005 und bezogen auf die Überlebensanalyse wurden die Zielgrößen der Ausfälle (N = 35) berücksichtigt, die eine 5-Jahres- oder Zeit-bis-zum-Ereignis-Zensur ermöglichten; weitere acht Ausfälle beim Follow-up wurden jedoch nicht mitanalysiert. Angegeben wurde, dass insgesamt acht (0,4 %) Probanden während des 13-jährigen Follow-up ausfielen sowie die Daten von 35 Teilnehmern nur für den erreichten Zeitraum von fünf Jahren in die Analyse eingingen. Weder eine Beschreibung noch eine Berücksichtigung konnte in den anderen sieben Publikationen (Cook 2006, Ridker 2002, Danish 2004, Folsom 2006, Koenig 2004, van der Meer 2003, Wilson 2005) festgestellt werden (vgl. Tabelle 31).

Tabelle 31: Studienqualität - Studiendesign

	CL Nr.	Cook 2006	Ridker 2002	Dan- esh 2004	Folsom 2006	Koenig 2004	St- Pierre 2005	van der Meer 2003	Wilson 2005
Einschlusskriterien definiert?	A1	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Auswahl Studienpopulation dargestellt?	A2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Gesundheitszustand valide, reliabel erfasst?	A3	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Studienpopulation repräsentativ?	A6	Unklar	Unklar	Unklar	Unklar	Ja	Unklar	Unklar	Unklar
Erhielten Teilnehmer Behandlung?	C12	Ja	Ja	Teilw.	Teilw.	Unklar	Teilw.	Unklar	Teilw.
Behandlung unabhängig von prognostischen Faktoren?	C16	Teilw.	Teilw.	Unklar	Nein	NR	Nein	NR	Nein
Prognost. Variablen definiert?	D17	Teilw.	Teilw.	Teilw.	Ja	Ja	Teilw.	Teilw.	Teilw.
Prognost. Variablen Messmethode valide?	D19	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Prognost. Variablen für hohen Anteil verfügbar?	D20	Unklar	Unklar	Unklar	Unklar	Ja	Nein	Nein	Ja
Outcomemessung valide, reliabel?	E23	Ja	Ja	Teilw.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Outcomemessung verblindet?	E24	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Teilw.	Nein	Nein
Response- bzw. Follow-up-Rate hoch (≥ 80 %)?	F25	Nein	Nein	Nein	Unklar	Ja	Nein	Nein	Unklar
Gründe für Ausscheiden/fehlende Werte berichtet?	F26	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Teilw.	Nein	Nein

CL = Checkliste. NR = Nicht relevant. Teilw. = Teilweise.

Modellierung

Statistische Analyse

Die eingeschlossenen Studien wurden anhand des jeweiligen Methodenteils bewertet. Alle acht Publikationen wiesen eine grundsätzlich adäquate Modellbildung auf. Bekannte Risikofaktoren wurden vorab festgelegt und ins Modell gezwungen. Multivariat adjustierte Effektschätzer für die Assoziation zwischen hs-CRP und kardiovaskulären Ereignissen inklusive der Präzisionsangaben sowie die Differenz der AUC und die Anpassungsgüte des Modells wurden in allen eingeschlossenen Modellen berichtet. Dies war jedoch durch die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts gefordert. Eine Begründung für die Wahl der prognostischen Variablen wurde ebenfalls in allen Publikationen gegeben.

Eine hohe Qualität der Modellbildung ist als Voraussetzung für die Beantwortung der Fragestellung zu sehen.

Nur in der Publikation von Cook 2006 wurde das Prädiktionsmodell mit unabhängigen Daten einer anderen Studienpopulation, in diesem Fall mit einem freiverfügbaren Datensatz der Framingham-Studie kalibriert und damit auch validiert. Lediglich St-Pierre 2005 nannte eine Prüfung der Modellvoraussetzungen und ließ teilweise eine Diskussion der Modellannahmen erkennen. Während bei Ridker 2002, Cook 2006 und St-Pierre 2005 keine univariaten Analysen gezeigt wurden, war dies bei allen anderen fünf Studien (Danesh 2004, Folsom 2006, Koenig 2004, van der Meer 2003, Wilson 2005) der Fall. Heterogen war die Verwendung der kontinuierlichen prognostischen Variablen: Soweit in kontinuierlicher Form vorliegend, wurden sie nur bei Folsom 2006 und Cook 2006 auch als kontinuierlich behandelt, bei Wilson 2005 war dies teilweise der Fall. Eine Kategorisierung macht die Prädiktion in jedem Fall ungenauer. Koenig 2004 und Ridker 2002 bedienten sich durchgehend einer Kategorisierung, bei drei Studien war hierüber keine klare Aussage möglich (Danesh 2004, St-Pierre 2005, van der Meer 2005). Eine Begründung für die Wahl der Schwellenwerte bei kategorisierten Variablen gaben Folsom 2006, Ridker 2002 und Danesh 2004 an. Da trotz weiterer Kategorisierungen außer für hs-CRP keine weiteren Ausführungen bei van der Meer 2003 gefunden werden konnten, war dies nur teilweise der Fall. In den Studien von Folsom 2006, St-Pierre 2005 und Wilson 2005 wurden keinerlei diesbezügliche Erklärungen gegeben (vgl. Tabelle 32, Checkliste Prognose im Anhang).

Tabelle 32: Studienqualität - Modellierung

	CL Nr.	Cook 2006	Ridker 2002	Danesh 2004	Folsom 2006	Koenig 2004	St- Pierre 2005	van der Meer 2003	Wilson 2005
Modell adäquat?	G30	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Modellbildung berichtet?	G34	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Alle prognost. Variablen begründet?	G35	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Alle prognost. Variablen dargestellt?	G36	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Modell mit unabhängigen Daten validiert?	G43	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Effektschätzer berichtet?	G44a	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Präzision Effektschätzer berichtet?	G44b	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Differenz AUC berichtet oder zu berechnen?	G44c	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Maß für Unsicherheit für Differenz AUC berichtet?	G44d	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

AUC = Area under the curve. CL = Checkliste

6.5.2.1.4 Ergebnisse

Erläuterungen zur Beurteilung der Existenz einer inkrementellen prädiktiven Wertigkeit und der Quantifizierung der Assoziationsmaße sowie der inkrementellen prädiktiven Wertigkeit von hs-CRP

Anhand der acht eingeschlossenen Publikationen zu sieben Primärstudien (Cook 2006, Ridker 2002, Danesh 2004, Folsom 2006, Koenig 2004, St-Pierre 2005, van der Meer 2003, Wilson 2003) wurde untersucht, ob der hs-CRP-Konzentration im Blut eine inkrementelle prädiktive Wertigkeit zuzuschreiben ist, d. h. ob bei Hinzunahme von hs-CRP in das Prädiktionsmodell zukünftige kardiale oder kardiovaskuläre Ereignisse besser vorhergesagt werden können, als im Prädiktionsmodell, das nur die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren enthält. Dies lässt sich bei allen Studien anhand der Regressionsmodelle beurteilen, die neben hs-CRP auch die traditionellen Risikofaktoren enthalten. Hat in diesen Modellen hs-CRP einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Zielvariable, so kann dies auch als inkrementelle (zusätzliche) prädiktive Wertigkeit von hs-CRP interpretiert werden. Diese Interpretation ist zulässig, da die zugrunde liegenden statistischen Tests die jeweiligen Regressionsmodelle inklusive hs-CRP mit entsprechenden Regressionsmodellen ohne hs-CRP verglichen und auf eine Verbesserung des Modells testen.

Ein zusätzlicher Test auf einen statistisch signifikanten Anstieg der AUC ist nicht notwendig, da die zugrundeliegende Nullhypothese äquivalent ist: eine verbesserte Prädiktionskraft des Regressionsmodells korrespondiert mit einer höheren ROC-Kurve und einer höheren AUC. Tests, die auf AUC-Unterschiede zweier Prädiktionsmodelle überprüfen, sind jedoch gebräuchlich, da sie flexibler eingesetzt werden können: Mit ihnen können auch nicht hierarchische Prädiktionsmodelle miteinander verglichen werden. Da alle eingeschlossene Publikationen mindestens ein gegenüber den traditionellen Risikofaktoren adjustiertes Modell mit hs-CRP mit Angaben zur statistischen Signifikanz für hs-CRP in diesem Modell präsentieren, beschränken wir uns bei diesen auf die Überprüfung des Einflusses von hs-CRP im Regressionsmodell, um ein statistisch signifikante inkrementelle prädiktive Wertigkeit festzustellen.

Der Einfluss von hs-CRP wird in allen Publikationen entsprechend der Einschlusskriterien mindestens anhand zweier Arten von Maßen quantifiziert:

Erstens anhand von Assoziationsmaßen wie dem RR, dem OR oder dem Hazard ratio (HR) (je nach zugrunde liegendem Modell), die das Ausmaß der Assoziation zwischen Prädiktoren (Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen) und der Zielgröße (kardiale oder kardiovaskuläre Ereignisse) schätzen. Hier wird bestimmt wie groß die Assoziation für CRP noch ist, wenn gleichzeitig die konventionellen Risikofaktoren im Modell berücksichtigt werden.

Zweitens anhand der Veränderung der AUC, die als inkrementelle prädiktive Wertigkeit von hs-CRP interpretiert werden kann. Eine Veränderung eines statistisch signifikanten RR von hs-CRP im Modell sagt aufgrund einer potenziellen Korrelation mit anderen Risikofaktoren nichts über das Ausmaß der inkrementellen prädiktiven Wertigkeit aus, der Anstieg der AUC hingegen schon.

Drei Publikationen berichteten weitere Gütemaße (Cook 2006, Ridker 2002, Koenig 2004): Insbesondere in der Publikation von Cook 2006 werden zehn weitere Maße für die allgemeine Güte der Modellanpassung und zwei Maße für die Güte der Modellkalibrierung berichtet. Die Kalibrierung gibt an, wie gut das durch das Modell vorhergesagte Risiko mit dem beobachteten Ereignishäufigkeiten übereinstimmt. Allerdings wird für keines der genannten Maße angegeben, welche Veränderungen der jeweils genannten Maßzahlen bedeutsam sind. Ein weiterer Ansatz, um der klinischen Relevanz der Verbesserung der Prädiktion durch einen zusätzlichen Prädiktor näher zu kommen, ist eine Reklassifizierung von klinisch relevanten Risikoeinteilungen durch die Hinzunahme des Prädiktors ins Modell durchzuführen und zu überprüfen, ob die neuen Risikokategorien für die Reklassifizierten das tatsächlich beobachtete Risiko besser vorhersagen.

Ergebnisse zur Existenz und Quantifizierung einer inkrementellen prädiktiven Wertigkeit von hs-CRP

Die Ergebnisse der sieben eingeschlossenen Primärstudien zeigen insgesamt gesehen zwar eine in der Richtung überwiegend konsistente, in der Stärke etwas unterschiedliche Assoziation zwischen der Höhe des hs-CRP-Wertes und dem Auftreten kardialer Ereignisse. Allerdings erreichte diese Assoziation bei den untersuchten hs-CRP-Konzentrationen in den Studien von St-Pierre 2005, van der Meer 2003 und Wilson 2005 keine statistische Signifikanz.

Der Anstieg der AUC durch das Hinzufügen von hs-CRP zu den Regressionsmodellen mit den etablierten Risikofaktoren war jedoch in den meisten Fällen eher geringfügig.

Bei sechs Studien (Cook 2006, Danesh 2004, Koenig 2004, Folsom 2006, St-Pierre 2005, van der Meer 2003) war in geringem Ausmaß ein AUC-Anstieg zu beobachten, der allerdings in drei Fällen (Folsom 2006, St-Pierre 2005, van der Meer 2003) keine statistische Signifikanz erreichte. In einem Fall (Wilson 2005) ergab sich für den Marker hs-CRP keinerlei zusätzliche Prädiktionskraft. Die Ergebnisse von Ridker 2002 konnten aufgrund eines primär anders ausgerichteten Analyseansatzes und der damit für diese Fragestellung nicht geeigneten Reihenfolge in der Modellbildung nicht für eine Aussage zur zusätzlichen Prädiktionskraft von hs-CRP herangezogen werden. Jedoch liegen für dieselbe Studienpopulation für einen längeren Follow-up Daten aus den Modellen von Cook 2006f vor.

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Detail, unterschieden nach Assoziationsmaßen und Maßen für die Modellgüte, beschrieben.

Risikoprädiktion von hs-CRP anhand von Assoziationsmaßen unter Berücksichtigung weiterer Risikomarker

Für den HTA-Bericht wurden zur Beurteilung der Risikoprädiktion von hs-CRP in den Studien einmal die Modelle ausgewählt, die sowohl den rohen Effektschätzer, als auch einen gegenüber möglichst allen etablierten Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Rauchstatus, Cholesterin-, Glukosestoffwechsel, Blutdruck) adjustierten Effektschätzer berichteten. Das rohe Effektmaß schätzt die Assoziation zwischen hs-CRP-Werten und kardialen Endpunkten ohne weitere Risikofaktoren im Modell. Falls ein roher Effektschätzer nicht berichtet wurde, wurde der am geringsten adjustierte Effektschätzer einbezogen, falls nur adjustierte Modelle verwendet wurden, die gegenüber mehr als den o. g. Risikofaktoren adjustierten, wurde das Modell verwendet, das einem solchen Modell am nächsten kam. Im Weiteren wird daher zumeist die Bezeichnung 'minimal' und 'maximal' adjustiertes Modell verwendet, die in Tabelle 33 in den Spalten 'Effektmaß OR, HR roh (95 %-KI oder p-Wert)' bzw. 'Effektmaß adjustiert OR, HR (95 %-KI oder p-Wert)' angegeben sind. Die Faktoren für die adjustiert wurde, finden sich in der Spalte „adjustiert für“ oder werden in bestimmten Fällen in der Legende zur Tabelle aufgeführt.

Sechs der acht Publikationen berichteten neben den maximal adjustierten Effektschätzern zusätzlich den rohen Effektschätzer (St-Pierre 2005) oder ein niedrig, zumindest für mindestens einen anderen Faktor, adjustiertes Effektmaß (Danesh 2004, Folsom 2006, Ridker 2002, van der Meer 2003, Wilson 2005). Die weiteren Faktoren beschränkten sich hier in der Regel auf Alter und Geschlecht. Cook 2006 und Koenig 2004 gaben keine Ergebnisse zu einem rohen oder minimal adjustierten Effekt an (vgl. Tabelle 33).

Die rohen Werte für die OR oder HR, die in der Regel das Stratum mit dem höchsten hs-CRP-Wert mit dem niedrigsten verglichen, lagen zwischen 1,2 und 4,5, (Tabelle 33 Spalte 2) die adjustierten Werte zwischen 0,7 und 2,47 (Tabelle 33 Spalte 3). Nur in zwei der acht Publikationen liegen die adjustierten Assoziationsmaße etwas oberhalb von 2 (Koenig 2004, Ridker 2002), in den anderen bewegen sich die Werte zwischen 0,7 und 1,4. Die absoluten Werte der Effektschätzer sind zwischen den Studien aufgrund der unterschiedlichen Kategorisierung der hs-CRP-Werte (siehe Tabelle 33 Spalte 2 und 3, sowie Legende), der teils unterschiedlichen klinischen Ereignisse als Zielgrößen für die Regressionsmodelle (kardialer Tod, (nicht)tödlicher MI, tödliche KHK, koronare Revaskularisation, plötzlicher Herztod, (nicht)tödlicher ischämischer) Apoplex, Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse, AP, Herzinsuffizienz, Claudicatio intermittens, kongestive Herzinsuffizienz) sowie der variierenden Anzahl und Art der in die Adjustierung einbezogenen Faktoren (Spalte 4, Tabelle 33) nicht direkt vergleichbar. Dabei zeichnete sich erwartungsgemäß der Trend ab, dass Studien, die die hs-CRP-Werte in mehr Quantile einteilten, gegenüber weniger Risikofaktoren adjustierten und mehr kardiale Ereignisse einbezogen (Ridker 2002) höhere Effektschätzer aufwiesen.

In allen Studien zeigte sich durchgängig eine Abschwächung des Assoziationsmaßes nach Adjustierung. Bei drei Studien (St-Pierre 2005, van der Meer 2003, Wilson 2005), erreichte keiner der maximal adjustierten Effektschätzer statistische Signifikanz und die geschätzte Risikoerhöhung war vergleichsweise gering. Van der Meer 2003 beschrieb eine Assoziation von 1,0 (OR; 95 %-KI: 0,5-1,9) für das dritte Quartil und von 1,2 für das vierte Quartil im Vergleich zum ersten (OR; 95 %-KI: 0,6-2,2) für den Endpunkt MI.

Die Studie von Ridker 2002 mit den Endpunkten ereignisfreies Überleben - Ereignisse waren: nicht-tödlicher MI bzw. ischämischer Apoplex, koronare Revaskularisationen und Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse - hatte mit sechs Jahren den kürzesten durchschnittlichen Follow-up und berücksichtigte die wenigsten traditionellen Risikofaktoren (vgl. Tabelle 33). Im minimal adjustierten Modell fanden sich hier die höchsten Assoziationen aller Studien (hs-CRP-Quintil 4: HR 3,2; 95 %-KI: 2,2-4,8; hs-CRP-Quintil 5: HR 4,5; 95 %-KI: 3,1-6,6), die sich allerdings im maximal adjustierten Modell deutlich abschwächten (hs-CRP-Quartil 4: HR 2,0; 95 %-KI: 1,3-3,0; hs-CRP-Quintil 5: HR 2,3; 95 %-KI: 1,6-3,4). Das Modell von Cook 2006 bezieht sich auf die gleiche Studienpopulation, jedoch nach einem Follow-up von zehn Jahren. Das adjustierte Modell enthält mehr traditionelle Risikofaktoren als Prädiktoren als das Modell von Ridker. Neben einer HR von 1,22 ($p < 0,001$) pro logarithmierte mg/l wurden auch HR für fünf hs-CRP-Kategorien angegeben, die jedoch nicht mit der Kategorisierung von Ridker übereinstimmen. Die oberste Kategorie bei Cook enthält höhere hs-CRP-Werte als bei Ridker 2002, die HR ist jedoch niedriger. Für die HR der kategorisierten Werte wurde kein Signifikanzmaß in Form von p-Werten oder Konfidenzintervallen angegeben (hs-CRP < 0,5 mg/l HR = 0,84; 0,5- < 1,0 mg/l HR = 1, 0 1-3 mg/l HR = 1,21; 3-< 10 mg/l HR = 1,45; ≥ 10 mg/l HR = 1,90) (vgl. Tabelle 33).

Zwei Studien (Danesh 2004, Wilson 2005) teilen die Besonderheit einer mit -20°C im Vergleich zu mindestens -70°C in den anderen Studien vergleichsweise hohen Lagerungstemperatur der Blutproben. Die eingebettete Fall-Kontrollstudie auf Basis der Reykjavik-Studie von Danesh 2004 weist dabei die zweithöchste Probandenzahl ($N = 6.428$) und den längsten Follow-up von durchschnittlich 17,5 (Fälle; SD: 8,7) bzw. 20,6 (Kontrollen; SD: 8,2) Jahren auf. Die vergleichsweise geringe Lagerungstemperatur von -20°C über einen derart langen Zeitraum könnte hinsichtlich der Stabilität der Blutproben und damit der Reliabilität der hs-CRP-Messung von Bedeutung sein. Verglichen wurden die Endpunkte von Probanden im untersten Drittel des hs-CRP-Wertebereichs mit denjenigen im obersten Drittel (< 1,0 mg/L vs. > 3 mg/L) und ein OR von 1,81 (95 %-KI: 1,58-2,07) berichtet. Nach Adjustierung schwächte sich der Effekt auf ein OR von 1,37 (95 %-KI: 1,17-1,59) ab. Diese Studie mit den kombinierten Endpunkten kardialer Tod und nichttödlicher MI, die als weitere Besonderheit eine zusätzliche Analyse unter Einschluss von symptomatischen Patienten durchführte, zeigte zwar hierfür eine Erhöhung des kardialen Risikos (OR: 1,92; 95 %-KI: 1,68-2,18) bei Probanden mit hs-CRP-Werten im höchsten vs. denjenigen im niedrigsten Drittel, jedoch verringerte sich auch dieser Effekt nach Adjustierung (OR: 1,45; 95 %-KI: 1,25-1,68) (vgl. Tabelle 33).

Die zweite Studie, eine auf der Basis der Framingham Heart Study durchgeführte Analyse von Wilson 2005, konnte nur für einen hs-CRP-Wert von > 3 mg/L in der höchsten vs. der niedrigsten der drei anhand fester Schwellenwerte gebildeter Kategorien im minimal adjustierten Modell eine statistisch signifikante Assoziation (HR: 1,68; 95 %-KI: 1,14-2,94) zum Auftreten von schwerer KHK zeigen. Dies schwächte sich im maximal adjustierten Modell jedoch auf ein HR von 1,22 (95 %-KI: 0,81-1,84) ab, das wie die Assoziationen der mittleren Kategorie mit CRP-Werten zwischen 1 und 3 mg/l (mittlere hs-CRP-Kategorie minimales Modell: HR 1,44; 95 %-KI: 0,93-2,23; mittlerer hs-CRP-Kategorie maximales Modell: HR 1,38; 95 %-KI: 0,88-2,15) statistisch nicht signifikant war (vgl. Tabelle 33). Die Zufallsstichprobe aus der MONICA/KORA-Studie von Koenig 2004 mit über 3.400 ausschließlich männlichen Probanden zeigte mehrere Besonderheiten: Koenig, der keine rohen oder minimal adjustierten Effektschätzer berichtete, untersuchte die Assoziation von hs-CRP in drei Kategorien mit festen Schwellenwerten adjustiert für die etablierten Risikofaktoren in Form des Framingham-Risikoscores. Der Framingham-Risikoscore wurde sowohl in drei (Modell B) als auch in fünf Kategorien (Modell C) in die jeweiligen Modelle gegeben. Dabei ergaben sich maximal adjustierte HR für den dreistufigen Framingham-Risikoscore von 1,54 (95 %-KI: 1,02-2,32) in der mittleren vs. der unteren Kategorie und von 2,47 (95 %-KI: 1,67-3,65) in der höchsten vs. der unteren Kategorie. Für den fünfstufigen Framingham-Risikoscore erreichte der Vergleich der mittleren hs-CRP-Kategorie mit der untersten mit einem HR von 1,44 (95 %-KI: 0,95-2,17) allerdings keine statistische Signifikanz. Die höchste CRP-Kategorie im Vergleich zur unteren zeigte dagegen eine Assoziation von hs-CRP mit den kombinierten Endpunkten tödlicher und nichttödlicher koronarer Ereignisse mit einem HR von 2,21 (95 %-KI: 1,49-3,27).

Quantifizierung der Verbesserung der Modellgüte anhand der AUC

Sieben der acht (Cook 2006, Danesh 2004, Folsom 2006, Koenig 2004, St-Pierre 2005, van der Meer 2003, Wilson 2005) eingeschlossenen Publikationen verglichen die Diskriminationsfähigkeit von Prädiktionsmodellen mit und ohne hs-CRP-Wert hierarchisch, d. h. die Modelle waren bis auf den Einschluss des hs-CRP-Werts als Prädiktor identisch in ihrer Zusammensetzung und erlaubten damit eine Aussage über die inkrementelle prädiktive Wertigkeit von hs-CRP-Werten. Eine Studie verglich die Diskriminationsfähigkeit von zwei nichthierarchischen Modellen (Ridker 2002).

Die AUC der Modelle, die auf traditionellen Risikofaktoren ohne hs-CRP basieren, betrug zwischen 0,64 und 0,813 (Tabelle 33, Spalte 5). Die korrespondierenden AUC-Werte der Modelle mit hs-CRP als weiteren Prädiktor (Tabelle 33, Spalte 6), lagen zwischen 0,65 und 0,815. Damit lagen die Differenzen der Modelle mit und ohne hs-CRP zwischen 0,00 und 0,027 mit einem Median von 0,003 (Tabelle 33 Spalte 7).

Einige Publikationen berechneten mehrere verschiedene Modelle zur Bestimmung der AUC:

Cook 2006 verwendeten neben der anhand der WHS-Population entwickelten Risikofunktion auch noch die Risikofunktion, die in den Leitlinien des dritten Berichts des National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel (ATP) III) (siehe Ref 2 in Cook 2006) empfohlen wird (ATP III-Modell). Die AUC ohne hs-CRP betrug im WHS-Modell 0,813, im ATP-Modell 0,812. Der Anstieg um 0,002 auf 0,815 bzw. 0,814 war in beiden Modellen gleich. Zudem wurden auch durch ein Bootstrap-Verfahren gegenüber Überanpassung (optimism) korrigierte Werte berichtet, die im WHS-Modell jeweils für das Modell mit hs-CRP und ohne hs-CRP um 0,002 niedrigere AUC-Werte, im ATP-Modell um 0,004 und 0,003 niedrigere AUC-Werte zur Folge hatte.

Koenig 2004 präsentierte zwei Modellvarianten, die sich nur durch eine unterschiedliche Kategorisierung in drei bzw. fünf Kategorien des Framingham-Risikoscores unterscheiden, der hier zur Adjustierung von hs-CRP gegenüber den traditionellen Risikofaktoren verwendet wurde. Das Modell mit drei Kategorien wies ohne hs-CRP eine AUC von 0,713, mit CRP von 0,740 auf. Die Differenz betrug 0,027. Beim Modell mit fünf Kategorien betrug der Anstieg der AUC nur 0,015 bei AUC-Werten ohne hs-CRP von 0,735 und 0,750. Die Differenzen zwischen den Modellvarianten ohne hs-CRP betrugen 0,022 bzw. mit hs-CRP 0,010.

Auch van der Meer 2003 berichtete neben den AUC bzw. deren Differenz des eigenen Modells (Risikofunktion 1), die Werte für ein Modell mit der Framingham-Risikofunktion (Risikofunktion 2), die zusätzlich zum Modell von van der Meer 2003 noch als weiteren Prädiktor das Vorhandensein einer Hypertrophie des linken Ventrikels im EKG berücksichtigte. Der Anstieg der AUC bei Hinzunahme von hs-CRP bei Risikofunktion 1 betrug 0,004, bei Risikofunktion 2 nur 0,002. Der Unterschied der AUC zwischen den beiden Modellen war mit 0,027 bzw. 0,029 deutlich größer. Der Anstieg der AUC durch Hinzunahme von hs-CRP war jedoch in keinem der Modelle statistisch signifikant (siehe unten).

Es zeigt sich, dass die Veränderungen am Modell wie unterschiedliche Kategorisierung wie bei Koenig 2004 oder andere Anpassung der Funktionsform auch bei identischen Prädiktoren beim WHS-Modell und beim ATP-Modell Veränderungen der AUC in der gleichen Größenordnung bewirken können wie die Hinzunahme von hs-CRP.

Von den sieben Publikationen, die hierarchisch aufgebaute Modelle enthielten, machten vier Studien Angaben darüber, ob der hs-CRP-Wert als zusätzlicher Prädiktor einen statistisch signifikanten zusätzlichen Einfluss auf die Diskriminationsfähigkeit des Prädiktionsmodells hatte (Folsom 2006, Koenig 2004, St-Pierre 2005, van der Meer 2003). Für die drei übrigen Publikationen (Cook 2006, Danesh 2004, Wilson 2005) lassen sich jedoch anhand der Angaben zur statistischen Signifikanz des hs-CRP-Wertes im gegenüber den traditionellen Risikofaktoren adjustierten Modell für die Assoziationsmaße Aussagen zur statistischen Signifikanz des zusätzlichen Beitrags von hs-CRP zur AUC treffen, da diese Modelle hier identisch mit denen waren, die für die Berechnung der AUC verwendet wurden. Keine statistische Signifikanz erreichte die Differenz der AUC-Werte bei St-Pierre 2005 Differenz 0,001 mit $p = 0,5$, van der Meer 2003 (Differenzen: 0,004 $p = 0,28$ für Risikofunktion 1 und 0,002 $p = 0,55$ für Risikofunktion 2) und bei Wilson 2005 mit einer gerundeten Differenz von 0,00 und einer in keiner der Kategorien des hs-CRP-Wertes statistisch signifikanten Assoziation im adjustierten Modell (Tabelle 33 Spalte 2). Bei den vier anderen Publikationen mit hierarchischen Modellen ist hingegen die Differenz der AUC als statistisch signifikant einzustufen. Koenig 2004 berichtet p-Werte von 0,0077 und 0,0163 für die AUC-Differenzen im Prädiktionsmodell, in dem der Framingham-Risikoscores in drei Kategorien bzw. in dem er in fünf Kategorien enthalten war. Bei Cook 2006 und Danesh 2004 fehlen zwar Angaben zur statistischen Signifikanz der AUC-Differenz, jedoch kann aus dem statistisch signifikanten OR bzw. HR für hs-CRP im adjustierten Modell (Tabelle 33 Spalte 3) wie oben dargelegt, auf die statistische Signifikanz der Differenz der AUC geschlossen werden. Dies gilt auch für die Studie von Folsom 2006 (Tabelle 33, Spalte 7). Folsom 2006 verwendete jedoch zusätzlich für diesen Zweck ein nicht im Detail spezifiziertes Bootstrappingverfahren, das einen p-Wert $> 0,05$ ergab. Die beiden Testergebnisse sind somit nicht konsistent.

Ridker 2002 verglich zwei nichthierarchische Prädiktionsmodelle: ein Prädiktionsmodell, das hs-CRP als univariaten Prädiktor enthielt und zu dem zuerst Alter und dann mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren gleichzeitig ins Modell gegeben wurden, mit einem Prädiktionsmodell mit LDL-Cholesterin bei dem analog vorgegangen wurde. Die AUC des unadjustierten hs-CRP-Modells betrug 0,64, die des unadjustierten LDL-Cholesterin-Modells 0,60. Bei Hinzunahme des Alters als Prädiktor stieg die AUC im hs-CRP-Modell auf 0,74, im LDL-Cholesterin-Modell auf 0,73, bei Hinzunahme mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren (siehe Tabelle 33) stieg die AUC in beiden Modellen auf 0,81. Jeder Modellbildungsschritt in beiden Modellen wies eine statistisch signifikante Zunahme der Prädiktion mit p-Werten von jeweils $< 0,001$ auf (nicht in Tabelle 33 gezeigt). Trotz der gleich großen AUC beider Modelle schließt Ridker (2002) aufgrund der Chi-Quadrat-Statistik des Likelihood-Ratio-Tests, die mit 716,4 im hs-CRP-Modell höher ist, als mit 706,0 im LDL-Cholesterin-Modell bei jeweils 16 Freiheitsgraden, dass das hs-CRP-Prädiktionsmodell eine bessere Diskrimination aufweist. Außerdem war der Beitrag von hs-CRP, wenn zusätzlich als Variable ins LDL-Cholesterin-Modell gegeben mit einer Chi-Quadrat-Statistik von 25,4, $p < 0,001$ gegenüber 15,0, $p = 0,005$ bei vier Freiheitsgraden höher, als wenn umgekehrt LDL-Cholesterin zusätzlich ins CRP-Modell gegeben wurde. Allerdings wurde hier nicht der Zuwachs der AUC berichtet. Die Autoren kommen zum Schluss, dass der hs-CRP-Wert ein stärkerer Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse sei als LDL-Cholesterin und dass er zusätzliche prognostische Information über den Framingham-Risikoscore hinaus liefere. Wobei hier anzumerken ist, dass die in der Publikation berichtete und in Tabellen dargestellte Reihenfolge der

Modellbildung primär geeignet war, die Frage zu beantworten, ob der Framingham-Risikoscore gegenüber hs-CRP bzw. LDL-Cholesterin zusätzliche prädiktive Wertigkeit besitzt.

Insgesamt gesehen war festzustellen, dass trotz unterschiedlicher Kategorisierung, unterschiedlicher Zielgrößen und verschiedener Patientencharakteristika der Zuwachs der AUC nur sehr gering war (vgl. im Detail Tabelle 33). Einzelne Studien wiesen Besonderheiten wie die Berechnung mehrerer Modelle für verschiedene Risikofunktionen oder eine unterschiedliche Kategorisierung (Cook 2006, Koenig 2004, van der Meer 2003), die Verwendung logarithmierter hs-CRP-Werte (Folsom 2006, Cook 2006) oder den Einschluss von symptomatischen Patienten (Danesh 2004) auf. Berechnet man den prozentualen Anstieg der AUC-Werte des Prädiktionsmodells mit und ohne hs-CRP, so ergibt sich maximal ein Anstieg von ca. 2 bis 3,8 % der AUC durch das Hinzufügen von hs-CRP als Prädiktorvariable bei Koenig 2004, bei Danesh 2004 und Folsom 2006 von ca. 1,6 und 1,7 %. Bei den übrigen hierarchischen Modellen (Cook 2006, St-Pierre 2005, van der Meer 2003) liegt der Anstieg, abgesehen von Wilson 2005, wo bei Rundung auf zwei Nachkommastellen keinerlei Unterschied zwischen den AUC erkennbar ist, zwischen 0,14 und 0,52 %. Abgesehen von Cook 2006 und Koenig 2004 kommen die übrigen Autoren mit hierarchischen Prädiktionsmodellen (Danesh 2004, Folsom 2006, St-Pierre 2005, van der Meer 2003, Wilson 2005) zu dem Schluss, dass der hs-CRP-Wert keine zusätzliche prädiktive Wertigkeit im Vergleich zu Prädiktionsmodellen mit den traditionellen Risikofaktoren allein besitzt bzw. dass es sich um einen relativ moderaten Prädiktor mit nur marginalem zusätzlichem prädiktivem Wert handelt.

Tabelle 33: Effektmaße und Area under the Curve (AUC) in Risikoprädiktionsmodellen mit und ohne CRP

Erstautor/Jahr	Effektmaß roh OR, HR (95 %-KI oder p-Wert)	Effektmaß adjustiert OR,HR (95 %-KI oder p-Wert)	Adjustiert für	Diskrimination AUC-Modell ohne CRP	Diskrimination AUC-Modell mit CRP	Differenz der AU-Werte/Quotient AUC mit CRP AUC ohne CRP
Cook 2006	Nicht berichtet	HR ; p-Wert ln (CRP) 1,22 p < 0,001 K1: 0,84 K2: Referenz K3: 1,21 K4: 1,45 K5: 1,90	A, sBD, BD-Med, R, HDL, Chol	AUC WHS-Modell 0,813 0,811 bootstrap ATP III-Modell 0,812 0,809 bootstrap	AUC WHS-Modell 0,815 0,813 bootstrap ATP III-Modell 0,814 0,810 bootstrap	+ 0,002/1,0025 + 0,002/1,0025 + 0,002/1,0025 + 0,001/1,0012
Ridker 2002	HR (95 %-KI) P< 0,001 CRP Q1: 1,0 CRP Q2: 1,8 (1,1-2,7) CRP Q3: 2,3 (1,5-3,4) CRP Q4: 3,2 (2,2-4,8) CRP Q5: 4,5 (3,1-6,6)	HR (95 %-KI) P < 0,001 CRP Q1: 1,0 CRP Q2: 1,4 (0,9-2,2) CRP Q3: 1,6 (1,1-2,4) CRP Q4: 2,0 (1,3-3,0) CRP Q5: 2,3 (1,6-3,4)	A, R, DM, BD, HET	Siehe Text	Siehe Text	Siehe Text
Danesh 2004	OR (95 %-KI) 1,81 (1,58-2,07) Unter Einschluss von symptomatischen Patienten: 1,92 (1,68-2,18)	OR (95 %-KI) 1,37 (1,17-1,59) Unter Einschluss von symptomatischen Patienten: 1,45 (1,25-1,68)	A, G, RK, R, sBD Chol, Tri, BMI, EMV, DM, SES	Nur für Modell unter Einschluss symptomatischer Patienten AUC (95 %-KI) 0,64 (0,63-0,65)	Nur für Modell unter Einschluss symptomatischer Patienten AUC (95 %-KI) 0,65 (0,64-0,67)	+ 0,01/1,0156

Fortsetzung Tabelle 33: Effektmaße und Area under the Curve (AUC) in Risikoprädiktionsmodellen mit und ohne CRP

Erstautor/Jahr	Effektmaß roh OR, HR (95 %-KI oder p-Wert)	Effektmaß adjustiert OR,HR (95 %-KI oder p-Wert)	Adjustiert für	Diskrimination AUC-Modell ohne CRP	Diskrimination AUC-Modell mit CRP	Differenz der AU-Werte/Quotient AUC mit CRP AUC ohne CRP
Folsom 2006	HR; p-Wert CRP: 1,20, p < 0,01 Log-CRP: 1,28; p < 0,01	HR; p-Wert CRP: 1,17; p = 0,01 Log-CRP: 1,19; p < 0,01	A, RS, G, Chol, HDL-C, sBD, BD-Med, R, DM	 Nur für Modell mit log-CRP AUC 0,767	 Nur für Modell mit log-CRP AUC 0,770	 + 0,003/1,0172 p > 0,05 (Bootstrapping)
Koenig 2004	Nicht berichtet	HR (95 %-KI) Modell B: CRP K1: Referenz CRP K2: 1,54 (1,02-2,32) CRP K3: 2,47 (1,67-3,65) p < 0,0001	FRS in drei Kategorien eingeteilt (A, BMI, R, BHD, Bild, AK, kAK, DM)	AUC 0,713	AUC 0,740	+ 0,027/1,0379 p = 0,0077
	Nicht berichtet	HR (95 %-KI) Modell C: CRP K1: Referenz CRP K2: 1,44 (0,95-2,17) CRP K3: 2,21 (1,49-3,27) p = 0,0002	FRS in fünf Kategorien eingeteilt (A, BMI, R, BHD, Bild, AK, kAK, DM)	AUC 0,735	AUC 0,750	+ 0,015/1,020 p = 0,0163

Fortsetzung Tabelle 33: Effektmaße und Area under the Curve (AUC) in Risikoprädiktionsmodellen mit und ohne CRP

Erstautor/Jahr	Effektmaß roh OR, HR (95 %-KI oder p-Wert)	Effektmaß adjustiert OR,HR (95 %-KI oder p-Wert)	Adjustiert für	Diskrimination AUC-Modell ohne CRP	Diskrimination AUC-Modell mit CRP	Differenz der AU-Werte/Quotient AUC mit CRP AUC ohne CRP
St-Pierre 2005	HR (95-KI); p-Wert 1,78 (1,22-2,60); p = 0,003	HR (95-KI); p-Wert 0,70 (0,43-1,13); p = 0,14	A, BMI, sBD, DM, R, Med, LDL-C, HDL-C, log-transformierte Tri, nur für RR zusätzlich: IL-6, Fib	AUC 0,705	AUC 0,706	+ 0,001/1,0014 p = 0,5
van der Meer 2003	OR (95 %-KI)); p-Wert (Trend): 0,01 Modell 1: CRP Q1: 1,0 CRP Q2: 1,2 (0,7-2,1) CRP Q3: 1,5 (0,9-2,7) CRP Q4: 2,0 (1,1-3,4)	OR (95 %-KI); p-Wert (Trend): 0,50 Modell 3 CRP Q1: 1,0 CRP Q2: 0,9 (0,5-1,7) CRP Q3: 1,0 (0,5-1,9) CRP Q4: 1,2 (0,6-2,2)	Für Modell 1: A, G, Für Modell 3: A, G, R, BMI, BHD, DM, MI-Fam, Chol, HDL-C	AUC (SE) Risikofunktion 1: 0,773 (0,021) Risikofunktion 2: 0,746 (0,021)	AUC (SE) Risikofunktion 1: 0,777 (0,021) Risikofunktion 2: 0,748 (0,021)	Für Funktion 1: + 0,004/1,0052 p = 0,28 Für Funktion 2: + 0,002/1,0027 p = 0,55

Fortsetzung Tabelle 33: Effektmaße und Area under the Curve (AUC) in Risikoprädiktionsmodellen mit und ohne CRP

Wilson 2005	HR (95 %-KI) Für schwere KHK: CRP K2: 1,44 (0,93-2,23) CRP K3: 1,68 (1,14- 2,94)	HR (95 %-KI) Für schwere KHK: CRP K2: 1,38 (0,88-2,15) CRP K3: 1,22 (0,81- 1,84)	A, G, sBD, Chol/HDL- C-Ratio, DM, R (Zigaretten), BD-Med	AUC (95 %-KI) Für schwere KHK: 0,80 (0,77-0,83)	AUC (95 %-KI) Für schwere KHK: 0,80 (0,77-0,83)	0,00 /1,00
-------------	---	---	--	---	---	------------

A = Alter (= Risikofaktor). AK = Aktivität. Alk = Alkoholkonsum (= Risikofaktor). ATP = Adult treatment panel. AU = Arbeitsunfähigkeit. AUC = Area under the curve entspricht der C-Statistik. BD = Blutdruck (= Risikofaktor). BD-MED = Blutdrucksenkende Medikamente (= Risikofaktor). Bild = Bildung (= Risikofaktor). BMI = Body Mass Index. Chol = Cholesterin (= Risikofaktor). CRP = C-reaktives Protein. DM = Diabetes mellitus (= Risikofaktor). EMV = Einminutenvolumen (= Risikofaktor). Fib = Fibrinogen (= Risikofaktor). FRS = Framingham-Risikoscore. G = Geschlecht (= Risikofaktor). HBD = Bluthochdruck (= Risikofaktor). HDL-C = High density lipoprotein. HR = Hazard ratio. HDL-C = High density lipoprotein-cholesterol. HET = Hormonersatztherapie. Hs-CRP = Hochsensitives C-reaktives Protein. IL-6 = Interleukin-6 (= Risikofaktor). kAkt= Körperliche Aktivität (= Risikofaktor). KHK = Koronare Herzkrankheit. LDL-C = Low density lipoprotein-cholesterol. Med = Medikamenteneinnahme zu Studienbeginn (= Risikofaktor). MI-Fam = Familiärer Myokardinfarkt (= Risikofaktor). OR = Odds ratio. 95-KI = 95 %-Konfidenzintervall. R = Rauchen (= Risikofaktor). RK = Rekrutierungsjahr (= Risikofaktor). RR = Blutdruck nach Riva Rocci. Rasse. RS = Rasse (= Risikofaktor). sBD = Systolischer Blutdruck (= Risikofaktor). SD = Standardabweichung. SE = Standardfehler. SES = Sozioökonomischer Status (= Risikofaktor). Tri = Trigzyeride (= Risikofaktor). WHS = Women's Health Study.

Anmerkungen: Wenn nicht anders angegeben, wurde für „Effektmaß roh“ das minimal adjustierte Modell und für „Effektmaß adjustiert“ das Modell verwendet, das möglichst alle traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, aber außer hs-CRP keine zusätzlichen Biomarker enthielt. Wenn im Folgenden nicht anders angegeben, wurden für alle Studien zur Berechnung der AUC dieselben Risikofaktoren eingeschlossen wie unter „adjustiert für“ zur Berechnung der Effektschätzer. In den Publikationen von Folsom, Ridker und Wilson wurde das Assoziationsmaß als relatives Risiko bezeichnet, da die Berechnungen aus Cox-Modellen stammen, handelt es sich um HR, der inneren Konsistenz halber werden diese in der Tabelle als HR bezeichnet.

Anmerkungen pro Studie:

Cook: CRP-Wert logarithmiert ln(CRP) in mg/l. Bei AUC wurde zusätzlich eine Korrektur für zu optimistische Schätzungen mittels der Bootstrap-Methode durchgeführt, p-Werte für die Differenz der AUC wurden nicht angegeben. Des Weiteren wurden kategorisierte hs-CRP-Werte verwendet K1: < 0,5 mg/l, K2: 0,5-1 mg/l, K3: 1-3 mg/l K4: 3-10 mg/l, K5: > 10 mg/l.

Danesh: Schwellenwerte für CRP: 2,0 mg/l und 0,78 mg/l; maximal adjustiertes Modell: das vierte von fünf ansteigend adjustierten; minimal adjustiertes Modell: Alter, Geschlecht, Rekrutierungsjahr.

Folsom: Keine Schwellenwerte für hs-CRP angegeben; hs-CRP kontinuierlich verwendet, als Bezugseinheit wird 1-SD angegeben.

Koenig: CRP in Kategorien: K1: < 1,0 mg/l (Referenzwert), K2: 1,0-3,0 mg/l; K3: > 3,0 mg/l; FRS-3 Kategorien in %: K1:< 6 (als Referenz); K2: 6-19; K3: ≥ 20; FRS-5 Kategorien in %: K1: < 6, K2: 6-10, K3: 11-14, K4: 15-19, K5: ≥ 20.

Ridker: CRP in Quintilen: Q1: ≤ 0,49 mg/l, Q2: > 0,49-1,08 mg/l, Q3: > 1,08-2,09 mg/l, Q4: > 2,09-4,19 mg/l, Q5: > 4,19 mg/l; das minimal adjustierte Modell ist nur für Behandlungsarm adjustiert.

St-Pierre: CRP für Effektmaßberechnungen in Quartilen: Q1: < 0,84 mg/L, Q2: 0,84-1,76 mg/L, Q3: 1,76-3,80 mg/L, Q4: ≥ 3,80 mg/L; Berechnungen der Effektschätzer durch Vergleich des 1. vs. des 4. Quartils; Resultate laut Autoren ähnlich für Schwellenwerte von 1,0 mg/L und 3,0 mg/L (aber nicht berichtet); Adjustierung des Maximalmodells zusätzlich für IL-6 und Fib, jedoch nicht im Modell zur Berechnung der AUC; CRP für AUC-Berechnung unter Verwendung des Medians: 1,76 mg/L.

van der Meer: CRP in Quartilen: Q1: < 0,82 mg/l, Q2: 0,82-1,68 mg/l, Q3: 1,68-3,02 mg/l, Q4: > 3,02 mg/l; Risikofunktion 1 beinhaltet folgende routinemäßig erfasste Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, BMI, Bluthochdruck, DM, Familiäre Vorbelastung für einen MI, Gesamtcholesterin, HDL-C; Risikofunktion 2 beinhaltet die FRS-Faktoren: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, sBD, DM, Gesamtcholesterin, HDL-C, linksventrikuläre Hypertrophie (EKG); für die Berechnung der AUC gingen die Faktoren der Risikofunktion 2 ein.

Wilson: CRP in Kategorien: K1: < 1,0 mg/l, K2: 1,0-3,0 mg/l, K3: > 3,0 mg/l; das minimal adjustierte Modell ist alters- und geschlechtsadjustiert angegeben.

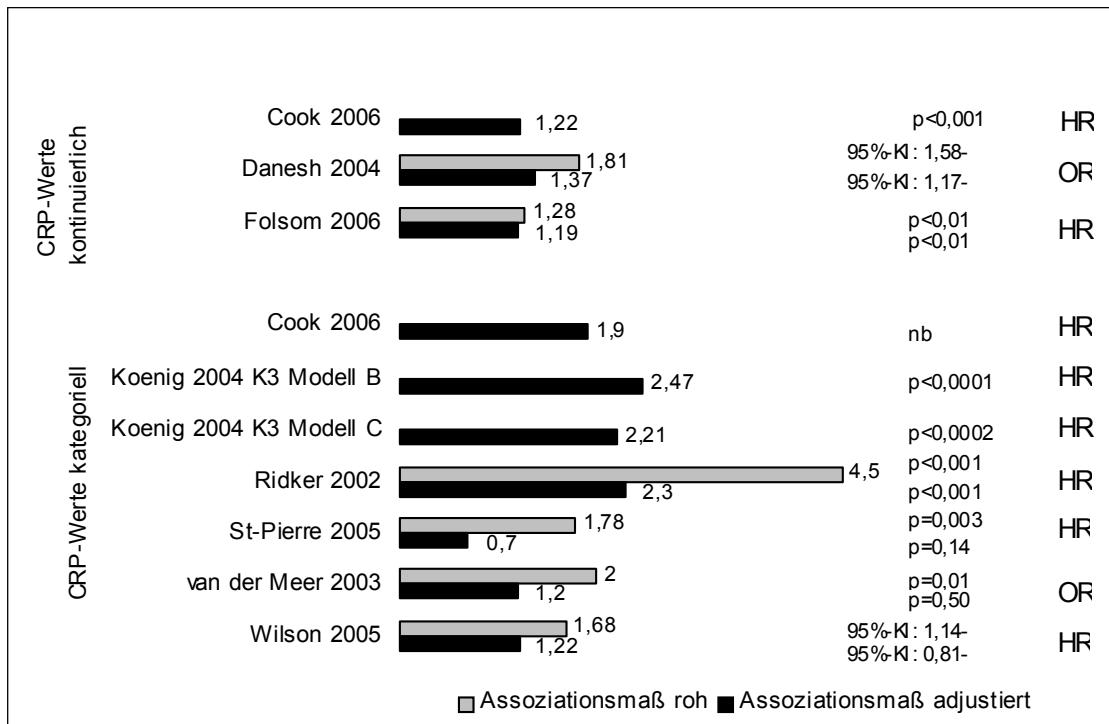


Abbildung 5: Assoziationsmaße für hs-CRP roh und adjustiert

CRP = C-reaktives Protein. HR = Hazard ratio. KI = Konfidenzintervall. OR = Odds ratio.

Anmerkung: Unterschieden werden Studien und - sofern unterschiedlich - Modelle innerhalb von Studien, in denen CRP kontinuierlich und kategorisiert verwendet wurde. Studienspezifisch kann daher innerhalb einer einzigen Studie mehr als ein Assoziationsmaß abgebildet sein.

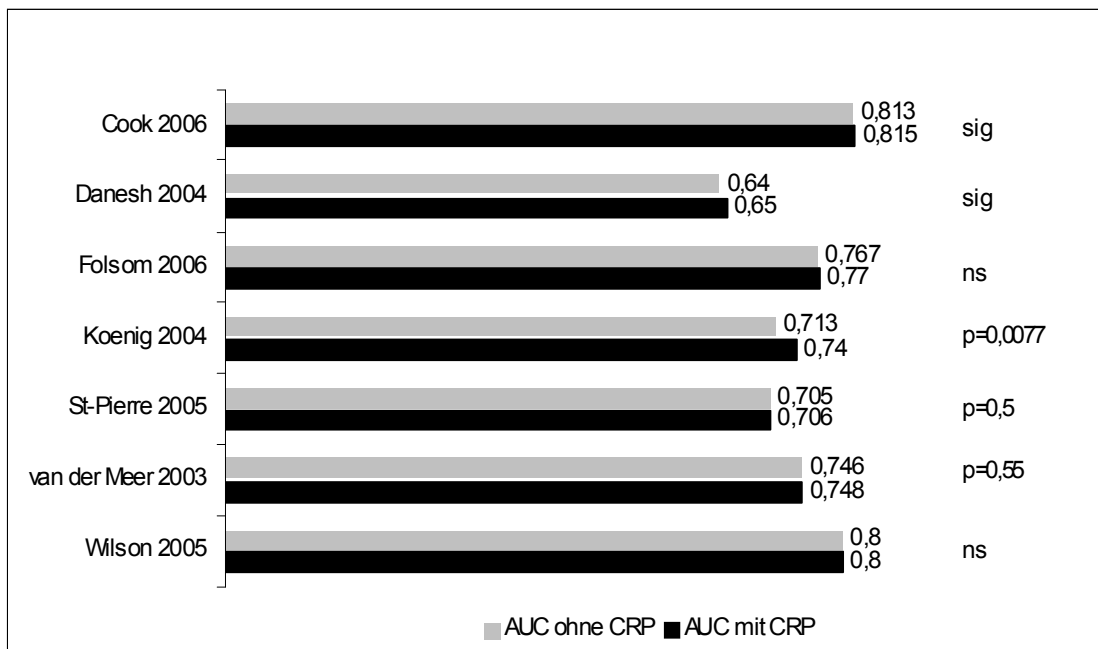


Abbildung 6: Area under the curve (AUC) in den Modellen mit und ohne hs-CRP

AUC = Area under the curve. Hs-CRP = Hochsensitives C-reaktives Protein. ns = nicht signifikant. sig = signifikant.

Quantifizierung der Verbesserung der Modellgüte anhand weiterer Gütemaße und anhand von Reklassifizierung

Cook 2006 kommt zu dem Schluss, dass die AUC als alleiniges Maß zur Modellentwicklung, um Prädiktoren für Modelle zur Risikoprädiktion zu identifizieren unzureichend sei. Es werden hier eine Reihe weiterer Gütemaße präsentiert, von denen einige auch bei Koenig zusätzlich beschrieben wurden. In Tabelle 34 sind die bei Cook 2006 und zum Teil auch bei Koenig 2004 verwendeten Gütemaße beschrieben. Die Beschreibung wurde dem Appendix der Publikation von Cook 2006 entnommen.

Weitere Gütemaße

Tabelle 34: Beschreibung weiterer Gütemaße für die Modellanpassung nach Cook (2006)

Bezeichnung des Maßes	Beschreibung
Likelihood-Ratio Chi-Quadrat	Liefert einen globalen Test der Modellanpassung. Es ist eine Funktion der Freiheitsgrade im Modell. Der Differenz der Chi-Quadrat-Werte liefert einen Signifikanztest der Modellverbesserung mit einem zusätzlichen Prädiktor
Bayes Informationskriterium	Ist eine Funktion der log likelihood, fügt jedoch einen Malus („penalty“) für zusätzliche Variablen im Vergleich zur Stichprobengröße hinzu. Es wird nicht durch die Anzahl der Prädiktoren beeinflusst, so dass Modelle direkt verglichen werden können. Niedrigere Werte geben eine bessere Modellanpassung an.
Bayes Informationskriterium-Gewicht	Liefert eine Schätzung der Posterior-Wahrscheinlichkeit für jedes Modell bei einem gegebenen Satz an betrachteten Kandidatenmodellen. Höhere Werte bedeuten dass eine höhere Wahrscheinlichkeit besteht, dass das Modell korrekt ist.
Akaike Informationskriterium	Ist eine Funktion der log likelihood, die einen Malus von 2 pro hinzugefügter Variable addiert. Dieser Malus ist geringer als im Bayes Informationskriterium. Niedrigere Werte sind besser.
Gewichte des Akaike Informationskriterium	Gibt die relative Likelihood eines Modells bei gegebenen Daten und einer gegebenen Modellfamilie an
Nagelkerkes verallgemeinertes Modell R^2	Ist ein Maß für den Anteil der $-2 \log$ likelihood, die durch die Prädiktoren erklärt werden, analog zum Anteil der erklärten Varianz in einem linearen Modell. Sie ist adjustiert auf einen Bereich zwischen 0 und 1. Höhere Werte bedeuten bessere Modellanpassung.
D-Statistik von Royston und Sauerbrei	Misst die Trennung der Überlebenskurven über die Ausprägungen der Prädiktorvariablen analog zum Abstand zwischen Kaplan-Meier-Kurven. Höhere Werte bedeuten bessere Modellanpassung.
Brier-Score	Berechnet die Summe der quadrierten Differenzen zwischen den beobachteten Ereignissen und der durch das Modell berechneten Wahrscheinlichkeit. Niedrigere Werte zeigen, dass die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten besser mit den beobachteten Ereignissen übereinstimmen.
Hosmer-Lemeshow-Kalibrations-Statistik p-Wert	Klassifiziert vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten in Kategorien und vergleicht die mittlere vorhergesagte Wahrscheinlichkeit mit dem beobachteten Risiko in jeder Kategorie. Ein p-Wert mit signifikanter Differenz weist auf eine fehlende Anpassung hin.
Hosmer-Lemeshow-Kalibrations-Statistik p-Wert, Risikoprozente	Diese Kalibrationsstatistik vergleicht ebenfalls vorhergesagte Werte mit beobachteten, verwendet jedoch Risikoprozente, die dann kategorisiert werden.

Cook 2006 berichtete die Werte dieser Gütemaße für das WHS-Modell und das ATP III-Modell (nicht gezeigt) jeweils mit und ohne hs-CRP als Prädiktor. Für einige der Maße wurde zusätzlich eine adjustierte Version gegen Überanpassung präsentiert, die durch Bootstrap-Verfahren berechnet wurden (Tabelle 35). Ein Kreuz gibt jeweils an, welches Modell besser angepasst war. Das war in zwölf von 13 Fällen jeweils das Modell mit hs-CRP. Auch Koenig 2004 gab Werte für das Akaike Informationskriterium (AIC) an. Im Modell, in dem der Framingham-Score in drei Kategorien enthalten war, betrug das AIC 2.816 ohne hs-CRP und 2.797 ohne hs-CRP, die entsprechenden Werte für das Modell mit Framingham-Score in fünf Kategorien waren 2.789 und 2.776.

Beides gibt einen Hinweis auf eine Modellverbesserung mit hs-CRP. Allerdings besteht hier das gleiche Problem bei der Interpretation wie bei der AUC: Unklar bleibt, was das Ausmaß der Veränderung des jeweiligen Gütemaßes durch die Hinzunahme von hs-CRP als Prädiktor im Hinblick auf die klinische Relevanz aussagen kann.

Tabelle 35: Weitere Gütemaße in Risikoprädiktionsmodellen mit und ohne hs-CRP

Cook 2006		
Gütemaße	WHS-Modell ohne CRP	WHS-Modell mit CRP
LR (Freiheitsgrade)	541,44 (7)	556,75 (8)†
BIC	6969,0	6960,29†
BIC-Gewicht	0,0082	0,874†
AIC	6941,84	6928,53†
AIC-Gewicht	0,0007	0,506†
R ² , %	9,03	9,28†
R ² , % adjustiert	8,92	9,05†
D-Statistik	1,922	1,948†
D-Statistik adjustiert	1,893	1,914†
Brier-Score	0,01965	0,01960†
HL-Statistik, p-Wert, Dezilen	0,59†	0,19
HL-Statistik Risikoprozente, p-Wert	0,23	0,0039†

AIC = Akaike Informationskriterium. AIC-Gewicht = Akaike Informationskriterium-Gewicht. BIC = Bayes Informationskriterium. BIC-Gewicht = Bayes Informationskriterium-Gewicht. CRP = C-reaktives Protein. D-Statistik = D-Statistik von Royston und Sauerbrei. HL-Statistik Risikoprozente = Hosmer-Lemeshow-Kalibrations-Statistik, Risikoprozente. LR = Likelihood-Ratio Chi-Quadrat. R² = Nagelkerkes verallgemeinertes Modell R². WHS = Women's Heart Study.

Neben dem direkten Vergleich verschiedener Gütemaße zwischen den Modellen mit und ohne hs-CRP, wird auch die Veränderung der Likelihood-Ratio-Chi-Quadrat-Statistik und der AUC beim Hinzufügen der einzelnen bekannten Risikofaktoren in einem Modell beschrieben. In Tabelle 36 ist in Spalte 2 jeweils die Verbesserung der Likelihood-Ratio-Chi-Quadrat-Statistik durch hinzufügen der jeweiligen Prädiktorvariablen zum Ausgangsmodell angegeben. Die Prädiktoren sind in der Reihenfolge der Höhe des Beitrags zur Modellgüte gemessen an der Likelihood-Ratio-Chi-Quadrat-Statistik geordnet. Wenn im Ausgangsmodell nur Alter als Prädiktor enthalten ist, ist mit dem Hinzufügen von hs-CRP nach dem systolischen Blutdruck der zweithöchste Zuwachs der Güte der Modellanpassung zu verzeichnen, beim Ausgangsmodell mit Alter, systolischem Blutdruck und Rauchen sogar der größte. Misst man den Zuwachs der Modellgüte an der AUC, sähe die Reihenfolge etwas anders aus. Im Ausgangsmodell mit Alter läge hs-CRP nach dem systolischen Blutdruck und HDL an dritter Stelle, im Ausgangsmodell mit Alter, Blutdruck und Rauchen an zweiter Stelle nach HDL. Dieser Vergleich zeigt, dass anerkannte kardiovaskuläre Risikoprädiktoren wie die Blutfettwerte auch keinen größeren Zuwachs bei der Güte der Modellanpassung erzielen wie hs-CRP.

Tabelle 36: Der individuelle Beitrag der traditionellen Risikofaktoren und von hs-CRP zum gesamten kardiovaskulären Risiko geschätzt durch ein Cox-Modell nach Cook 2006

Prädiktor	LR Prädiktor	Güte Anpassung Gesamtmodell	
		LR-Modell	AUC
Modell nur mit Alter		267,05	0,731
+ Systolischer Blutdruck	100,60	367,66	0,768
+ Ln(CRP)	86,72	353,77	0,763
+ Rauchen	75,04	342,10	0,757
+ Ln(HDL)	70,19	337,24	0,765
+ Ln(Gesamtcholesterin)	36,72	303,78	0,747
+ LDL	31,13	298,18	0,746
Modell mit Alter, Blutdruck, Rauchen		444,59	0,791
+ Ln(CRP)	44,05	488,64	0,800
+ Ln(HDL)	41,89	486,48	0,801
+ Ln (Gesamtcholesterin)	26,28	470,87	0,796
+ LDL	22,94	467,53	0,796

AUC = Area under the curve. HDL = High density lipoprotein. Hs-CRP = Hochsensitives C-reaktives Protein. LDL = Low density lipoprotein. LR = Freiheitsgrad.

Reklassifizierung

Um die klinische Relevanz der Verbesserung der Modellgüte durch Aufnahme von hs-CRP als Prädiktor besser einschätzen zu können, wurden in der Publikation von Cook 2006 sowohl die durch die Modelle ohne und mit hs-CRP errechneten 10-Jahres-Risiken als auch die beobachteten 10-Jahres-Risiken in Risikoklassen aus Präventionsleitlinien (ATP III-Leitlinien) eingeteilt, anhand derer die Entscheidung zur Veranlassung medikamentöser Therapien getroffen werden. Es wurde berechnet, wie viele Teilnehmer durch das WHS-Modell mit hs-CRP (Tabelle 36 Spalten 2 bis 6) gegenüber dem WHS-Modell ohne hs-CRP in andere Risikoklassen eingeteilt wurden und wie hoch das beobachtete Risiko in den möglichen Kombinationen der jeweiligen Klassen beider Modelle jeweils war (Tabelle 37). Hierbei zeigte sich, dass in der niedrigsten Risikogruppe (0- bis 5-prozentiges 10-Jahres-Risiko), in der sich ca. 88 % aller Studienteilnehmer befanden, nur 2,1 % durch die Zusatzinformation der hs-CRP-Werte in eine andere Risikogruppe eingeteilt wurden. Von den restlichen 12 % der Probanden, die sich auf die drei höheren Risikogruppen (5 bis 10 %, 10 bis 20 % und > 20-prozentiges 10-Jahres-Risiko) verteilten wurden jedoch jeweils 21,3 % (11,9 % niedriger, 9,5 % höher), 18,7 % (13,7 % niedriger, 5 % höher) und 14,4 % (niedriger) in andere Risikoklassen eingeteilt. Das beobachtete Risiko der durch das Modell mit hs-CRP reklassifizierten Frauen entsprach den durch dieses Modell vorhergesagten Risikokategorien zum Großteil besser als die durch das Modell ohne hs-CRP zugeteilte Risikoklassen: So wurde z. B. für Frauen, die aus der 10 bis 20 %-Kategorie des Modells ohne hs-CRP durch das Modell mit hs-CRP in die 5 bis 10 %-Kategorie herabgestuft wurden, eine Ereignishäufigkeit von 6,8 % beobachtet, für die auf ≥ 20 % hochgestuft von 19,9 %. Cook 2006 schließen daraus auf eine bessere Kalibrierung durch das Modell mit hs-CRP. Dies sollte auch durch einen Vergleich der Kalibrierungskurven für die Modelle mit und ohne hs-CRP dargestellt werden. Hierbei wird jeweils das in der Population beobachtete Risiko mit dem durch das jeweilige Modell prädizierten absoluten Risiko zwischen 0 bis ≥ 18 % in zehn Kategorien in Zwei-Prozent-Schritten verglichen. Da dies in einer Abbildung dargestellt ist, in der die Zahlen nur ungefähr abgelesen werden können, lassen sich die Ergebnisse hier nur qualitativ wiedergeben: In zwei (2 bis 3 %, ≥ 18 %) der zehn Kategorien bestanden keine wahrnehmbaren Unterschiede zwischen den Modellen, bei vier Kategorien (4 bis 5 %, 6 bis 7 %, 12 bis 13 %, 14 bis 15 %) waren die Abstände zwischen beobachteten und vorhergesagten Modellen im Modell mit hs-CRP geringer, in vier Kategorien im Modell ohne hs-CRP (0 bis 1 %, 8 bis 9 %, 10 bis 11 %, 16 bis 17 %). Dies deutet zumindest nicht augenscheinlich auf eine Überlegenheit des Modells mit hs-CRP bei der Kalibrierung hin.

Bei wie vielen reklassifizierten Teilnehmerinnen eine Änderung einer klinischen Entscheidung erfolgen würde, wurde nicht berichtet. Cook 2006 ziehen insgesamt den Schluss, dass ein Risikoprädiktionsmodell mit hs-CRP die Klassifikation des kardiovaskulären Risikos bei Frauen, insbesondere in den Kategorien des absoluten 10-Jahres-Risikos zwischen 5 und 20 % verbessere. In Modellen, die bereits die Risikofaktoren Alter, Blutdruck und Rauchstatus enthalten, verbessere hs-CRP die Prädiktion wenigstens genauso gut wie die Lipidwerte.

Tabelle 37: Reklassifizierung durch das WHS-Modell mit hs-CRP gegenüber dem WHS-Modell ohne hs-CRP nach Cook 2006

10-Jahres-Risiko im WHS-Modell ohne hs-CRP	10-Jahres-Risiko im WHS-Modell mit hs-CRP				Insgesamt reklassifiziert
	0 % bis < 5 %	5 % bis < 10 %	10 % bis < 20 %	> 20 %	
0 % bis < 5 %					
Teilnehmer insgesamt, <i>n</i>	23.174	488	0	0	
Durch das WHS-Modell mit CRP in jedem Stratum klassifizierte Teilnehmer, %	97,9	2,1	0,0	0,0	2,1
10-Jahres-Risiko, %	1,6	5,8	–	–	
5 % bis < 10 %					
Teilnehmer insgesamt, <i>n</i>	267	1773	213	0	
Durch das WHS-Modell mit CRP in jedem Stratum klassifizierte Teilnehmer, %	11,9	78,7	9,5	0,0	21,3
10-Jahres-Risiko, %	2,4	7,8	15,2	–	
10 % bis < 20 %					
Teilnehmer insgesamt, <i>n</i>	0	110	653	40	
Durch das WHS-Modell mit CRP in jedem Stratum klassifizierte Teilnehmer, %	0,0	13,7	81,3	5,0	18,7
10-Jahres-Risiko, %	–	6,8	11,5	19,9	
> 20 %					
Teilnehmer insgesamt, <i>n</i>	0	0	30	179	
Durch das WHS-Modell mit CRP in jedem Stratum klassifizierte Teilnehmer, %	0,0	0,0	14,4	85,7	14,4
10-Jahres-Risiko, %	–	–	18,8	27,1	

Hs-CRP = Hochsensitive C-reaktives Protein. WHS = Women's Health Study.

6.5.2.2 Studien zur Effektivität des hs-CRP als Screeningtest und zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse

Studien, die genau die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts, nämlich die Untersuchung der medizinischen Effektivität eines hs-CRP-Tests, der zusätzlich zur Risikobestimmung durch die traditionellen Risikofaktoren durchgeführt wird, untersuchten, wurden nicht gefunden. Es konnte nur eine Studie identifiziert werden, in der die Effektivität einer zusätzlichen Präventionsmaßnahme aufgrund erhöhter hs-CRP-Werte im Vergleich zu Präventionsmaßnahmen nach alleiniger LDL-Messung untersucht wurde. Diese Studie von Blake 2002 wird im Folgenden beschrieben.

6.5.2.2.1 Studiencharakteristika

Fragestellung und Evaluationsrahmen

Blake 2002 ging der Fragestellung nach, ob Personen, deren LDL-Spiegel nach den Leitlinien von NCEP 1993 unterhalb der Behandlungsgrenze liegt, die jedoch einen erhöhten hs-CRP-Spiegel aufweisen, hinsichtlich ihrer Restlebenserwartung von einer Statintherapie profitieren können. Dementsprechend wurden drei Risikogruppen unterschieden: die erste Gruppe mit niedrigen LDL- und hs-CRP-Spiegeln, die zweite mit niedrigem LDL- und hohem hs-CRP-Spiegel, die dritte mit hohem LDL-Spiegel. Die beiden untersuchten Behandlungsstrategien waren alleinige Diätberatung und Diätberatung mit zusätzlicher Statintherapie. Die beiden Strategien wurden für jede der drei Gruppen getrennt verglichen.

Studiendesign und Studienpopulation

Blake 2002 verwendete ein Markov-Modell mit lebenslangem Zeithorizont. Mit diesem Modell wurden Daten aus unterschiedlichen Quellen integriert. An dieser Stelle wird auf das Kapitel „Gesundheitsöko-

nomische Studien“ hingewiesen, das eine entscheidungsanalytische Modellierung von Blake von 2003 darstellt, die in Bezug auf das Vorgehen und die verwendeten Quellen der hier beschriebenen Modellierung von Blake von 2002 sehr ähnlich ist. Wie auch in der Nachfolgestudie, lehnte Blake 2002 die Studienpopulation an die der Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS-Studie) (Downs 1998, Ridker 2001) an. Dieser Studie wurden die generelle MI-Inzidenz und die Effektivität der Statintherapie entnommen sowie die medianen LDL- und hs-CRP-Spiegel (LDL = 149 mg/dl und hs-CRP = 0,16 mg/dl) als Schwellenwerte zur Gruppeneinteilung. Gemäß dem Durchschnittsalter der AFCAPS/TexCAPS-Patienten wurden 58-jährige Männer für die Basisfallanalyse gewählt. Die Studienpopulation wurde in drei Gruppen aufgeteilt: Gruppe 1 mit LDL unter 149 mg/dl und hs-CRP unter 0,16 mg/dl, Gruppe 2 mit LDL unter 149 mg/dl aber hs-CRP größer oder gleich 0,16 mg/dl sowie Gruppe 3 mit LDL größer oder gleich 149 mg/dl, ungeachtet des CRP-Spiegels.

Modellannahmen

Neben der AFCAPS/TexCAPS-Studie wurden im Modell auch Parameter aus anderen bekannten Quellen - vorwiegend aus Präventionsstudien - verwendet. Zu nennen sind hier populationsbasierte epidemiologische Studien wie die Framingham-Studie (US Department of Health and Human Services 1987) und eine Studie zur KHK-Inzidenz bei Bewohnern von Rochester, Minnesota (Elveback 1986). Diese beiden Publikationen wurden dazu verwendet, die generelle MI-Inzidenz nach Alter und Geschlecht für die einzelnen Gruppen aufzuteilen. Für den Parameter des Schlaganfallrisikos nach Alter und Geschlecht stützten sich die Autoren auf weitere Interventionsstudien wie die WOSCOPS-Studie (Shepherd 1995), eine schwedische Primärpräventionsstudie mit den Interventionsmaßnahmen Therapie des hohen Blutdrucks, Ernährungsberatung bei erhöhtem Cholesterin und Beratung für Raucher zur Senkung der KHK- und Schlaganfallinzidenz sowie der Mortalität (Wilhelmsen 1986), und die MRFIT-Studie, die eine Primärpräventionsstudie darstellt, die die Effekte von Cholesterinsenkung, Blutdrucksenkung und Rauchstopp auf KHK-Mortalität untersuchte (Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group 1982). Weitere Studien, die Daten zum Parameter des Schlaganfallrisikos nach Alter und Geschlecht lieferten, waren der Minnesota Coronary Survey zur Untersuchung des Einflusses der Nahrung auf den Serumcholesterinspiegel und auf das kardiovaskuläre Risiko im Sinn eines RCT (Frantz 1989), die Helsinki Heart Study, eine Primärpräventionsstudie mit Gemfibrozil bei Dyslipidämie (Frick 1987) und eine norwegische Interventionsstudie, die an Männern aus Oslo durchgeführt wurde, um Interventionsmaßnahmen hinsichtlich Rauchen und Ernährung in Bezug auf die KHK-Inzidenz zu evaluieren (Hjermann 1981). Außerdem wurden aus folgenden Studien Daten für diesen Parameter entnommen: aus einem RCT zur Effektivität von Colestipolhydrochlorid auf Cholesterinspiegel und Mortalität (Dorr 1978), aus dem Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial, der den Effekt einer Cholesterinsenkung bei asymptomatischen Männern mit Hypercholesterinämie auf das KHK-Risiko untersuchte (The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results 1984), aus dem Bericht des Committee of Principal Investigators zur Wirkung der lipidsenkenden Therapie mit Clofibrat auf kardiovaskuläre Ereignisse (Committee of Principal Investigators 1978), aus zwei Metaanalysen von RCT zu Cholesterinreduktion und Schlaganfallprävention (Atkins 1993, Bucher 1998) und aus einer Studie zu sekundären Trends von Schlaganfallinzidenz, -prävalenz und Überleben in Rochester, Minnesota (Brown 1996). Für die Aufteilung der Schlaganfallraten nach hs-CRP-Spiegel nahmen die Autoren die Physicians' Health Study als Ausgangsbasis (Ridker 1997 und 2000). Die Effektivität der Statintherapie in Bezug auf Schlaganfall entlehnte Blake der WOSCOPS-Studie (Shepherd 1995), das erhöhte Risiko für MI nach Schlaganfall bzw. für Schlaganfall nach MI einerseits aus der Cholesterol and Recurrent Events-Studie (CARE; Sacks 1996), andererseits aus der CAPRIE-Studie (CAPRIE Steering Committee 1996). Beide Studien schlossen Patienten mit vorausgegangenen kardiovaskulären Ereignissen ein und testeten die Wirkungen von Aspirin, Clopidogrel (CAPRIE) und Pravastatin bei der Prävention rekurrenter Ereignisse (CARE). Die Annahme, dass alle Patienten nach MI Statine mit entsprechender Effektivität erhalten, entstammt der CARE-Studie (Sacks 1996) und der LIPID-Studie (LIPID Study Group 1998).

Die LIPID-Studie diene, ähnlich wie die CARE-Studie, der Ermittlung der Wirkung von Pravastatin auf kardiovaskuläre Ereignisse. Die krankheitsspezifische Mortalität entstamme den Berechnungen des Coronary Heart Disease Policy Models für KHK (Tsevat 2001) bzw. einer Monografie (Stinnet In: Gold 1996) für KHK, für Schlaganfall wurden die WOSCOPS-Studie (Shepherd 1995) und ein anderes entscheidungsanalytisches Modell als Quelle herangezogen (Oster 1994). Für die Hintergrundmortalität wurden die US-Sterbetafeln herangezogen (Anderson 2001).

Untersuchte klinische Zielgrößen stellten in diesem Modell der tödliche oder nichttödliche MI, der tödliche oder nichttödliche Schlaganfall sowie Tod aufgrund anderer Ursachen dar.

Über ihre Literaturrecherche, ihre Validitäts- bzw. Qualitätskriterien sowie ihre Methoden der Datenextraktion gaben die Autoren in ihrem Artikel keine Auskunft. Zur Untersuchung der Robustheit ihrer Annahmen führten sie jedoch Sensitivitätsanalysen für alle 13 Parameter durch. Es handelt sich dabei um die Variablen MI-Risiko in der Gruppe mit niedrigem hs-CRP und niedrigem LDL für Männer und Frauen getrennt, relatives MI-Risiko in den drei Gruppen, Wirksamkeit der Statintherapie bezüglich Prävention von MI in den drei Gruppen, die Rate der tödlichen MI bei Männern und Frauen, die jährliche Mortalität nach MI bei Männern und Frauen, das Schlaganfallrisiko in der Gruppe mit niedrigem LDL und niedrigem CRP getrennt nach Männern und Frauen, das relative Schlaganfallrisiko bei hohem hs-CRP im Verhältnis zu niedrigem CRP, die Effektivität der Statintherapie bezüglich der Schlaganfallprävention für alle Subgruppen, die Rate tödlich verlaufender Schlaganfälle, die jährliche Mortalität nach Schlaganfall, die Effektivität der Statine bezüglich der Schlaganfallprävention nach MI, das erhöhte Risiko eines Schlaganfalls nach MI sowie das erhöhte Risiko eines MI nach einem Schlaganfall.

Die Wahl der Spannweite wurde nicht erklärt, von den Autoren allerdings an einer Stelle als „klinisch plausibel“ bezeichnet.

Studienqualität

Da es sich bei dieser Studie um eine Modellierung handelt, wurde bei der Qualitätsbewertung dieser Studie auf die Checkliste 3 für gesundheitsökonomische Studien zurückgegriffen, ohne dabei die Items der ökonomischen Aspekte miteinzubeziehen. D. h. alle den Kostenteil betreffenden Punkte aus der Checkliste wurden als nicht relevant bewertet (Tabelle 66).

Die Fragestellung wurde präzise formuliert, die für die Fragestellung bedeutsamen Technologien wurden alle einbezogen und ausreichend detailliert beschrieben. Bezüglich der Analysemethoden und der Modellierung, wurde festgestellt, dass alle Parameter, die eingingen, tabellarisch dargestellt, die Annahmen explizit formuliert und die Datenquellen alle angegeben wurden. Die Nebenwirkungen von Statinen wurden nicht in die Analyse einbezogen.

Es wurden keine systematische Literaturrecherche durchgeführt und keine Angaben zu Einschlusskriterien oder Datenqualität gemacht.

Die Gesundheitseffekte wurden pro Kopf und inkrementell berichtet. Über sowohl uni- als auch multivariate Sensitivitätsanalysen wurde die Robustheit des Ergebnisses bezüglich der Variation der Parameter getestet. Eine Modellvalidierung fand nicht statt. In der Diskussion fand die Datenqualität keine Berücksichtigung, ebenso wurden die Modellannahmen und die Modellstruktur nur teilweise diskutiert und begründet.

Ergebnisse

Insgesamt kam Blake 2002 zum Ergebnis, dass sowohl 58-jährige Männer als auch Frauen mit erhöhtem CRP-Spiegel und nicht behandlungsbedürftigem LDL-Spiegel mittels Statinbehandlung im Vergleich zu keiner Behandlung an Lebenserwartung gewinnen können.

So ergab sich für einen 58-jährigen Mann aus dieser Risikogruppe im Fall keiner Behandlung eine Restlebenserwartung von 19,7 Jahren, im Fall einer Statintherapie eine Restlebenserwartung von 20,3 Jahren, was einem Gewinn von 6,6 Lebensmonaten mittels Statintherapie gleichkommt.

Ähnlich sah das Ergebnis bei 58-jährigen Frauen aus. Hier belief sich die berechnete Restlebenserwartung auf 24,1 Jahre ohne und 24,7 Jahre mit Statintherapie. Dies entspricht einem Lebenszeit-

gewinn von 6,4 Monaten.

Die Lebenszeitgewinne waren vergleichbar mit denen der Gruppe mit hohem LDL. Hier betrug der Gewinn mittels Statintherapie 6,7 Monaten bei Männern und 6,6 Monaten bei Frauen.

In der Gruppe mit niedrigem LDL und niedrigem hs-CRP war der Gewinn hingegen mit 0,6 Monaten jeweils für Männer und Frauen sehr gering.

Neben den Ergebnissen für den Basisfall variierten die Autoren für Männer und Frauen das Alter zwischen 35 und 75 Jahren und erhielten für die Gruppe mit niedrigem LDL und hohem CRP mit Statinbehandlung folgende Ergebnisse für die gewonnene Restlebenserwartung: 10,2 Monate Gewinn wurden berechnet für einen 35-jährigen Mann mit einer Restlebenserwartung von 38,6 Jahren ohne Behandlung, 9,4 Monate Gewinn für einen 45-jährigen Mann mit einer Restlebenserwartung von 29,93 Jahren, 7,4 Monate Gewinn für einen 55-jährigen Mann mit einer Restlebenserwartung von 21,88 Jahren ohne Behandlung, 5,3 Monate Gewinn für einen 65-jährigen Mann mit einer Restlebenserwartung von 14,96 Jahren ohne Behandlung und 3,4 Monate Gewinn für einen 75-jährigen Mann mit einer Restlebenserwartung von 9,51 Jahren ohne Behandlung. Für eine Frau ergaben sich 7,9 Monate Gewinn bei einem Alter von 35 Jahren und einer Restlebenserwartung von 44,77 Jahren ohne Behandlung, 7,7 Monate bei einem Alter von 45 Jahren und einer Restlebenserwartung von 35,43 Jahren ohne Behandlung, 7,0 Monate Gewinn bei einem Alter von 55 Jahren und einer Restlebenserwartung von 26,57 Jahren ohne Behandlung, 5,8 Monate Gewinn bei einem Alter von 65 Jahren und einer Restlebenserwartung von 18,69 Jahren sowie 3,8 Monate Gewinn bei einem Alter von 75 Jahren und 12,16 Jahren Restlebenserwartung ohne Behandlung.

Die Sensitivitätsanalyse zur Prüfung der Robustheit der Modellannahmen zeigte, dass die Variation der MI-Rate und die Variation der Wirksamkeit von Statinen, das Risiko für einen MI herabzusetzen, in hohem Maß das Ergebnis beeinflussten. Eine Zwei-Wege-Sensitivitätsanalyse mit diesen beiden Parametern für den Bereich des 0,5 bis dreifachen des MI-Risikos im Basisfall (Wert angeben) und 30 bis 60 % für die Risikoreduktion eines MI mit Statinen ergab Schwankungen der Gewinne an Restlebenserwartung, die sich zwischen 2,5 und 18 Monaten bewegten. Dabei erhöhte sich die Restlebenserwartung mit steigendem MI-Risiko und wachsender Wirksamkeit der Statine.

Als „moderat sensitive“ Parameter bezeichneten die Autoren die jährliche Mortalitätsrate nach MI, die Wirksamkeit der Statine zur Schlaganfallprävention und das jährliche Schlaganfallrisiko. Alle anderen Parameter wurden als nicht sensitiv klassifiziert. Hier betrugen die Restlebenserwartungsgewinne nicht mehr als zwei Wochen bei Variation.

Um konservativ zu bleiben, wurde von den Autoren eine spezielle Sensitivitätsanalyse mit simultaner Variation zweier Parameter durchgeführt: zum Einen wurden die MI- und Schlaganfallrisiken in der Gruppe mit niedrigem LDL und hohem hs-CRP auf 1,3 und 1,1 gesenkt und zum Anderen wurde in der Gruppe mit hohen LDL-Werten das MI- und Schlaganfallrisiko auf 4 und 2 jeweils erhöht. Die Lebenserwartungsgewinne beliefen sich auf 3,5 und 3,4 Monate jeweils für Männer und Frauen mit niedrigem LDL- und hohem hs-CRP-Spiegel bzw. auf 8,2 Monate für Männer und Frauen mit hohem LDL-Spiegel.

Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

Die Autoren selbst gaben als Limitation ihrer Studie an, dass die AFCAPS/TexCAPS- Studienpopulation, an die sich die entscheidungsanalytische Modellierung anlehnte, spezielle Eigenschaften besaß, die sie von der Normalbevölkerung unterschieden, nämlich dass es sich insgesamt um eine Niedrigrisikogruppe bezüglich der Risikofaktoren Rauchen, Diabetes, Bluthochdruck handelte. Außerdem nahm ein merklicher Prozentsatz prophylaktisch Aspirin ein. Jedoch wies die Population trotz niedriger LDL-Spiegel eine erniedrigte HDL-Konzentration auf. Diese Tatsache könnte die Generalisierbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigen. Dies zeigte sich auch daran, dass die MI-Rate in der WOSCOPS-Studie doppelt so hoch lag.

Die Autoren zogen den Schluss, dass der Nutzen einer Statintherapie für Personen mit niedrigem LDL aber erhöhten hs-CRP-Werten, einer Vielzahl von erwachsenen Amerikanern zugute kommen kann.

6.5.2.3 Studien zur ökonomischen Bewertung

Für die Bewertung der Kosten-Effektivität von hs-CRP als Marker für Herzinfarktgefährdung wurden im Rahmen der Literaturrecherche drei Publikationen identifiziert und in die Bewertung eingeschlossen (Tabelle 38).

Tabelle 38:Liste der eingeschlossenen Publikationen zu Primärstudien zur Ökonomie

Lfd. Nr.	Studie	Titel	Zugeordnete Publikation
1	Ess 2001	Medical-economical aspects of high sensitivity C-reactive protein assay for the prediction of coronary heart disease	Italian Heart Journal 2 (2001). Nr. 3, S. 181-188
2	Ess 2002	Economical Aspects of High-Sensitivity C-Reactive Protein as Predictor of Coronary Heart Disease – An Analysis in France, Spain and Switzerland	Heart Drug 2 (2002). S. 61-68
3	Blake 2003	Cost-effectiveness of C-Reactive Protein Screening Followed by Targeted Statin Therapy for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease among Patients without Overt Hyperlipidemia	American Journal of Medicine 114 (2003). S. 485-494

In diesem Abschnitt werden die Extraktion, Aufbereitung und Synthese der ökonomischen Daten der berücksichtigten Studien beschrieben.

6.5.2.3.1 Standardisierte Berichte/Studiencharakteristika

1) Fragestellung und Evaluationsrahmen

Bei allen drei Studien handelt es sich um entscheidungsanalytische Modellierungen. Die Fragestellung bei Ess 2001 war, ob die Anwendung eines hs-CRP-Tests zur Risikostratifizierung mit Behandlungskonsequenzen im Vergleich zu einer Strategie ohne hs-CRP-Test in den Ländern Deutschland und Italien kosteneffektiv sei. Im Rahmen eines Primärpräventionsmodells, wurde verbunden mit einer Kosten-Effektivitäts-Analyse untersucht, ob sich die Teststrategie in einer asymptomatischen Studienpopulation als überlegen erweist. Im Rahmen eines Sekundärpräventionsmodells, wurde verbunden mit einer Kosten-Nutzwert-Analyse in einer Studienpopulation mit kardiovaskulären Ereignissen untersucht, ob sie sich zur Verhütung weiterer Ereignisse bezüglich der Kosten-Effektivität als überlegen erweist. Beim Primärpräventionsmodell werden zwei verschiedene Strategien mit hs-CRP-Test (Strategie B und C) der Vergleichsstrategie ohne Test (Strategie A) gegenübergestellt. Während bei der Vergleichsstrategie A die Verordnung cholesterinsenkender Statine vom Lipidstatus (d. h. hoher Lipidspiegel bzw. grenzwertiger Lipidspiegel und gleichzeitig zwei oder mehr weitere Risikofaktoren nach NCEP-Richtlinien 1993) abhängig ist, erhalten bei den beiden Teststrategien B und C zusätzlich zu denen, die aufgrund ihres Lipidspiegels mit Statinen therapiert werden, auch diejenigen mit erhöhtem hs-CRP-Spiegel eine medikamentöse Therapie: im Fall der Strategie B wurde angenommen, dass Männer mit CRP-Spiegeln über 3 mg/l und grenzwertigen Lipidspiegeln sowie weniger als zwei weiteren Risikofaktoren mit Statinen behandelt, solche mit optimalen Lipidspiegeln (LDL unter 4,11 mmol/l oder Gesamtcholesterinspiegel unter 5,11 mmol/l) und erhöhten hs-CRP-Spiegeln einer Aspirintherapie zugeführt wurden.

Bei Strategie C mit Test wurden nur die Patienten mit erhöhten Lipidspiegeln für eine Statintherapie vorgesehen, Patienten mit erhöhtem hs-CRP-Spiegel und optimalen oder grenzwertigen Lipidspiegeln mit weniger als zwei weiteren Risikofaktoren sollten eine Aspirintherapie erhalten.

Im Sekundärpräventionsmodell wurde die hs-CRP-Teststrategie mit einer Strategie ohne Test aber Behandlung aller Patienten mit Pravastatin verglichen.

2002 untersuchten Ess und Szucs die Kosten-Effektivität in Frankreich, der Schweiz und Spanien.

Die Fragestellung deckte sich dabei im Wesentlichen mit der von 2001. Allerdings entfiel hier die Analyse für die Sekundärprävention. Die angenommene Technologie bestand, wie auch in der Publikation von 2001, aus der Anwendung eines hs-CRP-Tests in einer anfangs gesunden Studienpopulation. Die beiden Interventionsstrategien B und C entsprachen exakt denen aus der Vorjahrespublikation, wobei hier die Statinbehandlung spezifiziert wurde, indem Pravastatin und Lovastatin genannt wurden. Ess und Szucs haben für beide Modellierungen laut eigener Aussage die gesamtgesellschaftliche Perspektive gewählt sowie einen Zeithorizont von fünf Jahren.

In der Publikation von 2003 untersuchte Blake im Kontext des amerikanischen Gesundheitssystems eine ähnliche Fragestellung im Rahmen einer Kosten-Effektivitäts- und Kosten-Nutzwert-Analyse mittels entscheidungsanalytischer Modellierung:

Im Vordergrund stand auch hier die Frage nach der Kosten-Effektivität der Anwendung eines hs-CRP-Tests zur Risikostratifizierung für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse speziell bei Patienten ohne offenkundige Hyperlipidämie. Erhöhte Werte sollten Behandlungskonsequenzen zur Folge haben. Verglichen wurden folgende Strategien: Kein Test und keine Behandlung (Strategie 1) hs-CRP-Test mit Statintherapie bei Werten größer gleich 0,16 mg/dL (Strategie 2), Statintherapie für alle ohne Test (Strategie 3). Die Perspektive wird auch hier als gesamtgesellschaftlich angegeben bei lebenslangem Zeithorizont. Die wichtigsten Studiencharakteristika und Merkmale zum Studiendesign sind in den Tabellen Tabelle 40, Tabelle 41, Tabelle 42, Tabelle 43 zusammengefasst.

2) Studiendesign und Studien- bzw. Zielpopulation

Wie oben bereits erwähnt, handelt es sich bei allen drei Studien um entscheidungsanalytische Modellierungen, wobei insgesamt jedoch nur zwei verschiedene Modelle zum Einsatz kamen: den beiden Modellen von Ess und Szucs von 2001 sowie 2002 liegt die gleiche Struktur zugrunde, mit dem Unterschied, dass verschiedene Länder betrachtet wurden und dass 2001 zusätzlich zum für die vorliegende Fragestellung relevanten Primärpräventionsmodell auch noch die Auswertung eines Sekundärpräventionsmodells vorgenommen wurde. Während Blake ganz klar ein Markov-Modell mit grafischer Darstellung in Form eines Bubble-Diagramms beschrieben hat, fehlt in beiden Publikationen von Ess und Szucs nicht nur die grafische Darstellung der Modellstruktur sondern auch die Information, um welchen Modelltyp (z. B. Entscheidungsbaum, Markov-Modell) es sich handelt.

Mittels ihrer beiden Primärpräventionsmodelle führten Ess und Szucs eine Kosten-Effektivitäts-Analyse durch. Die Zielgrößen der ökonomischen Analyse stellten in diesem Fall gewonnene Lebensjahre dar. In ihrem Sekundärpräventionsmodell berechneten die Autoren im Rahmen einer Kosten-Nutzwert-Analyse die gewonnenen QALY. Zusätzlich, wurden die Auswirkungen der Strategien auf die Anzahl der koronaren Ereignisse genannt, letztere wurden nicht zu den Kosten in Bezug gesetzt. Für diese Zielgröße wurde dementsprechend eine Kosten-Konsequenzen-Analyse vorgenommen.

Blake berechnete in einer Kosten-Effektivitäts- und einer Kosten-Nutzwert-Analyse sowohl die gewonnenen Lebensjahre als auch die gewonnenen QALY im Vergleich zur nächstteureren Strategie.

Ess und Szucs orientierten sich bezüglich ihrer Studienpopulation bzw. bei der Auswahl der Kohortenaufteilung bei ihren Primärpräventionsmodellen am National Health and Nutrition Examination Survey (Johnson 1993) und an den Leitlinien des NCEP-Expertenpanels (NCEP Expert Panel 1993). So bestand ihre Studienpopulation in beiden Primärpräventionsmodellen grundsätzlich aus drei Kohorten, die 100.000 Männer in den Altersgruppen 35 bis 44 Jahre, 45 bis 54 Jahre und 55 bis 64 Jahre repräsentieren. Jede dieser Kohorten wurde wiederum nach Lipidspiegel in drei weitere Gruppen gegliedert: jene mit hohem Lipidspiegel (Gesamtcholesterin über 7,8 mmol/l oder LDL über 4,9 mmol/l), Patienten mit grenzwertigem Lipidspiegel (Gesamtcholesterin zwischen 5,11 und 7,8 mmol/l oder LDL zwischen 4,11 und 4,90 mmol/l) und solche mit wünschenswertem (desirable) Lipidspiegel (Gesamtcholesterin unter 5,11 mmol/l oder LDL unter 4,11 mmol/l). Die Kohorte mit grenzwertigem (borderline) Lipidspiegel wurde nochmals unterteilt in Personen mit zwei oder mehr weiteren Risikofaktoren einerseits und weniger als zwei weiteren Risikofaktoren andererseits.

Als weitere Risikofaktoren gelten Rauchen, Bluthochdruck, niedriges HDL-Niveau, positive Familienanamnese für KHK und Alter über 40 Jahre, gemäß NCEP-Leitlinien von 1993. Im Sekundärpräventionsmodell zeichnete sich die von Ess und Szucs gewählte Kohorte von 10.000 Patienten in Anlehnung an die CARE-Studie durch eine Anamnese von MI sowie einen durchschnittlichen Lipidspiegel (Gesamtcholesterin unter 4,52 mmol/l) aus.

Die Studienpopulation von Blake ist eine hypothetische Kohorte von Männern und Frauen ohne offenkundige Hyperlipidämie (LDL unterhalb von 149 mg/dL), jedoch mit erniedrigtem HDL-Spiegel, entsprechend der AFCAPS/TexCAPS-Population. Da das durchschnittliche Alter dieser Population 58 Jahre betrug, wurde ein 58-jähriger Mann mit den oben beschriebenen Charakteristika als Basisfall angenommen. Die AFCAPS-TexCAPS-Population setzte sich aus Personen dreier Ethnien (Schwarz, Weiß und Hispanoamerikanisch) zusammen und zeichnete sich weiterhin durch ein geringes kardiovaskuläres Risiko aus (Downs 1998).

Tabelle 39: Studiendesign aller eingeschlossenen Studien

Autor	Land	Intervention	Vergleichsstrategie(n)	Gesundheitsöko- nomisches Effektmaß	Gesundheitsöko- nomischer Studientyp	Zeithorizont	Perspektive
Ess 2001	Deutschland und Italien*	Primärpräventionsmodell: 2 verschiedene Strategien B und C mit hs-CRP-Test und ggf. Behandlung mit Statin oder Aspirin Sekundärpräventionsmodell: Pravastatin für alle (Strategie I) oder hs-CRP-Test und Pravastatingabe bei Bedarf (Strategie II)	Primärpräventionsmodell: Strategie A: Kein hs-CRP-Test, Statinbehandlung allein durch Lipidspiegel bestimmt Sekundärpräventionsmodell: Keine Behandlung	Primärpräventionsmodell: Gewonnene Lebensjahre Sekundärpräventionsmodell: QALY	Primärpräventionsmodell: KEA Sekundärpräventionsmodell: KNA	5 Jahre	Gesamtgesellschaftlich laut Autoren
Ess 2002	Schweiz, Frankreich und Spanien*	2 verschiedene Strategien B und C mit hs-CRP-Test und ggf. Behandlung mit Statin oder Aspirin	Strategie A: kein CRP-Test, Statintherapie allein von Lipidlevel abhängig	Gewonnene Lebensjahre	KEA	5 Jahre	Gesamtgesellschaftlich laut Autoren
Blake 2003	USA	Strategie 2: hs-CRP-Screening mit Statintherapie bei erhöhtem hs-CRP-Spiegel Strategie 3: Statintherapie für alle ohne hs-CRP-Test	Strategie 1: kein CRP-Test, keine Statinbehandlung, nur Diätberatung	Gewonnene Lebensjahre, QALY	KEA, KNA	Lebenslang	Gesamtgesellschaftlich laut Autoren

* Land, für das die Analyse vorgenommen wurde, hier nicht Publikationsland.

CRP = C-reaktives Protein. KEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. KNA = Kosten-Nutzwert-Analyse. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Tabelle 40: Studiencharakteristika der Studie von Ess 2001, Primärpräventionsmodell

Studie	Studientyp	Studien/Zielpopulation	Quellen Effektdaten	Quellen Kostendaten	Klinische Zielgrößen
Ess 2001	Entscheidungsanalytische Modellierung, nicht näher spezifiziert	Drei Kohorten bestehend aus drei verschiedenen Altersgruppen von je 100.000 Männern stratifiziert nach Lipidspiegel und weiteren kardiovaskulären RF	Studienpopulation und Kohortenaufteilung aus National Health and Nutrition Examination Survey (Johnson 1993) und NCEP Expert Panel 1993, Prävalenzdaten zu Cholesterinspiegeln: Seven Countries Studie, MONICA-Studie, und eine italienische Studie, die neun verschiedene Populationen aus sechs Studien analysiert, Wahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Ereignisse über fünf Jahre: aus Daten von vier Primärpräventionsstudien (Physicians' Health Study, WOSCOPS, MRFIT, Helsinki Heart Study) mit Alters- und Geschlechtsanpassung mithilfe statistischer Daten der WHO, Lebenserwartung: OECD-Health Data, Effektivität von Aspirin und Statinen bei hohem CRP: Ridker 1997 und 1998 (CARE-Studie), Prävalenzen zu Serum-CRP: persönliche Kommunikation und Expertenmeinung	Rote Liste Deutschland, persönliche Kommunikation und drei Kosten-Effektivitäts-Analysen der jeweiligen Länder (Szucs 2000, Obermann 1997, Gianetti 1998)	Kombination aus folgenden Ereignissen - kardiovaskulärer Tod: Tod durch KHK oder tödlicher Myokardinfarkt oder tödlicher ischämischer Schlaganfall - Myokardinfarkt: nichttödlicher Myokardinfarkt, - Andere kardiovaskuläre Ereignisse: instabile Angina pectoris oder schwere stabile Angina pectoris, die eine Angiografie, perkutane transluminale Koronarangioplastie oder koronare Bypass-Operation erfordert oder nichttödlicher ischämischer Schlaganfall

CRP = C-reaktives Protein. NCEP = National Cholesterol Education Program. RF = Risikofaktor.

Tabelle 41: Studiencharakteristika der Studie von Ess 2001, Sekundärpräventionsmodell

Studie	Studientyp	Studien/Zielpopulation	Quellen Effektdaten	Quellen Kostendaten	Klinische Zielgrößen
Ess 2001, Sekundärpräventionsmodell	Entscheidungsanalytische Modellierung, nicht näher spezifiziert	Kohorte von 10.000 Patienten mit Myokardinfarkt sowie durchschnittlichem Lipidspiegel	Studienpopulation und Ereigniswahrscheinlichkeit: CARE-Studie (Sacks 1996) Inzidenzen rekurrenter kardiovaskulärer Ereignisse mit und ohne Pravastatingabe (Ridker 1998, 1999) Prävalenz hoher CRP-Spiegel: Ridker 1998	Rote Liste Deutschland, persönliche Kommunikation und drei Kosten-Effektivitäts-Analysen der jeweiligen Länder (Szucs 2000, Obermann 1997, Gianetti 1998)	Kombination aus folgenden Ereignissen tödliches koronares Ereignis oder nichttödlicher Myokardinfarkt

CRP = C-reaktives Protein.

Tabelle 42: Studiencharakteristika der Studie von Ess 2002

Studie	Studientyp	Studien-/Zielpopulation	Quellen Effektdaten	Quellen Kostendaten	Klinische Zielgrößen
Ess 2002	Entscheidungsanalytische Modellierung, nicht näher spezifiziert	Drei Kohorten bestehend aus drei verschiedenen Altersgruppen von je 100.000 Männern und diese nochmals stratifiziert nach Lipidspiegel und weiteren kardiovaskulären RF	Studienpopulation und Kohortenaufteilung aus National Health and Nutrition Examination Survey (Johnson 1993) und NCEP Expert Panel 1993, Prävalenzdaten zu Cholesterinspiegeln: Seven Countries Studie (Verschuren 1995, Menotti 1996), Wahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Ereignisse über fünf Jahre: aus Daten von vier Primärpräventionsstudien (Physicians' Health Study, WOSCOPS, MRFIT, Helsinki Heart Study) mit Alters- und Geschlechtsanpassung mithilfe statistischer Daten der WHO, Lebenserwartung: OECD-Health Data, Effektivität von Aspirin und Statinen bei hohem CRP: Ridker 1997 und 1998), Prävalenzen zu Serum-CRP: persönliche Kommunikation	Expertenmeinungen, persönliche Kommunikation sowie fünf Kosten-Effektivitäts-Analysen der jeweiligen Länder (Detournay 2000, Montagne 2000, Pelc 1997, Plans-Rubio 1998, Szucs 1998)	Kardiovaskulärer Tod: Tod durch KHK oder tödlicher Myokardinfarkt Myokardinfarkt: nichttödlicher Myokardinfarkt - Andere kardiovaskuläre Ereignisse: instabile Angina pectoris oder schwere stabile Angina pectoris, die eine Angiografie, perkutane transluminale Koronarangioplastie oder koronare Bypass-Operation benötigt

CRP = C-reaktives Protein. KHK = Koronare Herzkrankheit. NCEP = National Cholesterol Education Program. OECD = Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung. RF = Risikofaktor. WHO = World Health Organisation.

Tabelle 43: Studiencharakteristika der Studie von Blake 2003

Studie	Studientyp	Studien-/Ziel-population	Quellen Effektdaten	Quellen Kostendaten	Klinische Zielgrößen
Blake 2003	Entscheidungsanalytische Modellierung, Markov-Modell	Hypothetische Kohorte von Männern und Frauen ohne offenkundige Hyperlipidämie (LDL < 149 mg/dL) Basisfall: 58 Jahre	Population, 10-Jahres-Risiko einer KHK und Effektivität der Statine bei hohem hs-CRP: AFCAPS/TexCAPS-Studie (Downs 1998, Ridker 2001) „Anteil an MI unter allen KHK-Ereignissen: statistisches Update der AHA 2002, jährliche MI-Rate bei hohem und niedrigem CRP: Ridker 2001 und Adjustierung nach Alter und Geschlecht anhand von Daten populationsbasierter Studien (AHA 2002 und Anderson 1990), Schlaganfallrisiko nach Alter und Geschlecht: populationsbasierte Studien bzw. Metaanalysen (AHA 2002, Brown 1996, Atkins 1993 (Metaanalyse), Bucher 1998 (Metaanalyse), Aufteilung der Schlaganfallrate nach CRP-Spiegeln: Physicians' Health Study (Ridker 1997); Effektivität der Statine bezüglich Schlaganfallprävention: WOSCOPS-Studie (Shepherd 1995); Erhöhtes Risiko von MI nach Schlaganfall und umgekehrt: CARE-Studie (Sacks 1996) und CAPRIE-Studie; Annahme, dass alle nach MI Statine mit entsprechender Effektivität erhalten: CARE-Studie (Sacks 1996) und LIPID-Studie; KHK-spezifische Mortalität: Krankenhaussterberaten (Goldberg 1998), Schlaganfall-spezifische Mortalität: Entscheidungsanalytische Modellierung: Oster 1994, Shepherd 1995 (WOSCOPS); Hintergrundmortalität: US-Sterbetafeln, Nutzwerte für Gesunde: Fryback 1993	Lebenszeitkosten für MI (Monografie: Stinnett 1996), Akut- und jährliche Schlaganfallkosten (zwei entscheidungsanalytische Modellierungen: Gage 1995, Oster 1994); Statintherapie: administratives Datenmaterial Red Topics Book, Rezeptgebühr: entscheidungsanalytische Modellierung Tsevat 1995, Compliance-Rate: Shepherd 1995, Downs 1998, Sacks 1996, Kosten für zwei weitere Praxisbesuche und zwei Leberfunktionstests im ersten Jahr der Behandlung für Patienten mit Statinbehandlung: Clinical Diagnostic Laboratory Fee Schedule von 2001 und National Physician Fee Schedule Relative Value File von 2001	MI, Schlaganfall, Tod

AFCAPS/TexCAPS = Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. AHA = American Heart Association. Hs-CRP = Hochsensitives C-reaktives Protein. KHK = Koronare Herzkrankheit. LDL = Low density lipoprotein. MI = Myokardinfarkt. US = US-amerikanisch.

3) Gesundheitseffekte

Klinische Zielgrößen und Zielgrößen des Modells

In ihren beiden Primärpräventionsmodellen von 2001 sowie 2002 verwendeten die Autoren Ess und Szucs im Prinzip die gleichen klinischen Ereignisse, kardiovaskulärer Tod durch KHK oder MI, nichttödlicher MI sowie instabile oder schwere stabile AP, die eine Angiografie, PTCA oder koronare Bypass-Operation erforderlich macht, als Gesundheitszustände, mit dem Unterschied, dass 2001 zusätzlich noch Ereignisse wie tödlicher und nichttödlicher ischämischer Schlaganfall hinzugenommen wurden. Im Sekundärpräventionsmodell wurden nur tödliche koronare Ereignisse und nichttödliche MI gewertet.

Im Modell von Blake dienten die Ereignisse MI und Tod ebenfalls als klinische Zielgrößen. Daneben wurde jedoch auch noch der Schlaganfall als Zielgröße einbezogen. Während im Sekundärpräventionsmodell von Ess und Szucs sowie im Markov-Modell von Blake die Gesundheitszustände mit Nutzwerten bewertet wurden, um anschließend QALY berechnen zu können, wurden die Gesundheitszustände in den beiden Primärpräventionsmodellen von Ess und Szucs nicht mit Nutzwerten bewertet. Anders als Ess und Szucs, die keine grafische Modelldarstellung lieferten, präsentierten Blake ein Blasendiagramm mit Markovzuständen, die der anfangs gesunde Patient im Laufe seines Lebens durchlaufen kann: er startet im Zustand „gesund“ und kann dort entweder verbleiben oder alternativ entweder sterben, einen MI oder einen Schlaganfall erleiden. Falls bereits ein MI bestanden hat und überlebt wurde, kann anschließend außerdem ein Schlaganfall oder umgekehrt ein MI nach einem überlebten Schlaganfall mit größerer Wahrscheinlichkeit auftreten, so die Annahme.

Modellannahmen

Welche Annahmen die Autorentteams Ess und Szucs sowie Blake genau getroffen haben und welcher Datenquelle diese im Detail entstammten, ist dem Anhang (Datenextraktion, Standardisierte Berichte) zu entnehmen, soll jedoch zusätzlich im Folgenden zusammenfassend dargestellt werden.

Ess und Szucs stützten sich im Rahmen ihrer Primärpräventionsmodellierungen von 2001 sowie 2002 bei den Informationen zu Studienpopulation und Kohortenaufteilung auf den National Health and Nutrition Examination Survey (Johnson 1993). In ihrem Sekundärpräventionsmodell von 2001 nehmen die Autoren Bezug auf die CARE-Studienpopulation (Sacks 1996).

Weiterhin zogen sie bei der Parameterwahl epidemiologische Daten aus großen epidemiologischen Studien wie der Seven Countries Studie (Verschuren 1995) und aus Primärpräventionsstudien wie beispielsweise der Physicians' Health Study 1989, der WOSCOPS-Studie (Shepherd 1995), der Helsinki Heart Study (Frick 1987) und der MRFIT-Studie (Kuller 1996) heran. Die Kostendaten entstammten unterschiedlichen Quellen, z. B. der Roten Liste (Deutschland), ebenso wie länderspezifischen Kosten-Effektivitäts-Analysen (z. B. Szucs 2000; Gianetti 1998) oder Expertenmeinungen (Dade Behring).

Blake hingegen verwendete für seine Annahmen zu den Charakteristika der Studienpopulation die Daten der AFCAPS/TexCAPS-Studie (Downs 1998; Ridker 2001). Aus den Daten dieser randomisierten klinischen Studie zur Effektivität von Statinen übernahmen die Autoren auch das 10-Jahres-Risiko für KHK-Ereignisse, das für diese Studienpopulation hochgerechnet wurde, jährliche MI-Raten bei hohem und niedrigem CRP sowie die Effektivität der Statintherapie bei erhöhtem hs-CRP (Ridker 2001). Daneben entlehnten sie weitere Parameter für KHK- und Schlaganfallrisiko populationsbasierten Studien bzw. Metaanalysen von RCT: z. B. verwendeten sie das so genannte statistische Update der AHA von 2002, das einen statistisch-epidemiologischen Überblick zu Herzkrankheiten und Schlaganfall liefert, und die Studie von Anderson 1990 in Bezug auf KHK und Brown 1996 sowie die Metaanalysen aus RCT von Atkins 1993 und Bucher 1998 in Bezug auf Schlaganfall. Ihre Daten zur Effektivität der Statine bei der Schlaganfallprävention beruhten auf der WOSCOPS-Studie (Shepherd 1995), einer Primärpräventionsstudie mit Pravastatin zur Vermeidung von KHK bei Männern mit Hypercholesterinämie. Erhöhte Risiken für MI nach Schlaganfall und umgekehrt entstammten der CARE-Studie (Sacks 1996) sowie der CAPRIE-Studie (CAPRIE Steering Committee 1996). Bei beiden handelt es sich um Sekundärpräventionsstudien mit Pravastatin (CARE) bzw. Clopidogrel und Aspirin (CAPRIE) zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse (CARE). Ess

und Szucs berechneten im Zusammenhang mit ihren beiden Primärpräventionsmodellen die Anzahl der auftretenden kardiovaskulären Ereignisse. Die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse über fünf Jahre für jede der Gruppen entnahmen sie den epidemiologischen Daten mehrerer Primärpräventionsstudien. Die Häufigkeitsverteilung der Ereignisse Tod durch KHK, nichttödlicher MI, anderes kardiovaskuläres Ereignis wurde mit 15 %, 50 % und 35 % angenommen. Sie nahmen eine Reduktion des RR um 60 % bei erhöhtem CRP durch eine Behandlung mit Aspirin (Ridker 1997) und um 80 % durch eine Statinbehandlung an (Ridker 1998). Aufgrund der Unterschiedlichkeit der verwendeten Datenquellen, nahmen die Autoren 2001 im Primärpräventionsmodell Prävalenzen erhöhter Cholesterinspiegel von 10 % für die Altersgruppe 35 bis 44 Jahre, 20 % für die Altersgruppe 45 bis 54 Jahre und 30 % für die Altersgruppe 55 bis 64 Jahre an. Ein Jahr später wurden leicht modifizierte Werte von jeweils 17 %, 23 % und 30 % für die gleichen Altersgruppen angenommen. Diese Angaben galten für alle untersuchten Länder, während die altersspezifischen Mortalitätsraten für kardiovaskuläre Erkrankungen landesspezifisch waren, und der Webseite der WHO für 2000 bzw. den OECD-Gesundheitsdaten entnommen worden waren. Die gewonnenen Lebensjahre wurden durch Multiplikation der Anzahl verhinderter Todesfälle mit der Lebenserwartung in diesem Alter errechnet.

Im Sekundärpräventionsmodell wurde eine Prävalenz hoher hs-CRP-Spiegel von 40 % berücksichtigt. Der Anteil rekurrenter Ereignisse, der unter Pravastatingabe verhindert werden kann, wurde auf 54 % bei Vorliegen eines hohen hs-CRP-Spiegels und auf 25 % bei niedrigem hs-CRP-Spiegel geschätzt unter der Voraussetzung eines gleichen LDL-, Triglyzerid- und Gesamtcholesterinspiegels. In den Gruppen mit hohem und niedrigem CRP. Das RR rekurrenter Ereignisse setzten die Autoren bei hohem um 75 % höher an als bei niedrigem hs-CRP-Spiegel.

Bei Blake wurden alle im Modell getroffenen Annahmen in einer Übersichtstabelle dargestellt: das 10-Jahres-Risiko von 8,7 % für KHK unter Personen mit niedrigem LDL-Spiegel entlehnten sie der AFCAPS/TexCAPS-Studie. Weiterhin wurde davon ausgegangen, dass es sich bei 54 % aller KHK-Ereignisse um einen MI handelt. Die angenommenen jährlichen Raten für MI und Schlaganfall wurden nach Alter, Geschlecht und (hohem/niedrigem) hs-CRP-Spiegel stratifiziert. Eine Statintherapie, so die Annahme, sollte bei niedrigem LDL und hohem hs-CRP das Risiko eines MI um 45 %, jedoch um 0 % bei niedrigem LDL und hs-CRP senken, zur Schlaganfallprävention wurde ein Beitrag von 10 %, unabhängig vom CRP-Spiegel, angesetzt. Ein erhöhtes RR nach erlittenem Schlaganfall für Herzinfarkt bzw. umgekehrt, wurde ebenfalls miteinkalkuliert, ebenso wie die Schwere des Schlaganfalls. Als Nutzwerte, die den einzelnen Gesundheitszuständen zugeordnet wurden, wurden 0,90 nach einem MI und 0,74 nach einem Schlaganfall und 0,67 für den Zustand nach MI und Schlaganfall eingesetzt.

Weder Ess und Szucs noch Blake berichteten in ihren Publikationen, wie die verwendete Literatur recherchiert worden war. Es wurden keinerlei Angaben zu einer Literaturrecherche bzw. -selektion sowie zu Methoden der Datenextraktion berichtet. Dementsprechend sind für keine der Modellierungen Qualitätskriterien für Ein- oder Ausschluss der zugrunde liegenden Literatur vermerkt.

Die Effektmaße für die ökonomische Analyse sind im Fall beider Primärpräventionsmodelle von Ess und Szucs gewonnene Lebensjahre und im Sekundärpräventionsmodell QALY. Bei Blake werden im Modell beide Effektmaße verwendet.

Bei Ess und Szucs erwies sich im Primärpräventionsmodell in beiden Publikationen, folglich in allen fünf Ländern, die Strategie mit hs-CRP-Test effektiver als die Strategie ohne hs-CRP-Test. Im Vergleich beider hs-CRP-Teststrategien mit unterschiedlicher Behandlungsfolge (Strategie B und C) erwies sich die Strategie B mit Statingabe für Personen mit grenzwertigen Lipidspiegeln, erhöhtem hs-CRP und weniger als zwei weiteren Risikofaktoren sowie Aspiringabe bei erhöhtem hs-CRP und wünschenswerten Lipidspiegeln, effektiver als Strategie C mit Aspirinbehandlung jener Personen, die zwar erhöhte hs-CRP-Werte haben, aber anhand ihres Lipidstatus nicht die Kriterien zur Statinbehandlung erfüllen.

Blake kam für den Basisfall zum Ergebnis, dass die Strategie mit Statinbehandlung aller die effektivste ist, gefolgt von der Screeningstrategie und der Strategie ohne Screening als die am wenigsten effektivste Strategie.

4) Kosten

Berücksichtigte Kosten

Obwohl die beiden Autorentteams Ess und Szucs sowie Blake von einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive ausgehen, wurden in allen drei Studien in den Modellen nur direkte medizinische Kosten einbezogen, Kosten für Produktivitätsausfälle fanden keinen Eingang.

Ess und Szucs berücksichtigten die Kosten für den hs-CRP-Test, die Statinbehandlung, die Aspirinbehandlung, Kosten bei Ereigniseintritt für kardiovaskulären Tod, MI inklusive Follow-up-Kosten und für andere kardiovaskuläre Ereignisse. Blake führten die berücksichtigten Kosten detaillierter auf. Dies waren jährliche Kosten von Statinen unter Berücksichtigung der Compliance-Rate und der Rezeptgebühr, die Kosten eines hs-CRP-Tests mit zusätzlicher Berücksichtigung von zwei Praxisbesuchen und Leberfunktionstests, Lebenszeitkosten eines MI, Akutkosten sowie jährliche Kosten nach einem Schlaganfall.

Quellen für die Kostendaten

Angaben zur Bewertung der Kosten, also um welche Art Preise es sich handelte (z. B. Marktpreise, Fallpauschalen, aus anderen Studien) fehlten bei Ess und Szucs insofern als die angegebenen Quellen für die Kostendaten den einzelnen Preisen nicht zugeordnet werden konnten. Anhand der Literaturangaben darf davon ausgegangen werden, dass für Deutschland zumindest teilweise Marktpreise verwendet wurden, da die Rote Liste zum Einsatz kam. Ess und Szucs nannten ferner als verwendete Preise, verschieden je nach Land, die Berücksichtigung des vierfachen Preises eines hs-CRP-Tests (ohne weitere Erklärung des Vorgehens), den Preis der Statinbehandlung und analog der Aspirinbehandlung jeweils pro Patientenjahr der Behandlung sowie die Preise für den kardiovaskulären Tod, einen MI inklusive Follow-up-Kosten und für andere kardiovaskuläre Ereignisse. Unklar bleibt, ob die Preise sowohl im Primär- als auch im Sekundärmodell in gleicher Weise zur Anwendung kamen, oder ob sie nur jeweils für eins der Modelle galten, was nicht deutlich beschrieben wurde.

Die Kostendaten bei Blake basieren auf Daten aus anderen Kosten-Effektivitäts-Analysen mittels entscheidungsanalytischer Modellierung (Gage 1995, Oster 1994) und einer Monografie (Stinnet In: Gold CE in Health and Medicine 1996). Zur Bewertung der Preise wurden US-amerikanische Arzneimittelpreislisten und Gebührenordnungen herangezogen (Drug Topics Red Book, Clinical Diagnostic Laboratory Fee Schedule von 2001, National Physician Fee Schedule Relative Value File von 2001) herangezogen.

Aus der Modellstruktur, den Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten der Ereignisse und den dafür angegebenen Kosten, wäre die Erstellung eines Mengengerüsts bei Blake möglich. Bei Ess und Szucs fehlen allerdings die Angaben zur Modellstruktur, so dass hier Mengengerüste nur partiell nachvollzogen werden können.

5) Diskontierung und Währungskonversion

Eine Diskontierung von jährlich 3 % und eine Inflationsbereinigung wurden nur bei Blake, nicht bei Ess und Szucs durchgeführt. Die Diskontierung bei Blake betraf sowohl Kosten als auch gewonnene Lebensjahre. Ob auch QALY diskontiert wurden, bleibt nur zu vermuten. Während Ess und Szucs die Kosten in Euro ohne Bezugsjahr angeben, rechnet Blake auf Basis von US-Dollar von 2000. Eine Währungskonversion bei Ess und Szucs muss vermutet werden, da nicht alle der betrachteten Länder den Euro als Währung besitzen, so dass eine Umrechnung stattgefunden haben muss. Angaben zur Methodik fehlen jedoch.

6) Behandlung von Unsicherheiten

Für die Länder Deutschland, Italien, Frankreich, Schweiz und Spanien führten Ess und Szucs im Primärpräventionsmodell Ein-Weg-Sensitivitätsanalysen für die Parameter „Preis des Tests“ und „Kosten kardiovaskulärer Ereignisse“ durch, um deren Einfluss auf die Kosten-Effektivitäts-Ratio festzustellen. Die genauen Ergebnisse finden sich im Kapitel Qualitative Informationssynthese tabellarisch dargestellt (Kapitel 6.5.2.3.3). Im Zusammenhang mit dem Sekundärpräventionsmodell fehlt eine Sensitivitätsanalyse.

Blake führt für alle 14 Parameter eine Ein-Weg-Sensitivitätsanalyse durch. Die Variablen waren im Einzelnen „Jährliches MI-Risiko“, „Kosten der Statintherapie“, „Wirksamkeit der Statintherapie bei MI-Prävention“, „Nutzwert nach MI“, „Erhöhtes MI-Risiko verbunden mit hohem hs-CRP“, „Diskontierungsrate“, „Preis eines kardiovaskulären Ereignisses“, „Wirksamkeit der Statintherapie bei der Schlaganfallprävention“, „Jährliche Mortalität nach MI“, „Jährliches Schlaganfallrisiko“, „Rate tödlicher MI“, „Nutzwert nach MI/Schlaganfall“, „Preis eines hs-CRP-Screeningtests“, „Nutzwert nach Schlaganfall“. Auch hier sind die genauen Ergebnisse der Tabelle 60 zu entnehmen.

Die Wahl der Spannweite der variierten Parameter wurde weder bei Ess und Szucs in beiden Publikationen, noch bei Blake begründet. Ebenso wenig wurde eine Erklärung für die Einordnung der Parameter in sensitive, mittelsensitive oder hochsensitive abgegeben. Abschließend bleibt festzustellen, dass in keiner der drei Publikationen Sensitivitätsanalysen für strukturelle Parameter durchgeführt wurden.

7) Schlussfolgerungen der Autoren

Aufgrund ihrer Ergebnisse aus den Modellierungen kommen Ess und Szucs innerhalb der Gesundheitssysteme der Länder Deutschland, Italien, Schweiz, Frankreich, Spanien und Blake für die USA zum Ergebnis, dass eine Strategie mit hs-CRP-Screening in Kombination mit einer Behandlung bei erhöhten CRP-Werten im Vergleich zu einer Strategie ohne Screening in jedem Fall kosteneffektiv ist. Ess und Szucs untersuchten dies für den Primär- und Sekundärpräventionsansatz und Blake insbesondere für männliche und weibliche Patienten ohne offenkundige Hyperlipidämie.

6.5.2.3.2 Bewertung der Studienqualität

Die Bewertung der Studienqualität der einzelnen Studien mittels Checkliste 3 für gesundheitsökonomische Studien ist im Anhang in alphabetischer Reihenfolge des Namens des Erstautors zu finden. Dort sind die im Folgenden behandelten Ergebnisse detailliert aufgeführt.

Fragestellung und Evaluationsrahmen

In der Einleitung stellten Blake den wissenschaftlich-epidemiologischen Kontext bezüglich KHK sehr knapp dar und unterließen es, die Fragestellung in der Einleitung genauer zu formulieren, was bei den beiden Artikeln von Ess und Szucs geschehen ist.

Blake hat die Technologien inklusive der Dosierung der Statine klar genannt und die Zielpopulation genau beschrieben. Außerdem wurden ein angemessener Zeithorizont gewählt, die Perspektive eindeutig benannt sowie die entsprechenden Effekte und Kosten einbezogen, abgesehen davon, dass Kosten für Produktionsausfall nicht berücksichtigt wurden. Bei den beiden Publikationen von Ess und Szucs war die Fragestellung allgemein auf Präventionsstrategien ausgerichtet. Da jedoch in der Analyse nur Bezug genommen wurde auf die Statintherapie zur Prävention, konnte die Vollständigkeit der untersuchten Technologien nicht bestätigt werden. Außerdem wurde die Studienpopulation nicht schlüssig und eindeutig beschrieben. Die Klassifikation der Gruppen anhand der Lipidspiegel wies zum Teil Unklarheiten auf. Der Zeithorizont von fünf Jahren erscheint bei einer Präventionsmaßnahme, die meistens lebenslang durchgeführt werden muss, als kurz, hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Datenlage für den 5-Jahres-Zeitraum besser durch Studienergebnisse aus den klinischen Studien zur Wirksamkeit von Statinen abgesichert ist. Die Perspektive der Untersuchung wurde in beiden Publikationen benannt.

Analysemethoden und Modellierung

Blake stellte die Struktur des Markov-Modells transparent dar, die Wahrscheinlichkeiten und die Kostenparameter wurden vollständig in einer Tabelle präsentiert. Alle Annahmen wurden explizit formuliert, die Datenquellen waren transparent und erschienen adäquat. In der Publikation von Ess und Szucs wurde die Art des entscheidungsanalytischen Modells nicht genannt und die Modellstruktur nicht im Einzelnen beschrieben oder abgebildet, so dass nicht mit Sicherheit bestimmt werden kann, ob wirklich alle Parameter angegeben sind. Jedoch konnte kein Parameter als offensichtlich fehlend detektiert werden.

Allerdings blieben gewisse Unklarheiten bezüglich mancher Parameter bestehen. Als Beispiele seien an dieser Stelle die Berechnung der kardiovaskulären Ereignisse über fünf Jahre nach Gruppen angeführt, wobei man nicht eindeutig davon ausgehen kann, dass Altersgruppen damit gemeint sind, und die Unklarheiten, in welcher Form die Ergebnisse aus epidemiologischen Studien zu den Lipidspiegelprävalenzen berücksichtigt wurden. Weder wurden genaue Zahlen genannt, noch wird klar, auf welche Weise die Zahlen in die Analyse eingingen. Auch bei Ess und Szucs wurden Datenquellen und Pfadwahrscheinlichkeiten offengelegt. Für das Sekundärpräventionsmodell von 2001 waren diese Angaben jedoch lückenhaft.

Gesundheitseffekte

Bei allen drei Publikationen wurden die relevanten Gesundheitszustände für den gewählten Zeithorizont und die gewählte Perspektive berücksichtigt und explizit aufgeführt. Die zur Berechnung verwendeten Parameter wurden wie oben bereits festgehalten, bei Ess zumindest überwiegend, bei Blake vollständig genannt, jedoch werden weder in den Publikationen von Ess noch bei der Publikation von Blake eine systematische Literaturrecherche und -selektion beschrieben, so dass die Auswahl der genannten Literaturquellen unklar bleibt. Soweit in der Studie von Blake Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet wurden, wurden in den hierfür herangezogenen Quellen hierzu übliche Instrumente verwendet (z. B. Time-trade-off-Methode).

Kosten und Diskontierung

Die direkten medizinischen Kosten für hs-CRP-Test, Therapie und Ereignisse wurden bei Blake jeweils summarisch, die Zusammensetzung aber nicht im Einzelnen angegeben: So werden beispielsweise Lebenszeitkosten für einen MI angegeben, aber nicht näher spezifiziert. Zudem stammen die Kosten hierzu von 1993, was bei den Veränderungen in der Kardiologie wie beispielsweise der Einführung des Stentings bei der PTCA, der Verwendung von Glycoprotein IIb/IIIa wahrscheinlich nicht mehr den Stand der Technologie zum Zeitpunkt der Erstellung der Publikation widerspiegelt. Deshalb erscheinen die Datenquellen für die Kosten hier nur teilweise adäquat. Die Ermittlung der Preise wird nur bei einzelnen Komponenten detailliert beschrieben. Trotz gesellschaftlicher Perspektive wurden Kosten für Produktivitätsausfälle nicht berücksichtigt. Die Währung und das Bezugsjahr wurden genannt. Bei Ess und Szucs werden ebenfalls nur summarische Kosten für hs-CRP-Test, Statintherapie und Ereignisse genannt. Die Preisgerüste waren intransparent, zumal die Quellen nicht eindeutig den Preisen zugeordnet und die Methoden der Preisermittlung nicht nachvollzogen werden konnten. Während Blake außer Produktionsausfallskosten alle für die Perspektive relevanten übrigen Kosten, z. B. die Rezeptgebühr oder zwei Arztbesuche mit bestimmten Tests, miteinbezogen haben, lässt sich bei Ess und Szucs, die z. B. diese beiden Parameter nicht miteinkalkuliert haben, nicht erkennen, dass hier eine Analyse unter gesamtgesellschaftlicher Perspektive angestrebt wurde.

Die Währungskonversion ist außerdem in beiden Publikationen von Ess intransparent. Die Angaben zu einer Inflationsbereinigung fehlten, eine Diskontierung wurde im Unterschied zur Studie von Blake nicht durchgeführt.

Ergebnispräsentation

Gesundheitseffekte und Kosten wurden bei Blake pro Kopf dargestellt, die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER) wird im Vergleich zur nächstteureren Strategie und nicht nur im Verhältnis zur Vergleichsstrategie berichtet, wie es bei Ess und Szucs trotz teilweise gegenteilig im Methodenteil angekündigter Aussagen beobachtet wurde. Bei Ess wurden Kosten und Effekte nicht pro Kopf, sondern pro Kohorte von 100.000 Personen angegeben. Die Kosten sind nur grafisch dargestellt, genaue Zahlen fehlen. Für die Kosten-Nutzwert-Analyse im Sekundärpräventionsmodell von 2001 wurden nur lebensqualitätsadjustierte Effekte berichtet. Im Methodenteil der Publikation von 2002 wurde angekündigt, dass auch Strategien B und C miteinander verglichen werden sollten, dies fand keine Entsprechung im Ergebnisteil. Eine Modellvalidierung wurde weder bei Blake noch bei Ess durchgeführt.

Behandlung von Unsicherheiten

Blake führte, zwar nicht für strukturelle Elemente, jedoch für alle Parameter univariate und für die sensitivsten Parameter darunter zusätzlich Drei-Wege-Sensitivitätsanalysen durch.

Auch wenn anhand der fehlenden Begründung der Autoren nicht mit letzter Gewissheit beurteilt werden kann, ob die Bereiche der Variation für alle Parameter plausibel sind, sind jedoch die Bereiche angegeben.

Auch Ess und Szucs führten in beiden Publikationen univariate Sensitivitätsanalysen durch, jedoch nicht für das Sekundärpräventionsmodell von 2001 und nur für zwei der Parameter im Primärpräventionsmodell. Mehr-Wege- und strukturelle Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt. Die Auswahl des Variationsbereichs und der Parameter blieb unbegründet.

Diskussion

Insgesamt wurden in allen drei Publikationen einige wesentliche Punkte nicht diskutiert. Im Artikel von Ess und Szucs von 2001 fanden keine kritische Beurteilung der Datenquellen, Datenauswahl, Literaturrecherche, Modellstruktur, der Annahmen, der Kostenberücksichtigung, der Sensitivitätsanalyse und der Perspektive statt. Dies führt vor allem dazu, dass neben einem kurzen Satz zur Schwäche von entscheidungsanalytischen Modellierungen allgemein, keine Limitationen aufgedeckt wurden außer der Einschränkung, dass nur Männer und keine Frauen oder Alten in die Analyse aufgenommen wurden, was sich auf die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auswirken könne.

Die Diskussion des Artikels von Ess und Szucs von 2002 gleicht fast wörtlich der Diskussion von 2001, sogar im Hinblick auf die Ergebnisse, die fälschlicherweise mitübernommen wurden und zu einer nicht ganz korrekten Schlussfolgerung führten.

In der Diskussion von Blake wurde nicht auf die fehlende Recherchestrategie eingegangen, doch Richtung und Größe unsicherer Parameter sowie gewisse Einschränkungen der Annahmen, z. B. dass keine Daten zur Auswirkung von Statinen auf Revaskularisierungen gefunden wurden, wurden diskutiert. Außerdem wurden die Ergebnisse im Kontext mit anderen unabhängigen Gesundheitsprogrammen gezeigt und eine Aussage bezüglich der Generalisierung der Ergebnisse getroffen.

Schlussfolgerungen

Die Schlussfolgerungen von Blake sind stimmig. Sie geben eine konsistente Antwort auf die untersuchte Fragestellung. In den Publikationen von Ess und Szucs wurde durch die Ergebnisse bestätigt, dass hs-CRP zur Risikostratifizierung die Effektivität einer Statintherapie verbessern kann. Allerdings kann es aber auch noch andere Möglichkeiten jenseits von Aspirin- und Statintherapie geben. Ansonsten sind die Aussagen korrekt und stimmig vor dem wissenschaftlichen Hintergrund.

2002 bezog sich jedoch bei Ess und Szucs die Schlussfolgerung zum Teil hinsichtlich der Subgruppen, bei welchen der Einsatz kostensparend sei, auf die Ergebnisse von 2001, die fälschlicherweise übernommen wurden. Die Antwort passt jedoch zum Großteil auch auf die Fragestellung von 2002, die durch die neuen Ergebnisse belegt wurden.

Die folgende Tabelle gibt eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Checklistenbewertung.

Tabelle 44: Ergebnisse der Checklistenbewertung zur Studienqualität (Fragestellung, Evaluationsrahmen, Analysemethoden und Modellierung)

	Ess 2001	Ess 2002	Blake 2003
Fragestellung	Präzise Formulierung und ausreichende Darstellung des Problemkontextes	Fragestellung präzise, ausreichende Darstellung des Problemkontextes	Fragestellung in der Einleitung nicht formuliert, Vergleichstechnologie wird nicht erwähnt
Evaluationsrahmen	Fragestellung allgemein auf Präventionsstrategien ausgerichtet, jedoch nur Statintherapie untersucht, für Sekundärpräventionsmodell fehlt Begründung der Vergleichsstrategie, Zielpopulation für Sekundärpräventionsmodell nicht klar beschrieben, Zeithorizont zu kurz, keine indirekten Kosten berücksichtigt trotz gesamtgesellschaftlicher Perspektive	Im Methodenteil Ankündigung, dass die beiden Teststrategien auch miteinander verglichen werden, was sich im Ergebnisteil nicht findet, leichte Unklarheiten in Bezug auf Zielpopulation, Zeithorizont zu kurz, indirekte Kosten trotz gesamtgesellschaftlicher Perspektive nicht berücksichtigt	Relevante Technologien berücksichtigt, detaillierte Beschreibung von Zielpopulation, angemessener Zeithorizont, Zielperspektive genannt, explizite Begründung der Vergleichstechnologien fehlt, indirekte Kosten nicht berücksichtigt
Analysemethoden und Modellierung	Keine grafische Darstellung der Modellstruktur und Modelltyp vage genannt, Parameter aufgelistet, keine systematische Literaturrecherche	Keine grafische Darstellung der Modellstruktur und Modelltyp vage genannt, Parameter aufgelistet, keine systematische Literaturrecherche	Transparente Aufstellung aller Annahmen und der Datenquellen, grafische Darstellung des Modells, Modelltyp genannt, Parameter aufgelistet, Annahmen klar formuliert, keine systematische Literaturrecherche

Tabelle 45: Ergebnisse der Checklistenbewertung zur Studienqualität (Gesundheitseffekte, Kosten, Diskontierung)

	Ess 2001	Ess 2002	Blake 2003
Gesundheitseffekte	Alle für Perspektive und Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt, für Sekundärpräventionsmodell keine adäquaten Quellen aufgeführt, keine systematische Literaturrecherche und Quellenauswahl, im Primärpräventionsmodell keine Nutzwerte, im Sekundärpräventionsmodell keine Quellen dafür angegeben	Alle für Perspektive und Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt, keine systematische Literaturrecherche, keine Bewertung der Gesundheitszustände mit Präferenzen, jedoch Quellen für Annahmen genannt	Quellen genannt und adäquat, alle relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und mit Präferenzen bewertet, jedoch keine systematische Literaturrecherche bezüglich der Quellen
Kosten	Mengengerüste grob dargestellt, Preise genannt, jedoch nicht ihr Zustandekommen, Quellen nicht eindeutig zuzuordnen, Bezugsjahr der Währung nicht genannt, keine Angaben zu Währungskonversion und Inflationierung	Mengengerüste grob dargestellt, Preise genannt aber nicht erklärt, nicht alle relevanten Kosten für Perspektive berücksichtigt, Bezugsjahr der Währung fehlt, keine Angaben zu Inflationierung und Währungskonversion	Mengengerüst anhand der Annahmen teilweise nachvollziehbar, Preisgerüst samt Quellen teilweise genannt, aber nicht sehr detailliert, berücksichtigte Kosten entsprechen weitgehend der Perspektive, Inflationierung fachgerecht
Diskontierung	Keine Diskontierung	Keine Diskontierung	Sowohl von Kosten als auch von Effekten, mit Angabe des Referenzjahres

Tabelle 46: Ergebnisse der Checklistenbewertung zur Studienqualität (Ergebnispräsentation, Behandlung von Unsicherheit)

	Ess 2001	Ess 2002	Blake 2003
Ergebnispräsentation	Keine detaillierte Modellbeschreibung, keine pro-Kopf-Darstellung der (inkrementellen) Kosten und Effekte, im Sekundärpräventionsmodell keine reinen (nicht lebensqualitäts-adjustierten) Effekte für Sekundärpräventionsmodell, keine Modellvalidierung	Keine detaillierte Modellbeschreibung, keine pro-Kopf-Darstellung der (inkrementellen) Kosten und Effekte, keine Modellvalidierung	Modell grafisch dargestellt, Inkrementelle Gesundheitseffekte und Kosten jeweils pro Kopf präsentiert, nicht aggregiert, keine Modellvalidierung
Behandlung von Unsicherheit	Keine multivariaten Sensitivitätsanalysen, keine Sensitivitätsanalyse für Sekundärpräventionsmodell, keine Sensitivitätsanalysen für strukturelle Parameter, Ergebnisse dokumentiert	Nur univariate Sensitivitätsanalysen und nicht für alle Parameter, keine Sensitivitätsanalysen für strukturelle Elemente, Ergebnisse dokumentiert	Univariate Sensitivitätsanalysen aller Parameter, Drei-Wege-Sensitivitätsanalysen für sensitive Parameter, nicht für Strukturparameter, Ergebnisse dargestellt

Tabelle 47: Ergebnisse der Checklistenbewertung zur Studienqualität (Diskussion, Schlussfolgerungen)

	Ess 2001	Ess 2002	Blake 2003
Diskussion	Keine kritische Beurteilung der Datenqualität, keine hinreichende Diskussion der Sensitivitätsanalyse bzw. der Modellannahmen oder Modellstruktur, von Einschränkungen, des Zeithorizonts, der Diskontierung, der ethischen und Verteilungsfragen	Diskussion gleicht fast wörtlich dem Artikel von Ess 2001, die Ergebnisse wurden auch nicht richtig übernommen, Kritikpunkte an der Diskussion des Artikels von 2001 gelten auch für den vorliegenden	Keine ausreichende kritische Beurteilung der Datenqualität bzw. keine ausreichende Diskussion der Modellannahmen, Sensitivitätsanalyse oder Modellstruktur, Einschränkungen und Generalisierbarkeit der Studie teilweise diskutiert, keine Miteinbeziehung ethischer und Verteilungsfragen, jedoch Vergleich mit IKER von Behandlungsstrategien bezüglich anderer Erkrankungen
Schlussfolgerung	Fragestellung war allgemeiner gestellt, daher beantworteten Ergebnisse nur zum Teil die Fragestellung	Inkonsistenz bei Ableitung der Schlussfolgerung aus den Ergebnissen, eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung wurde gegeben	Konsistente Ableitung aus Ergebnissen und gemäß Wissensstand

IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation.

6.5.2.3.3 Qualitative Informationssynthese

Ermittelte Gesundheitseffekte

Ess und Szucs berechneten im Primärpräventionsmodell für Deutschland und Italien, dass bei der Teststrategie, gefolgt von einer Behandlung der Patienten mit erhöhtem hs-CRP-Spiegel entweder mit Aspirin oder mit einem Statin im Vergleich zur Strategie ohne Test in jedem Fall Lebensjahre gewonnen werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 49 und Tabelle 50 im Anschluss an das Kapitel Kosten einzusehen.

Die genaue Anzahl der gewonnenen Lebensjahre ist in Strategie B (siehe oben) noch einmal höher als in Strategie C (siehe oben). Dabei zeigte sich eine klare Altersabhängigkeit: je älter der Patient desto mehr Lebensjahre können mit der Teststrategie gewonnen werden. Für Deutschland lassen sich für die Altersgruppen 35 bis 44 Jahre, 45 bis 54 Jahre und 55 bis 64 Jahre je 431, 3.367 und 5.640 gewonnene Lebensjahre mit Strategie B verzeichnen, mit Strategie C sind es 287, 2.926 und 4.324 gewonnene Lebensjahre.

Für Italien ergaben sich für die Altersgruppen 35 bis 44 Jahre, 45 bis 54 Jahre und 55 bis 64 Jahre für die Strategie B 485, 3.078 und 5.449 gewonnene Lebensjahre, bei Strategie C betrug die Anzahl 224, 2.629 und 4.018 gewonnene Lebensjahre. Die Zahl der gewonnenen Lebensjahre wurde in der Publikation der gleichen Autoren 2002 für die Länder Frankreich, Spanien und Schweiz nicht explizit aufgeführt.

Eine Überlegenheit der Strategie mit hs-CRP-Test gegenüber jener ohne Test ergab sich auch für die Länder Frankreich, Spanien und Schweiz durch den Rückgang der kumulativen Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse über fünf Jahre in einer ganzen Kohorte von Männern, die jedoch im Fall der Länder Italien und Deutschland 300.000, im Fall der Länder Frankreich, Spanien und Schweiz 100.000 Männer betrug. So wurden in den Alterskohorten 35 bis 44 Jahre, 45 bis 54 Jahre und 55 bis 64 Jahre für Deutschland unter Annahme der Strategie ohne Test je 934, 4.400 und 11.000 Ereignisse beobachtet. Für die Strategie C mit Test (siehe oben) war die Zahl etwas geringer mit 882, 3.690 und 9.440 Ereignissen für die drei Altersgruppen. Am besten schnitt Strategie B mit Test (siehe oben) ab. Hier wurden 842, 3.483 und 9.000 Ereignisse registriert.

Ein vergleichbares Resultat ergab sich auch für Italien: die Vergleichsstrategie ohne hs-CRP-Test zeigte die schlechtesten Ergebnisse. Hier wurden in den Altersgruppen 35 bis 44 Jahre, 45 bis 54 Jahre und 55 bis 64 Jahre 740, 3.134 und 8.351 Ereignisse beobachtet. Strategie C erzielte mittlere Werte für alle Altersgruppen mit 699, 2.629 und 6.986 Ereignissen. Auch hier fanden die wenigsten Ereignisse mit Strategie C statt. Die genauen Zahlen für die drei Altersgruppen belaufen sich auf 658, 2.414 und 6500 Ereignisse in fünf Jahren. Insgesamt wurde für Strategie B in Deutschland in der Altersgruppe 55 bis 64 Jahre mit 21 % die höchste Reduktion errechnet. Auch für Italien sieht man anhand der Reduktion um 22,2 %, dass diese Altersgruppe von allen am meisten von Strategie B profitieren könnte.

Zum gleichen Ergebnis kommen die Analysen für die Länder Frankreich, Schweiz und Spanien. Die genauen Zahlen lauten hier für Frankreich in den Altersgruppen 35 bis 44 Jahre, 45 bis 54 Jahre und 55 bis 64 Jahre unter der Voraussetzung der Strategie A ohne hs-CRP-Test 766, 2.334 und 5.666 Ereignisse in fünf Jahren. Strategie B führt in Frankreich zu 670, 1.923 und 4.453 Ereignissen und Strategie C bedeutet in den drei Altersgruppen 714, 2.000 und 4.748 Ereignisse in einer Kohorte von 100.000 Franzosen.

Für Schweizer Männer im Alter von 35 bis 44, 45 bis 54 und 55 bis 64 Jahren treten die wenigsten Ereignisse ebenfalls bei Strategie B auf. Im Gegensatz zur Strategie A mit 640, 2.660 und 6.266 und Strategie C mit 596, 2.285 und 5.251 Ereignissen, fanden sich unter Strategie B nur 560, 2.197 und 4.925 Ereignisse.

Spanische Männer würden unter Strategie A ohne Test in den Altersgruppen 35 bis 44 Jahre, 45 bis 54 Jahre und 55 bis 64 Jahre 760, 2.534 und 7.366 Ereignisse erfahren, unter Strategie B 665, 2.088 und 5.790 Ereignisse und mit Strategie C 708, 2.172 und 6.173.

Im Sekundärpräventionsmodell gaben Ess und Szucs die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse über

fünf Jahre hinweg in einer Kohorte von 10.000 Patienten mit kardiovaskulärer Vorgeschichte und erhöhtem hs-CRP-Spiegel (unklar aus welchem Land stammend) an, die entweder mit Placebo oder mit Pravastatin behandelt wurden. Sie differenzierten nach kardiovaskulärem Tod, MI und anderem Ereignis. Auf das Ereignis kardiovaskulärer Tod entfielen für Pravastatin nach hs-CRP-Test 420 Fälle, nach Placebo 580 Fälle. Für MI ergaben sich 832 Fälle nach Pravastatin und hs-CRP-Test sowie 1.125 nach Placebo und für andere Ereignisse 1.290 nach Pravastatin und CRP-Test gegenüber 1.705 mit Placebo.

Blake ermittelte die Gesundheitseffekte zugleich in Form von Restlebenserwartung und QALY für einen 58-jährigen Mann bzw. eine Frau gleichen Alters (siehe Tabelle 51). Während sich bei einem Mann ohne hs-CRP-Screening eine Restlebenserwartung von 14,471 Jahren und 12,217 QALY ergab, hatte ein Mann mit hs-CRP-Screening eine Restlebenserwartung von 14,577 Jahren und 12,323 QALY. In der Gruppe, in der alle mit Statinen behandelt wurden, waren die Restlebenserwartung mit 14,589 Jahren und die qualitätsadjustierte Lebensqualität mit 12,336 QALY am höchsten.

Bei Frauen ist die Restlebenserwartung insgesamt höher, der Trend jedoch der gleiche: ohne hs-CRP-Screening sind noch 16,766 Lebensjahre und 13,910 QALY zu erwarten. Mit Screening werden durchschnittliche Werte von 16,843 Jahren Restlebenserwartung und 13,983 QALY erreicht, wenn alle mit Statinen behandelt werden 16,855 Jahre Restlebenserwartung und 13,995 QALY. Ohne hs-CRP-Screening verstarben nach zehn Jahren gemäß dem Modell von Blake 17 % aller Patienten, 5 % erlitten einen MI, Schlaganfall oder beides, aber überlebten. 78 % verblieben ereignisfrei.

Mit Statingabe in Abhängigkeit vom hs-CRP-Screening verstarben nach zehn Jahren 12 %, 3 % erlitten einen MI, einen Schlaganfall oder beides und überlebten diesen und 85 % blieben ereignisfrei.

Kosten

In Tabelle 48 sind die berücksichtigten Kosten in den drei untersuchten Publikationen dargestellt, Ergebnisse für Kosten und Gesundheitseffekte aller drei Publikationen sind in Tabelle 49, Tabelle 50, Tabelle 51 im Anschluss an dieses Kapitel zu finden.

Da die genauen Kosten der einzelnen Strategien von Ess und Szucs in beiden Publikationen nicht angegeben, sondern nur im Diagramm ohne Angabe von Zahlen dargestellt wurden, können diese nur in etwa genannt werden. Für Deutschland und Italien wurden 2001 die Kosten für eine Kohorte von 300.000 Männern in den Altersgruppen 35 bis 44 Jahre, 45 bis 54 Jahre und 55 bis 64 Jahre im Rahmen des Primärpräventionsmodells berechnet.

Strategie B ist in beiden Ländern in allen drei Altersgruppen über fünf Jahre die teuerste Strategie.

Die aus dem Diagramm geschätzten (und daher nicht der Währungskonversion und Inflationsbereinigung unterzogenen) Werte belaufen sich für die drei Altersgruppen in Deutschland unter der Annahme der Strategie B auf ca. 50 Mio., 110 Mio. und 235 Mio. Euro. Die Strategien A und C können auf ca. 35 Mio., 75 Mio. und 195 Mio. Euro bzw. 40 Mio., 70 Mio. und 175 Mio. Euro beziffert werden. Für Italien erwies sich ebenfalls Strategie B in allen Altersgruppen mit ca. 40 Mio., 85 Mio. und 150 Mio. Euro als die teuerste. Die Strategien A und C beliefen sich auf ca. 26 Mio., 50 Mio. und 95 Mio. bzw. 27 Mio., 50 Mio. und 90 Mio. Euro.

2002 veröffentlichten Ess und Szucs im Diagramm die Gesamtkosten für die drei Strategien in den Ländern Frankreich, Schweiz und Spanien. Wie auch in Deutschland und Italien ist durchwegs die Strategie B als die teuerste anzunehmen. Für Frankreich betragen die Gesamtkosten in den Altersgruppen 35 bis 44 Jahre, 45 bis 54 Jahre und 55 bis 64 Jahre ca. 50 Mio., 100 Mio. und 175 Mio. im Gegensatz zur Strategie A mit ca. 29 Mio., 57 Mio. und 108 Mio. Euro bzw. Strategie C mit ca. 30 Mio., 58 Mio. und 102 Mio. Euro. Für die Schweiz waren dem Diagramm für die drei Altersgruppen in Strategie B als höchste Werte von ca. 43 Mio., 100 Mio. und 173 Mio. Euro zu entnehmen, während die Werte für die Strategie A mit ca. 25 Mio., 60 Mio. und 120 Mio. Euro und für die Strategie C mit ca. 26 Mio., 60 Mio. und 115 Mio. Euro darunter lagen.

Ebenso war auch für Spanien Strategie B für alle Altersgruppen mit ca. 42 Mio., 85 Mio. und 140 Mio. Euro am teuersten. Strategie A mit ca. 25 Mio., 40 Mio. und 75 Mio. Euro und Strategie C mit ca. 27 Mio., 43 Mio. und 75 Mio. Euro sind als deutlich kostengünstiger. Für das Sekundärpräventionsmodell wurden keine Kostenergebnisse dargestellt.

Blake gab die genauen Kosten für den Basisfall 58-jähriger Mann und gleichaltrige Frau an. Die Kosten in Originalwährung wurden in deutsche Euro 2006 umgerechnet (siehe Methoden) und im Folgenden angegeben: Ohne Screening lagen die Kosten für einen Mann bei 10.271 Euro, mit Screening bei 15.785 Euro und bei Statinbehandlung aller bei 22.813 Euro. Für eine Frau kamen die Autoren auf 8.109 Euro ohne Screening, auf 15.569 Euro mit Screening und auf 23.786 Euro bei Statinbehandlung für alle. Die kostengünstigste Strategie ist die ohne hs-CRP-Screening, gefolgt von der mit CRP-Screening und der teuersten Strategie mit Statinbehandlung für alle ohne hs-CRP-Test.

Tabelle 48: Berücksichtigte Kosten und Währung in allen eingeschlossenen Studien

Studie	Währung	Bezugsjahr	Berücksichtigte Kosten
Ess 2001, Primärpräventionsmodell	Euro	K. A.	Direkte medizinische Kosten für hs-CRP-Test, Statinbehandlung, Aspirinbehandlung, kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt (inklusive Follow-up-Kosten) und andere kardiovaskuläre Ereignisse
Ess 2001, Sekundärpräventionsmodell	Euro	K. A.	Direkte medizinische Kosten: Kosten für hs-CRP-Test, für Statinbehandlung, Aspirinbehandlung, Kosten für kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt (inklusive Follow-up-Kosten) und andere kardiovaskuläre Ereignisse
Ess 2002	Euro	K. A.	Direkte medizinische Kosten für hs-CRP-Test, Statin- und Aspirinbehandlung, kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt (inklusive Follow-up-Kosten) und andere kardiovaskuläre Ereignisse
Blake 2003	US-Dollar	2000	Direkte medizinische Kosten für hs-CRP-Test, Statintherapie, Akut- und Folgekosten für Myokardinfarkt und Schlaganfall

Hs-CRP = Hochsensitives C-reaktives Protein. K. A. = Keine Angabe. US = Amerikanisch.

Tabelle 49: Kosten und Effekte in der Studie von Ess 2001

Studie	Land	Strategie	Gesamtkosten pro Strategie oder pro Kohorte	Gesundheitseffekte
Ess 2001, Primärpräventionsmodell			Pro Strategie, in Originalwährung (abgelesen aus Diagramm)	Gewonnene Lebensjahre im Vergleich zu Strategie A und Gesamtzahl kardiovaskulärer Ereignisse über 5 Jahre (in Klammern)
	Deutschland	A	Ca. 35/75/195 Mio. Euro	(934/4.400/11.000)
		B	Ca. 50/110/235 Mio. Euro	431/3.367/5.640 (842/3.483/9.000)
		C	Ca. 40/70/175 Mio. Euro	287/2.926/4.324 (882/3.690/9.440)
	Italien	A	Ca. 26/50/95 Mio. Euro	(740/3.134/8.351)
		B	Ca. 40/85/150 Mio. Euro	485/3.078/5.449 (658/2.414/6.500)
		C	Ca. 27/50/90 Mio. Euro	224/2.629/4.018 (699/2.629/6.986)
Ess 2001, Sekundärpräventionsmodell	K. A.	K. A.	K. A.	Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse über 5 Jahre mit und ohne (in Klammern) Pravastatinbehandlung in Kohorte mit hohem hs-CRP Kardiovaskulärer Tod: 420 (580) Myokardinfarkt: 832 (1.125) Andere: 1.290 (1.705)

Strategie A: Vergleichstechnologie, kein Test, Statinbehandlung von Lipidstatus abhängig.

Strategie B: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel je nach Lipidspiegel und Risikofaktoren mit Statin oder Aspirin.

Strategie C: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel mit Aspirin.

Anmerkung: Im Primärpräventionsmodell von Ess 2001 beziehen sich alle Strategien auf die drei Altersgruppen 35-44/45-54/55-64 Jahre. Alle mit Schrägstrichen getrennten Angaben zu Kosten und Effekten beziehen sich in dieser Reihenfolge auf die Altersgruppen. Im Sekundärpräventionsmodell von Ess 2001 sind keine diesbezüglichen Angaben berichtet.

CRP = C-reaktives Protein. K. A. = Keine Angabe.

Tabelle 50: Kosten und Effekte in der Studie von Ess 2002

Studie	Land	Strategie	Gesamtkosten pro Strategie oder pro Kohorte	Gesundheitseffekte
Ess 2002			Pro Strategie, in Originalwährung (abgelesen aus Diagramm)	Kumulative Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse über 5 Jahre in Kohorte
	Frankreich	A	Ca. 29/57/108 Mio. Euro	766/2.334/5.666
		B	Ca. 50/100/175 Mio. Euro	670/1.923/4.453
		C	Ca. 30/58/102 Mio. Euro	714/2.000/4.748
	Schweiz	A	Ca. 25/60/120 Mio. Euro	640/2.660/6.266
		B	Ca. 43/100/173 Mio. Euro	560/2.197/4.925
		C	Ca. 26/60/115 Mio. Euro	596/2.285/5.251
	Spanien	A	Ca. 25/40/75 Mio. Euro	760/2.534/7.366
		B	Ca. 42/85/140 Mio. Euro	665/2.088/5.790
		C	Ca. 27/43/75 Mio. Euro	708/2.172/6.173

Strategie A: Vergleichstechnologie, kein Test, Statinbehandlung von Lipidstatus abhängig.

Strategie B: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel je nach Lipidspiegel und Risikofaktoren mit Statin oder Aspirin.

Strategie C: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel mit Aspirin.

Anmerkung: Im Modell von Ess 2001 beziehen sich alle Strategien auf die drei Altersgruppen 35-44/45-54/55-64 Jahre. Alle mit Schrägstrichen getrennten Angaben zu Kosten und Effekten beziehen sich in dieser Reihenfolge auf die Altersgruppen.

CRP = C-reaktives Protein.

Tabelle 51: Kosten und Effekte in der Studie von Blake 2003

Studie	Land	Strategie	Altersgruppe	Gesamtkosten pro Kopf	Gesundheitseffekte
Blake 2003	USA			In deutschen Euro 2006	Restlebenserwartung in Jahren und QALY (in Klammern)
		1	58-jährige Männer	10.271 Euro	14,471 (12,217)
		2		15.785 Euro	14,577 (12,323)
		3		22.813 Euro	14,589 (12,336)
		1	58-jährige Frauen	8.109 Euro	16,766 (13,910)
		2		15.569 Euro	16,843 (13,983)
		3		23.786 Euro	16,855 (13,995)

Strategie 1: kein Test, keine Behandlung.

Strategie 2: Test und selektive Behandlung.

Strategie 3: Statine für alle

QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

Synthese von Kosten und Effekten/Kosten-Effektivitäts-Relationen (IKER)

Ess und Szucs (2001) ermittelten in ihrem Primärpräventionsmodell von 2001 für die Länder Deutschland und Italien jeweils die Kosten-Effektivität der beiden Teststrategien B und C gegenüber der Vergleichsstrategie A. Da die Autoren für alle europäischen Länder inklusive der Schweiz die Kosten in Euro angegeben haben, jedoch das Bezugsjahr fehlt, wurde für die Währungskonversion von 1999 (Publikationsjahr abzüglich zwei Jahre) ausgegangen. Die Eurowerte für die Schweiz wurden behandelt, als seien sie deutsche Euro. Im Folgenden werden alle Ergebnisse in deutschen Euro 2006 dargestellt. Die entsprechenden Werte in Originalwährung mit Originalbezugsjahr sind Tabelle 68 zu entnehmen. Als IKER wurden von den Autoren für Strategie B in Deutschland für die Altersgruppe 35 bis 44 Jahre 49.800 Euro pro gewonnenem Lebensjahr, 11.400 Euro pro gewonnenem Lebensjahr und 8.700 pro gewonnenem Lebensjahr genannt. Für Strategie C ergaben sich entsprechend 5.900 Euro pro gewonnenem Lebensjahr für die niedrigste Altersgruppe. In den beiden höheren Altersgruppen erwies sich die Strategie C gegenüber A als kostensparend.

Das gleiche Muster fand sich bei der Analyse für Italien. Die IKER von Strategie B gegenüber A belief sich auf 50.100 Euro pro gewonnenem Lebensjahr, 23.400 Euro pro gewonnenem Lebensjahr und 13.700 Euro pro gewonnenem Lebensjahr für die drei Altersgruppen in aufsteigender Reihenfolge. Während die IKER von Strategie C für die Altersgruppe 35 bis 44 Jahre 15.500 Euro pro gewonnenem Lebensjahr betrug, war Strategie C gegenüber A in den beiden höheren Altersgruppen kostensparend.

In der Publikation von 2002 (Ess 2002) nannten die Autoren für die Länder Frankreich, Schweiz und Spanien folgende Werte für die IKER der Strategie B und C (jeweils zu A) in den Altersgruppen 35 bis 44, 45 bis 54 und 55 bis 64 Jahre:

Strategie B wies für Frankreich eine IKER von 46.600 Euro, 29.700 Euro und 21.800 Euro pro gewonnenem Lebensjahr auf. Strategie C hingegen war nur in der Altersgruppe 55 bis 64 Jahre kostensparend, für die Gruppen 35 bis 44 und 45 bis 54 Jahre wurde eine IKER von 10.900 Euro und 600 Euro pro gewonnenem Lebensjahr berechnet.

Die entsprechenden Werte für die Schweiz in den Altersgruppen 35 bis 44, 45 bis 54 und 55 bis 64 Jahre für Strategie B betrugen 43.400 Euro, 20.500 Euro und 14.700 Euro pro gewonnenem Lebensjahr. Strategie C war lediglich in der höchsten Altersgruppe kostensparend. Bei den 35- bis 44-Jährigen sowie den 45- bis 54-jährigen wurden IKER von 10.100 Euro und 300 Euro pro gewonnenem Lebensjahr errechnet.

Die spanischen Werte unterschieden sich nicht wesentlich von den übrigen. Auch hier nahm die Kosten-Effektivität mit höherem Alter aufgrund der Tatsache, dass die Zahl vermiedener kardiovaskulärer Ereignisse und verhinderter Todesfälle altersabhängig ansteigt, zu.

Die IKER-Werte für Strategie B zu A beliefen sich für die drei Altersgruppen somit auf 53.400 Euro, auf 33.400 Euro sowie auf 20.100 Euro pro gewonnenem Lebensjahr.

Wie auch in den anderen beiden Ländern, die in dieser Modellierung betrachtet wurden, war in Bezug auf Spanien Strategie C kostensparend gegenüber A in der Altersgruppe 55 bis 64 Jahre. Bei den Altersgruppen 35 bis 44 Jahre und 45 bis 54 Jahre ließ sich eine IKER von 16.600 Euro bzw. von 2.800 Euro pro gewonnenem Lebensjahr feststellen.

Bei Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis in der Vorgeschichte, lieferte das Sekundärpräventionsmodell von Ess und Szucs von 2001 folgendes Ergebnis:

Eine Pravastatinbehandlung für alle ohne hs-CRP-Test gegenüber keiner Behandlung ergab für Deutschland eine IKER von 18.300 Euro pro gewonnenem QALY, eine Strategie mit CRP-Test lieferte eine IKER von 6.800 Euro pro gewonnenem QALY. Die entsprechenden Werte betrugen für Italien 22.700 Euro bzw. 9.400 Euro pro gewonnenem QALY. Ein hs-CRP-Test mit anschließender Pravastatinbehandlung war kosteneffektiver als eine Pravastatinbehandlung für alle.

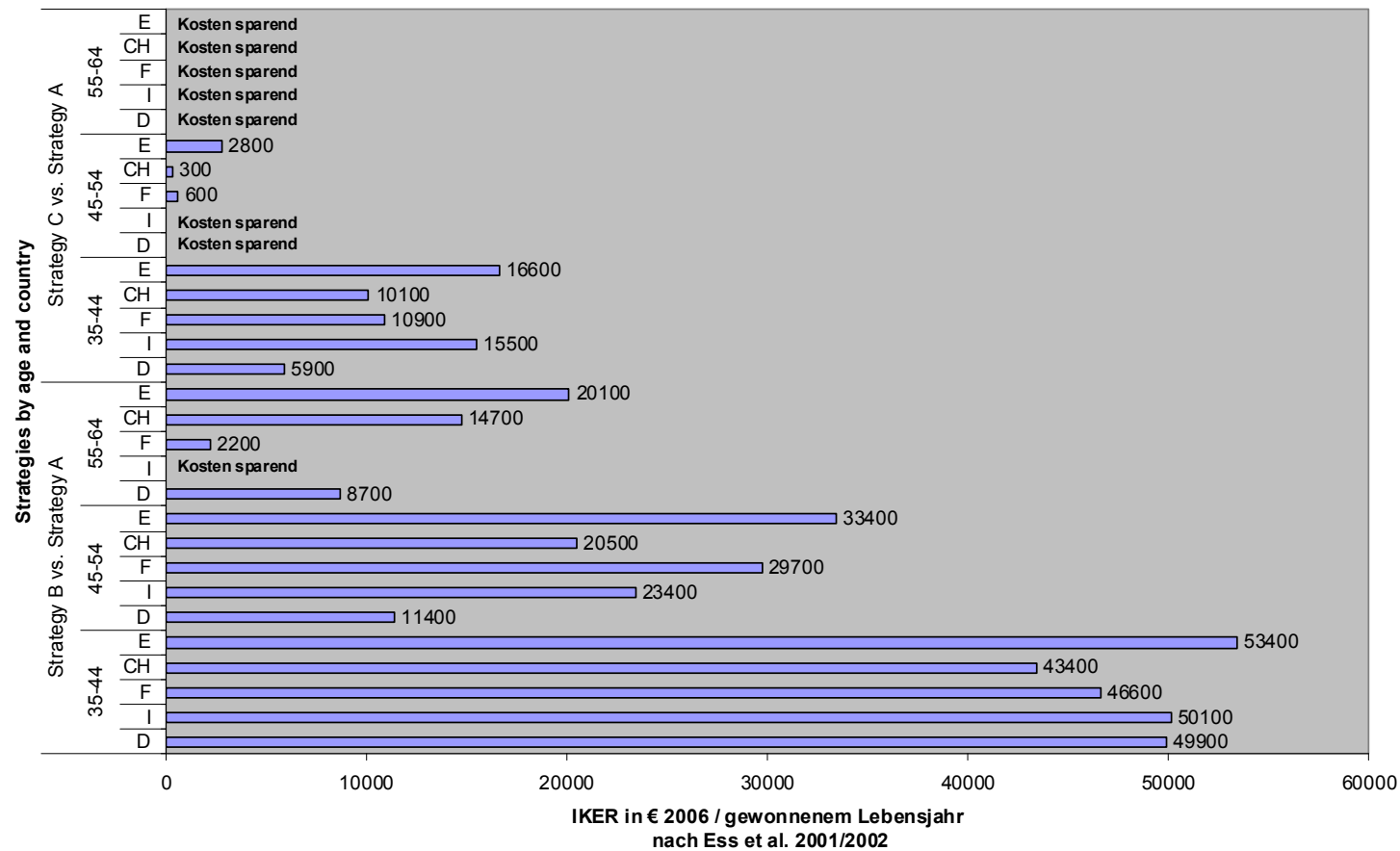


Abbildung 7: IKER in Euro 2006 pro gewonnene Lebensjahre nach Ess 2001/2002

CH = Schweiz. D = Deutschland. E = Spanien. F = Frankreich. I = Italien. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation.

In der US-amerikanischen Kosten-Effektivitäts-Analyse von Blake 2003 wurden drei Strategien mit lebenslangem Zeithorizont in einem Markov-Modell für Populationen ohne overte Hyperlipidämie (LDL Cholesterin < 149 mg/dl) miteinander mit dem Ziel verglichen, die qualitätsadjustierte Lebenserwartung und die lebenslang anfallenden Kosten zu schätzen: Strategie 1 war kein hs-CRP-Test und keine Statinbehandlung, Strategie 2, hs-CRP-Test und selektive Statinbehandlung und Strategie 3, Statinbehandlung für alle. Mittels eines Primärpräventionsmodells wurden die IKER für den Basisfall eines 58-jährigen Mannes und einer gleichaltrigen Frau für die Strategien 2 vs. 1, d. h., hs-CRP-Screening mit Behandlungskonsequenz vs. kein hs-CRP-Test und keine Statinbehandlung sowie für Strategie 3 vs. Strategie 2, d. h., Statinbehandlung aller¹ gegenüber, hs-CRP-Screening mit Behandlungskonsequenz berechnet (Tabelle 54).

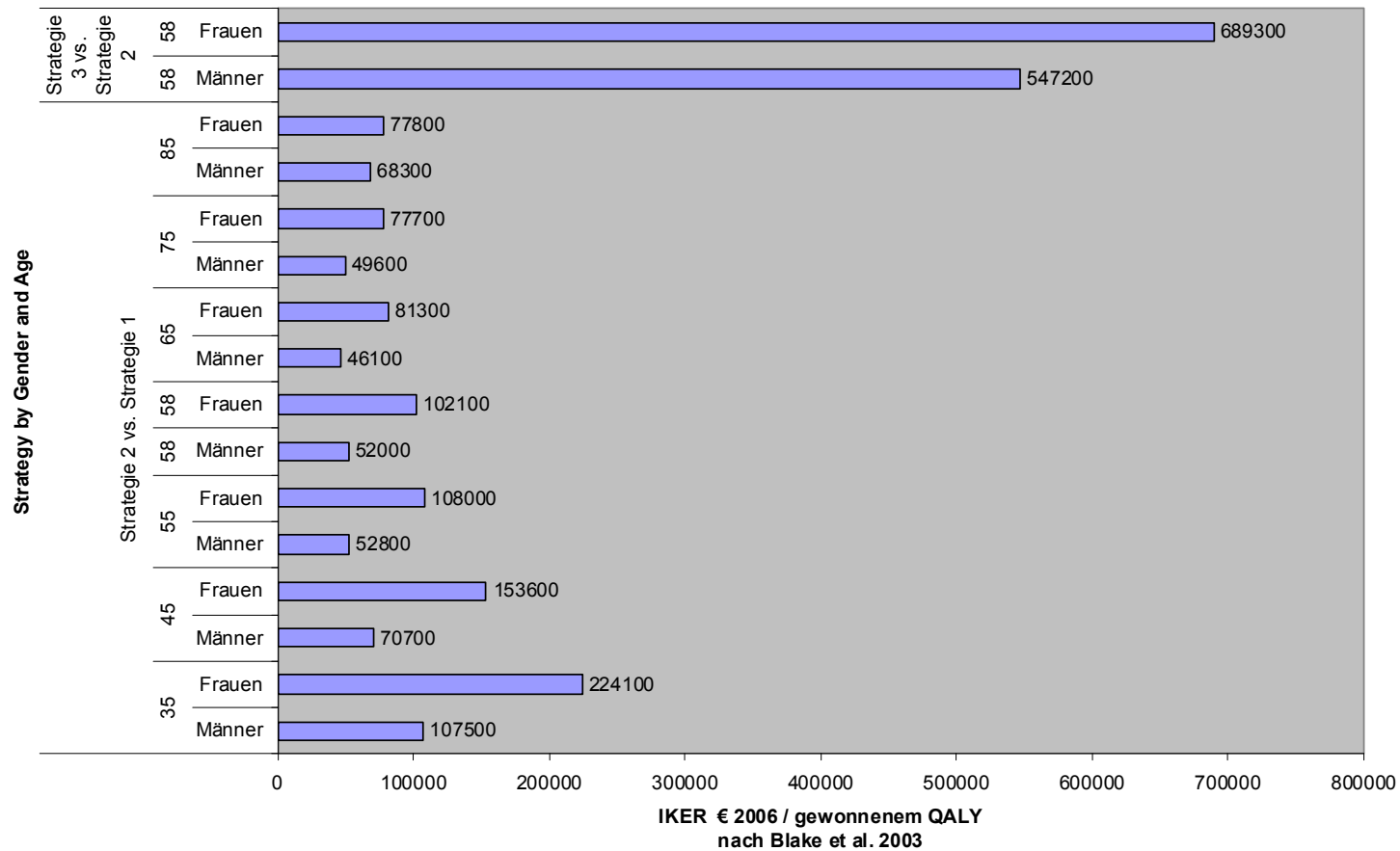


Abbildung 8: IKER in Euro 2006 pro gewonnenem QALY nach Blake 2003

IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr.

Tabelle 52: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation in der Studie von Ess 2001

Studie	Land	Strategie	Δ Kosten in Euro 2006	Δ Effekt	IKER in Euro 2006/QALY Euro 2006/LJ	Schlussfolgerung der Autoren
Ess 2001, Primärpräventionsmodell	Deutschland	A	K. A.			Sowohl auf dem Gebiet der Primär- als auch der Sekundärprävention kann ein hs-CRP-Test dazu beitragen, dass Hochrisikoindividuen besser bestimmt werden können, was letztendlich in eine Strategie aus Test und Behandlung mündet, die mit besseren Ergebnissen verbunden ist und als kosteneffektivere Strategie gewertet werden kann
		B	K. A.	431/3.367/5.640*	49.800/11.400/8.700 Euro/LJ*	
		C	K. A.	287/2.926/4.324*	5.900 Euro/ LJ/kosten-sparend/kostensparend*	
	Italien	A	K. A.			
		B	K. A.	485/3.078/5.449*	50,100/23,400/13,700 Euro/LJ*	
		C	K. A.	224/2.629/4.018*	15.500 Euro/LJ/ kosten-sparend/kostensparend*	
Ess 2002, Sekundärpräventionsmodell	Deutschland	Pravastatin für alle	K. A.	K. A.	18.300 Euro/QALY	
		hs-CRP-Test und Behandlung	K. A.	K. A.	6.800 Euro/QALY	
	Italien	Pravastatin für alle	K. A.	K. A.	22.700 Euro/QALY	
		hs-CRP-Test und Behandlung	K. A.	K. A.	9.400 Euro/QALY	

*Drei aufeinanderfolgende Werte im Primärpräventionsmodell von Ess 2001 gelten für die Altersgruppen 35-44, 45-54 und 55-64 Jahre. Referenzstrategie ist A, Δ Effekt sind hier gewonnene Lebensjahre im Vergleich zu Strategie A. Im Sekundärpräventionsmodell von Ess 2001 sind keine nach Alter stratifizierten Angaben berichtet.
Hs-CRP = Hochsensitives C-reaktives Protein. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. K. A. = Keine Angabe. LJ = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr.
Strategie A: Vergleichstechnologie, kein Test, Statinbehandlung von Lipidstatus abhängig.
Strategie B: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel je nach Lipidspiegel und Risikofaktoren mit Statin oder Aspirin.
Strategie C: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel mit Aspirin.

Tabelle 53: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation in der Studie von Ess 2002

Studie	Land	Strategie	Δ Kosten in Euro 2006	Δ Effekt	IKER in Euro 2006/QALY Euro 2006/LJ	Schlussfolgerung der Autoren
Ess 2002	Frankreich	A				Hs-CRP kann einen kosteneffektiven Marker darstellen, um erhöhte Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse besser vorherzusagen, speziell bei Personen ab 45 und älter. Zusätzlich kann es die Effektivität von gegenwärtig verfügbaren Therapien dadurch steigern, dass Patienten mit höherem Risiko gezielt dafür ausgewählt werden
		B	K. A.	K. A.	46.600/29.700/21,800 Euro/LJ*	
		C	K. A.	K. A.	10,900/600 Euro/LJ/kostensparend*	
	Schweiz	A				
		B	K. A.	K. A.	43.400/20.500/14.700 Euro/LJ*	
		C	K. A.	K. A.	10.100/300 Euro/LJ/kostensparend*	
	Spanien	A				
		B	K. A.	K. A.	53.400/33.400/20.100 Euro/LJ*	
		C	K. A.	K. A.	16.600/2.800 Euro/LJ/kostensparend*	

*Drei aufeinanderfolgende Werte im Primärpräventionsmodell von Ess 2001 gelten für die Altersgruppen 35-44, 45-54 und 55-64 Jahre. Referenzstrategie ist A. Δ Effekt sind hier gewonnene Lebensjahre im Vergleich zu Strategie A.

CRP = C-reaktives Protein. K. A. = Keine Angabe. LJ = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr.

Strategie A: Vergleichstechnologie, kein Test, Statinbehandlung von Lipidstatus abhängig.

Strategie B: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel je nach Lipidspiegel und Risikofaktoren mit Statin oder Aspirin.

Strategie C: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel mit Aspirin.

Tabelle 54: Inkrementelle Kosteneffektivitäts-Relationen in der Studie von Blake 2003

Geschlecht	Alter	Strategie	Δ Kosten (Euro)	Δ Effekt (LJ)	Δ Effekt QALY	IKER in Euro/LJ	IKER in Euro 2006/QALY	Schlussfolgerung der Autoren
Männer	35	2 vs. 1	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	10.7500	Ein CRP-Screening mit Konsequenzen für eine anschließende Statintherapie ist bei männlichen und weiblichen Patienten mittleren Alters ohne offenkundige Hyperlipidämie (mit moderatem Bis hohes Risiko im Sinn einer Primärprävention relativ kosteneffektiv, in einigen Fällen sogar kostensparend
	45	2 vs. 1	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	70.700	
	55	2 vs. 1	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	52.800	
	58	2 vs. 1	+ 5.514 *	+ 0,106	+ 0,106*	52.005	52000	
		3 vs. 2	+ 7.028 *	+ 0,012	+ 0,013*	578.865	54.7200	
	65	2 vs. 1	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	46.100	
	75	2 vs. 1	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	49.600	
	85	2 vs. 1	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	68.300	
Frauen	35	2 vs. 1	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	224.100	
	45	2 vs. 1	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	153.600	
	55	2 vs. 1	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	108.000	
	58	2 vs. 1	+ 7.460*	+ 0,077	+ 0,073*	96.766	102.100	
		3 vs. 2	+ 8.217*	+ 0,012	+ 0,012*	708.391	689.300	
	65	2 vs. 1	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	81.300	
	75	2 vs. 1	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	77.700	
	85	2 vs. 1	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.	77.800	

HTA = Health Technology Assessment. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. K. A. = Keine Angabe. LJ = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr.

*Berechnet durch das HTA-Autorenteam.

Δ Kosten jeweils im Vergleich zu nächstbilligerer Strategie.

Strategie 1: kein Test, keine Behandlung, nur Diät.

Strategie 2: Test und selektive Behandlung.

Strategie 3: Statine für alle.

Sensitivitätsanalysen

Die Resultate der Ein-Weg-Sensitivitätsanalysen von Ess und Szucs für die Parameter „Preis des Tests“ und „Kosten kardiovaskulärer Ereignisse“, die mit den dazugehörigen Spannweiten im Anschluss an dieses Kapitel einzeln tabellarisch aufgeführt sind, veranlassten die Autoren zur Schlussfolgerung, beide Parameter seien als robust zu bezeichnen.

Auch für das US-amerikanische Gesundheitssystem werden die Ergebnisse der Ein- und Drei-Weg-Sensitivitätsanalysen am Ende des Kapitels tabelliert dargestellt. Die Parameter „RR eines MI (oder 10-Jahres-Baseline-Risiko einer KHK)“, „Kosten einer Statintherapie“ und „Wirksamkeit einer Statintherapie bei der Prävention von MI bei Personen mit hohem hs-CRP“ wurden aufgrund der Ein-Weg-Sensitivitätsanalysen als hochsensibel eingestuft und daher gesondert im Rahmen einer Drei-Wege-Sensitivitätsanalyse betrachtet. Als Parameter mittlerer Sensitivität wurden von den Autoren die Variablen „Nutzwerte von Post-MI“, „Diskontierungsrate“, „Kosten der kardiovaskulären Ereignisse“ und „Wirksamkeit der Statine zur Schlaganfallprävention“ identifiziert. Als insensitiv hingegen bezeichneten die Autoren die restlichen Parameter innerhalb der klinisch plausiblen Grenzen.

Tabelle 55: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Deutschland in der Studie von Ess 2001

Studie	Land	Strategie	IKER in Euro 2006/LJ	Variation der Parameter	IKER in Euro 2006/ LJ
Ess 2001, Primärpräventionsmodell	Deutschland	A	Referenzstrategie		
		B	49.835/11.409/8.665*		
		C	5.938/kostensparend/kostensparend*		
		A		Kosten des Tests 50 % höher	Referenzstrategie 42.700/13.700/11.300* 17.200/400/kostensparend*
		B			
		C			
		A		Kosten des Tests 100 % höher	Referenzstrategie 44.800/14.000/11.400* 21.900/900/kostensparend*
		B			
		C			
		A		Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % höher	Referenzstrategie 40.100/12.700/10.200* 12.000/kostensparend/kostensparend*
		B			
		C			
		A		Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % niedriger	Referenzstrategie 40.900/13.900/11.900* 13.000/500/kostensparend*
		B			
		C			

*Aufeinanderfolgende drei Werte gelten für die Altersgruppen 35-44, 45-54 und 55-64 Jahre, IKER bezogen auf Strategie A.

Strategie A: Vergleichstechnologie, kein Test, Statinbehandlung von Lipidstatus abhängig.

Strategie B: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel je nach Lipidspiegel und Risikofaktoren mit Statin oder Aspirin.

Strategie C: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel mit Aspirin.

CRP = C-reaktives Protein. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. LJ = Gewonnenes Lebensjahr.

Tabelle 56: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Italien in der Studie von Ess 2001

Studie	Land	Strategie	IKER in Euro 2006/LJ	Variation der Parameter	IKER in Euro 2006 pro gewonnenem LJ
Ess 2001, Primärpräventionsmodell	Italien	A	Referenzstrategie		
		B	36.300/17.000/9.900*		
		C	11.200/kostensparend/kostensparend*		
		A		Kosten des Tests 50 % höher	Referenzstrategie 63.000/14.300/10.800* 9.500/kostensparend/kostensparend*
		B			
		C			
		A		Kosten des Tests 100 % höher	Referenzstrategie 64.600/14.400/10.900* 11.800/kostensparend/kostensparend*
		B			
		C			
		A		Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % höher	Referenzstrategie 60.800/13.000/9.300* 6.600/kostensparend/kostensparend*
		B			
		C			
		A		Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % niedriger	Referenzstrategie 62.500/15.200/12.100* 8.100/kostensparend/kostensparend*
		B			
		C			

*Aufeinanderfolgende drei Werte gelten für die Altersgruppen 35-44, 45-54 und 55-64 Jahre, IKER bezogen auf Strategie A.

Strategie A: Vergleichstechnologie, kein Test, Statinbehandlung von Lipidstatus abhängig.

Strategie B: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel je nach Lipidspiegel und Risikofaktoren mit Statin oder Aspirin.

Strategie C: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel mit Aspirin.

CRP = C-reaktives Protein. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. LJ = Gewonnenes Lebensjahr.

Tabelle 57: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Frankreich in der Studie von Ess 2002

Studie	Land	Strategie	IKER in Euro 2006/LJ	Variation der Parameter	IKER in Sensitivitätsanalyse
Ess 2002	Frankreich	A	Referenzstrategie		
		B	46.600/29.700/21.800*		
		C	10.900/600/kostensparend*		
		A		Kosten des Tests 50 % höher	Referenzstrategie 54.400/30.100/21.800* 13.500/1.100/kostensparend*
		B			
		C			
		A		Kosten des Tests 100 % höher	Referenzstrategie 49.400/30.500/22.200* 16.100/1.600/kostensparend*
		B			
		C			
		A		Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % höher	Referenzstrategie 46.000/28.700/20.300* 10.300/kostensparend/kostensparend*
		B			
		C			
		A		Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % niedriger	Referenzstrategie 47.200/30.700/23.300* 11.600/1.600/kostensparend*
		B			
		C			

*Aufeinanderfolgende drei Werte gelten für die Altersgruppen 35-44, 45-54 und 55-64 Jahre, IKER bezogen auf Strategie A.

Strategie A: Vergleichstechnologie, kein Test, Statinbehandlung von Lipidstatus abhängig.

Strategie B: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel je nach Lipidspiegel und Risikofaktoren mit Statin oder Aspirin.

Strategie C: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel mit Aspirin.

CRP = C-reaktives Protein. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. LJ = Gewonnenes Lebensjahr.

Tabelle 58: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Schweiz in der Studie von Ess 2002

Studie	Land	Strategie	IKER in Euro 2006/LJ	Variation der Parameter	IKER in Sensitivitätsanalyse
	Schweiz	A	Referenzstrategie		
		B	43.400/20.500/14.700*		
		C	10.100/300/kostensparend*		
		A		Kosten des Tests 50 % höher	Referenzstrategie 44.400/20.700/14.800* 12.100/600/kostensparend*
		B			
		C			
		A		Kosten des Tests 100 % höher	Referenzstrategie 45.500/20.900/14.900* 14.000/900/kostensparend*
		B			
		C			
		A		Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % höher	Referenzstrategie 42.800/19.700/13.500* 9.500/kostensparend/kostensparend*
		B			
		C			
		A		Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % niedriger	Referenzstrategie 45.000/21.200/15.800* 10.700/1.100/kostensparend*
		B			
		C			

*Aufeinanderfolgende drei Werte gelten für die Altersgruppen 35-44, 45-54 und 55-64 Jahre, IKER bezogen auf Strategie A.

Strategie A: Vergleichstechnologie, kein Test, Statinbehandlung von Lipidstatus abhängig.

Strategie B: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel je nach Lipidspiegel und Risikofaktoren mit Statin oder Aspirin.

Strategie C: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel mit Aspirin.

CRP = C-reaktives Protein. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. LJ = Gewonnenes Lebensjahr.

Tabelle 59: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für Spanien in der Studie von Ess 2002

Studie	Land	Strategie	IKER in Euro 2006/LJ	Variation der Parameter	IKER in Sensitivitätsanalyse
	Spanien	A	Referenzstrategie		
		B	53.400/33.400/20.100*		
		C	16.600/2.800/kostensparend*		
		A		Kosten des Tests 50 % höher	Referenzstrategie 56.100/34.200/20.400* 21.600/3.800/300*
		B			
		C			
		A		Kosten des Tests 100 % höher	Referenzstrategie 58.900/34.900/20.700* 26.700/4.700/700*
		B			
		C			
		A		Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % höher	Referenzstrategie 52.900/32.800/19.300* 16100/2.300/kostensparend*
		B			
		C			
		A		Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % niedriger	Referenzstrategie 53.800/34.000/20.900* 17.000/3.400/700*
		B			
		C			

*Aufeinanderfolgende drei Werte gelten für die Altersgruppen 35-44, 45-54 und 55-64 Jahre, IKER bezogen auf Strategie A.

Strategie A: Vergleichstechnologie, kein Test, Statinbehandlung von Lipidstatus abhängig.

Strategie B: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel je nach Lipidspiegel und Risikofaktoren mit Statin oder Aspirin.

Strategie C: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel mit Aspirin.

CRP = C-reaktives Protein. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. LJ = Gewonnenes Lebensjahr.

Tabelle 60: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in der Studie von Blake 2003

Studie	Land	Strategie	Art der Sensitivitätsanalyse	Geschlecht und Alter	IKER in Euro/QALY	Variation der Parameter	IKER in Sensitivitätsanalyse (Bereich)
Blake 2003	USA	Teststrategie vs. Strategie ohne Test (nur Diät)	Ein-Weg-Sensitivitätsanalyse	Mann, 58 Jahre	52.000		
						Jährliches MI-Risiko (0,5-3 x Basisfall)	12.800 bis 98.900
						Kosten der Statintherapie (500-1500 USD)	12.100 bis 62.300
						Wirksamkeit der Statintherapie bei MI-Prävention (30-60 %)	37.000 bis 80.300
						Nutzwert nach MI (0,6-1)	42.300 bis 80.800
						Erhöhtes MI-Risiko verbunden mit erhöhtem CRP (1,5-3-fach)	41.200 bis 68.400
						Diskontierungsrate (0-5 %)	37.400 bis 64.400
						Preis eines kardiovaskulären Ereignisses (0,5-2 x Basisfall)	37.200 bis 59.500
						Wirksamkeit der Statintherapie bei Schlaganfallprävention (5-30 %)	36.700 bis 57.500
						Jährliche Mortalität nach MI (0,5-2 x Basisfall)	43.100 bis 61.300
						Jährliches Schlaganfallrisiko	47.500 bis 55.000
						Rate tödlicher MI (0,5-2 x Basisfall)	41.000 bis 57.200
						Nutzwert nach MI/Schlaganfall (0,4-0,9)	51.100 bis 54.100
						Preis eines CRP-Screeningtests (25-150 USD)	51.200 bis 52.500

Fortsetzung Tabelle 60: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in der Studie von Blake 2003

Studie	Land	Strategie	Art der Sensitivitätsanalyse	Geschlecht und Alter	IKER in Euro/QALY	Variation der Parameter	IKER in Sensitivitätsanalyse (Bereich)
			Drei-Wege-Sensitivitätsanalyse mit den drei hochsensitiven Parametern aus der Ein-Weg-Sensitivitätsanalyse	Mann und Frau, 58 Jahre	52.000 (Mann) 102.100 (Frau)	Nutzwert nach Schlaganfall (0,5-1) Baseline-10-Jahres-Risiko eines MI (5-25 %), jährliche Kosten der Statintherapie (500-1.500 USD), Wirksamkeit von Statintherapie bei Prävention von MI (30-60 %)	51.800 bis 53.000 Zusammenfassendes Ergebnis in Worten: Screening erweist sich als zunehmend kosteneffektiv für Männer und Frauen, wenn das 10-Jahres-Risiko für KHK ansteigt, die Kosten der Statintherapie sinken oder die Effektivität der Statintherapie ansteigt

CRP = C-reaktives Protein. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. KHK = Koronare Herzkrankheit. MI = Myokardinfarkt. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr. USD = US-amerikanischer Dollar.

6.5.3 Beantwortung der Forschungsfragen

Bei den sieben identifizierten Studien (acht Publikationen) handelte es sich um vier Kohorten- und drei eingebettete Fall-Kontrollstudien, die insgesamt Daten von 46.458 Personen umfassten. Die Studienqualität wies zum Teil Unklarheiten bei der Repräsentativität der Studienpopulation und der Definition der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse auf, die Outcomemessung erfolgte größtenteils nicht-verblindet und aufgrund der langen Nachbeobachtungszeiten lag der Anteil der Nachverfolgten überwiegend unter 80 % bzw. war unklar. Das Vorgehen bei der Modellbildung und Ergebnispräsentation erschien sachgerecht. Nur eines der Modelle war anhand einer weiteren Studienpopulation validiert worden. Alle sieben Studien bestimmten die inkrementelle prädiktive Wertigkeit des hs-CRP-Wertes für kardiovaskuläre Ereignisse, indem Regressionsmodelle, die nur die traditionellen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Rauchen, Cholesterin-, Glukosestoffwechsel, Blutdruck als Prädiktoren enthielten mit Regressionsmodellen verglichen wurden, die zusätzlich den hs-CRP-Spiegel als Prädiktor enthielten.

6.5.3.1 **Leistet der Einsatz des hs-CRP einen zusätzlichen Beitrag zu bereits etablierten Prädiktionsmodellen zur Risikoprädiktion kardialer Ereignisse bei asymptomatischen Personen?**

Diese Frage kann bejaht werden.

In sechs der sieben Studien wurden Assoziationsmaße (OR, RR oder HR) zwischen dem hs-CRP-Wert und dem späteren Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen roh sowie adjustiert gegenüber den traditionellen Risikofaktoren berichtet. Die rohen Werte für die OR, RR oder HR, die in der Regel das Stratum mit dem höchsten hs-CRP-Wert mit dem niedrigsten verglichen, lagen zwischen 1,2 und 4,5, die adjustierten Werte zwischen 0,7 und 2,47. Nur in zwei der acht Publikationen liegen die adjustierten Assoziationsmaße etwas oberhalb von 2, in den anderen bewegen sich die Werte zwischen 0,7 und 1,4. In drei der Studien waren die adjustierten Assoziationsmaße für hs-CRP nicht mehr statistisch signifikant. Die Vergleichbarkeit der absoluten Werte der Assoziationsmaße zwischen den Studien ist durch die unterschiedliche Kategorisierung des hs-CRP-Wertes, der teils unterschiedlichen klinischen Ereignisse, die in die Zielgrößen einbezogen worden waren und der unterschiedlichen in die Adjustierung einbezogenen Risikofaktoren eingeschränkt. Der Trend, dass durch die Adjustierung die Assoziation deutlich auf Maße mit geringerer prädiktiver Wertigkeit abgeschwächt wird, ist jedoch einheitlich. Hs-CRP ist dementsprechend ein moderater unabhängiger Prädiktor.

6.5.3.2 **Wie sind die Testgütekriterien des hs-CRP-Tests im Vergleich zu den Testgütekriterien der bisher verwendeten Risikoscores?**

Die Testgütekriterien, bestimmt anhand der AUC, verbesserten sich überwiegend geringfügig, zum Teil ist diese Verbesserung statistisch nicht signifikant.

In sieben der acht eingeschlossenen Publikationen wurden Testcharakteristika in Form der Diskriminationsfähigkeit der Modelle untersucht. Die Diskriminationsfähigkeit der Modelle in den eingeschlossenen Studien macht anhand der Fläche unter der Receiver-Operator-Characteristics-Kurve (AUROC) quantitative Aussagen über die Fähigkeit eines solchen Modells, korrekt zwischen den Personen mit und denjenigen ohne Ereignis aufgrund der Prädiktoren im Modell zu unterscheiden. Liegt der Wert für die AUROC zwischen 0,7 bis 0,8 wird dies als akzeptable, zwischen 0,8 und 0,9 als exzellente und bei Werten über 0,9 als hervorragende Diskrimination betrachtet.

Sieben der acht eingeschlossenen Publikationen verglichen die Diskriminationsfähigkeit von Prädiktionsmodellen mit und ohne hs-CRP-Wert hierarchisch, d. h. die Modelle sind bis auf den Einschluss des CRP-Werts als Prädiktor identisch in ihrer Zusammensetzung und erlauben damit eine Aussage über die inkrementelle prädiktive Wertigkeit von hs-CRP-Werten. Die Werte für die Fläche unter der Receiver-Operator-Characteristics-Kurve (AUROC) für die Modelle, die die traditionellen Risikofaktoren ohne den hs-CRP-Wert als Prädiktoren enthielten, lagen zwischen 0,64 und 0,813, die AUROC-Werte der Modelle, die zusätzlich den hs-CRP-Wert als Prädiktor verwendeten, lagen zwischen 0,65

und 0,815, die Differenzen zwischen beiden Modellen zwischen 0,00 und 0,027. Nur bei vier der sieben Studien war die Differenz der AUROC statistisch signifikant. Die Hinzunahme des hs-CRP-Wertes zu den traditionellen Risikofaktoren bewirkte hier einen Anstieg der AUROC zwischen 0,14 und 3,8 %. Nur eines der Prädiktionsmodelle wurde anhand einer weiteren Studienpopulation überprüft, deshalb ist eine Überschätzung der prädiktiven Wertigkeit und Diskriminationsfähigkeit der Modelle möglich.

6.5.3.3 Können hohe oder niedrige hs-CRP-Testergebnisse, das aufgrund von bisher verwendeten Risikoprädiktoren prognostizierte Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse handlungsrelevant (zusätzliche Durchführung oder Unterlassung einer Präventionsmaßnahme) modifizieren?

Diese Frage kann nicht abschließend beantwortet werden, da die klinische Relevanz des o. g. geringfügigen Anstiegs unklar bleibt. Fünf der acht Autorenteams (Danesh 2004, Folsom 2006, St-Pierre 2005, van der Meer 2003, Wilson 2005) ziehen dementsprechend den Schluss, dass eine generelle Messung des hs-CRP-Wertes zur Risikoprädiktion nicht sinnvoll erscheint. Zwei der Autorenteams kamen zu dem Ergebnis (Cook 2006, Koenig 2004), dass insbesondere bei der Risikoprädiktion bei Personen mit mittlerem Risiko der hs-CRP-Wert von Bedeutung für die Risikoprädiktion sein könnte. Diese Schlussfolgerung wird durch eine Reklassifizierungsanalyse aus einer Studie gestützt. In dieser Studie wurde die Studienpopulation anhand des Prädiktionsmodells ohne hs-CRP in vier Risikokategorien entsprechend von Leitlinien zur kardiovaskulären Risikoprävention eingeteilt und dann anhand der mit dem Modell mit hs-CRP Neuberechneten Risiken neu klassifiziert. Die Studienpopulation mit niedrigem Risiko (88 % der Studienpopulation) blieb nahezu unverändert. In den drei höheren Risikokategorien (größer 20 %, 10 bis 20 %, 5 bis 10 %) wurden jedoch zwischen 14,4 bis 21,3 % neuklassifiziert, so dass sich für diese Subgruppen zum Teil das Risikomanagement ändern könnte.

6.5.3.4 Führt die Absenkung der hs-CRP-Werte oder die Veränderung der Handlungsstrategie, die durch den hs-CRP-Test eingeleitet wurde, beispielsweise durch präventive oder therapeutische Maßnahmen zur Reduktion von Myokardinfarkten (MI) und kardialen Todesfällen?

Diese Frage kann nicht beantwortet werden, da weder randomisierte, noch nicht-randomisierte Interventionsstudien identifiziert werden konnten, die die Effektivität von Präventionsmaßnahmen, die anhand einer Risikobestimmung allein mit traditionellen Risikofaktoren eingeleitet wurden mit der Effektivität von Präventionsmaßnahmen verglichen, die anhand einer Risikobestimmung mit traditionellen Risikofaktoren und hs-CRP-Wert eingeleitet wurden. Eine entscheidungsanalytische Modellierung untersuchte mittels eines Markov-Modells jedoch die Fragestellung, welchen Zuwachs an Lebenserwartung Personen ohne Hyperlipidämie, aber mit erhöhten hs-CRP-Werten (Gruppe 1) im Vergleich zu Personen mit erhöhten, behandlungsbedürftigen Cholesterinwerten (Gruppe 2) und im Vergleich zu Personen ohne auffällige Cholesterin- und hs-CRP-Spiegel (Gruppe 3) durch eine Statintherapie zu erwarten haben. Für den Basisfall eines 58-jährigen Mannes bzw. einer gleichaltrigen Frau betrug der Zugewinn an Lebenserwartung in Gruppe 1 6,6 bzw. 6,4 Monate, in Gruppe 2 6,7 bzw. 6,6 Monate und in Gruppe 3 für Männer und Frauen 0,6 Monate. In Sensitivitätsanalysen hatten die Annahmen zur Häufigkeit von MI und zur Wirksamkeit der Statintherapie zur Vermeidung von MI den größten Einfluss auf die Ergebnisse. Sie variierten zwischen 2,5 und 18 Monaten an gewonnener Lebenszeit.

6.5.3.5 Wirtschaftlichkeit

Die Frage, ob ein hs-CRP-Screening eine kosteneffektive Maßnahme ist, kann nicht beantwortet werden, da zum einen die Effektivität eines zusätzlichen hs-CRP-Screenings noch nicht ausreichend nachgewiesen ist und zum anderen für den deutschen Kontext keinerlei belastbare Kostendaten vorliegen.

Zur Frage der Kosten eines hs-CRP-Screenings pro Person und zur Frage der Kosten eines hs-CRP-Screenings inklusive der dadurch induzierten Diagnostik und Präventions- oder Therapiemaßnahmen wurden keine Publikationen identifiziert. Zur Frage der Kosten-Effektivität eines hs-CRP-Screenings wurden drei Publikationen mit letztlich zwei entscheidungsanalytischen Modellierungen zur Primärprävention mit Statinen nach Stratifizierung der Population anhand eines hs-CRP-Tests gefunden. In beiden Modellen wurde als weiterer Risikofaktoren zur Entscheidung über Präventionsmaßnahmen nur der LDL-Lipidspiegel herangezogen. In einem Modell wurden zwei verschiedene Strategien B und C mit hs-CRP-Test (B: erhöhter hs-CRP-Wert und grenzwertiger Lipidspiegel leiten Statintherapie ein, C: erhöhter hs-CRP-Wert und normaler Lipidspiegel leiten eine ASS-Therapie ein) mit einer Strategie A ohne hs-CRP-Test, in der Statine gemäß Leitlinienempfehlungen nur bei erhöhtem oder grenzwertigem Lipidspiegel und zwei weiteren Risikofaktoren gegeben wurden, verglichen. Es wurde eine Kosten-Effektivitäts-Analyse mit 5-Jahres-Zeithorizont aus gesellschaftlicher Perspektive für die Länder Deutschland, Italien, Frankreich, Spanien und die Schweiz unternommen. Die angenommene Studienpopulation bestand aus asymptomatischen Männern in drei 10-Jahres-Altersgruppen zwischen 35 und 64 Jahren. Im zweiten Modell wurden die Strategien 2 und 3 (2: hs-CRP-Screening und Statingabe bei erhöhtem hs-CRP-Wert, 3: Statintherapie für alle) mit Strategie 1: kein hs-CRP-Test und keine Statinbehandlung verglichen. Es wurden eine Kosten-Effektivitäts- und eine Kosten-Nutzwert-Analyse mit lebenslangem Zeithorizont aus gesellschaftlicher Perspektive im Kontext des US-amerikanischen Gesundheitssystems unternommen. Die hypothetische Studienpopulation bestand aus asymptomatischen Männern und Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 58 Jahren, deren Charakteristika einer randomisierten klinischen Studie entnommen waren. Im ersten Modell betrugen für Deutschland die zusätzlichen Kosten pro gewonnenem Lebensjahr für Strategie B gegenüber Strategie A 49.800 Euro für die jüngste, 11.400 Euro für die mittlere und 8.700 Euro die älteste Gruppe. Die zusätzlichen Kosten für Strategie C betrugen 5.900 Euro für die jüngste Altersgruppe und war in den höheren beiden Altersgruppen kostensparend. Im zweiten Modell betrugen die zusätzlichen Kosten von Strategie 2 gegenüber 1 für Männer 52.000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr bzw. pro gewonnenem QALY, für Frauen 96.800 pro Lebensjahr bzw. 102.100 Euro pro QALY. Die zusätzlichen Kosten von Strategie 3 gegenüber Strategie 2 für Männer betrugen 579.000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr bzw. 547.000 Euro pro gewonnenem QALY, für Frauen 708.000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr bzw. 689.000 pro gewonnenem QALY. Die Sensitivitätsanalysen zeigten, dass sich Screening als zunehmend kosteneffektiv für Männer und Frauen erweist, wenn das 10-Jahres-Risiko für KHK ansteigt, die Kosten der Statintherapie sinken oder die Effektivität der Statintherapie ansteigt.

6.6 Diskussion

6.6.1 Methodik des HTA

Im Unterschied zu anderen Übersichtsarbeiten zur inkrementellen Vorhersagekraft kardiovaskulärer Ereignisse anhand des hs-CRP-Wertes wurden Studien, die die prädiktive Wertigkeit von hs-CRP ausschließlich anhand von Assoziationsmaßen (RR, OR, HR) analysierten, nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossen. Diese Studien sollten deshalb nicht berücksichtigt werden, weil Assoziationsmaße allein nur Aussagen über die relative Erhöhung oder Verminderung des Risikos machen können, jedoch keine Aussagen liefern, wie gut dieses Risiko in verschiedenen Subgruppen vorhergesagt wird (Modellkalibrierung) oder wie gut Fälle von Nichtfällen unterschieden werden können (Diskriminationsfähigkeit). Um sich der Frage nach der klinischen Relevanz einer durch hs-CRP verbesserten Risikoprädiktion annähern zu können, sind Kalibrierung und Diskriminationsfähigkeit jedoch wichtige Kriterien für Prädiktionsmodelle. Die Einschränkung auf Studien, die neben Assoziationsmaßen mindestens auch Maße zur Diskriminationsfähigkeit liefern, könnte eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Selektion bewirken. Vergleicht man jedoch die Ergebnisse zu den adjustierten Assoziationsmaßen der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien mit den Ergebnissen der jüngsten Metaanalyse zur Prädiktion von hs-CRP (Danesh 2004), in die 22 prospektive Studien eingeschlossen worden waren, so zeigt sich, dass die Ergebnisse vergleichbar sind. Der gepoolte Schätzer der Metaanalyse von Danesh 2004 lag bei $OR = 1,58$ (95 %-KI 1,48-1,68). Der Median der

verschiedenen adjustierten Assoziationsmaße (OR, RR, HR) der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen sieben Studien bzw. acht Modelle lag bei 1,22 mit einer Spannweite von 0,7 bis 2,47. Hierbei ist zu bedenken, dass durch Unterschiede in der Kategorisierung der Werte, der Definition der Zielgrößen und bei der Anzahl und Art der kardiovaskulären Risikofaktoren für die adjustiert wurde, ohnehin mit einer starken Heterogenität der Effektschätzer zu rechnen ist.

Als klinische Zielgrößen waren ursprünglich in den Einschlusskriterien nur MI und kardiale Todesfälle genannt, um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit zwischen den Studien zu gewährleisten, weil für weiche Endpunkte wie Revaskularisierungen landesspezifische Versorgungsunterschiede eine verzerrende Rolle spielen könnten. Dieses Kriterium wurde erweitert, da sonst nochmals eine Reihe zentraler Studien herausgefallen wäre. Dies beeinträchtigt aber weniger die interne Validität der Ergebnisse zu hs-CRP als Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse als die Vergleichbarkeit zwischen den Studien. Diese weisen ohnehin eine gewisse Heterogenität der Studienpopulationen und Analysemethoden auf, so dass ein Ausschluss von Studien allein aufgrund dessen, dass auch weiche kardiovaskuläre Endpunkte einbezogen worden sind, unverhältnismäßig erschien.

Im vorliegenden HTA-Bericht wurde die Fragestellung, ob ein zusätzliches hs-CRP-Screening bei Patienten mit bekannter KHK ein erneutes kardiales Ereignis besser vorhersagen kann, als die traditionellen Risikofaktoren allein, nicht untersucht.

Ebenso wenig wurden Studien zur Wirksamkeit von Statinen in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Personen mit verschiedenen hohen hs-CRP-Werten eingeschlossen, da hier der Zusammenhang zum Screening fehlt, der nur durch eine entscheidungsanalytische Modellierung hätte hergestellt werden können. Dies lag jedoch außerhalb der Möglichkeiten des vorgegebenen Budgets für den vorliegenden Bericht. Modellierungen hierzu wurden außerdem bereits anderweitig durchgeführt, diese Studien wurden in den Bericht eingeschlossen.

6.6.2 Medizinische Bewertung

6.6.2.1 Limitationen durch die Studienqualität

Es konnten weder randomisierte klinische Studien noch Beobachtungsstudien identifiziert werden, die ein zusätzliches hs-CRP-Screening mit anschließend modifizierter Intervention im Vergleich zu einem Screening nur mit traditionellen Risikofaktoren zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse wie MI, kardiale Todesfälle oder weiterer kardiovaskulärer Ereignisse untersuchten. Nur in einer solchen Studie könnte empirisch die klinische Relevanz einer durch hs-CRP verbesserten Risikoprädiktion nachgewiesen werden. Hier würden neben der veränderten Prädiktion auch die diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen aufgrund der neuklassifizierten Risiken durch das Screening und die dadurch bewirkten Veränderungen bei patientenrelevanten Zielgrößen wie kardialer Morbidität und Mortalität nachweisbar.

Es waren ausschließlich Studien zur Prädiktion kardialer Ereignisse und eine Modellierung, die zumindest teilweise die o. g. Fragestellung der klinischen Effektivität eines hs-CRP-Screenings untersuchte, identifiziert worden.

Die Einschlusskriterien für die Prädiktionsstudien - nur populationsbasierte prospektive Kohorten- und in erstere eingebettete Fall-Kontrollstudien wurden eingeschlossen – gewährleisteten bis zu einem gewissen Grad, dass die untersuchten Studienpopulationen in etwa der Zielpopulation entsprechen, die auch für ein zusätzliches hs-CRP-Screening in Frage kommen. Das prospektive Studiendesign stellt zudem die Voraussetzung dafür dar, prädizierte Risiken überhaupt mit der relativen Häufigkeit tatsächlich eingetretener Ereignisse vergleichen zu können.

Die eingeschlossenen Prädiktionsstudien weisen jedoch einige Limitationen auf. Die Teilnehmer- bzw. die Follow-up-Raten der Studienteilnehmer waren aufgrund der langen Dauer der Studien nicht mehr hoch. Sie lagen in der Mehrzahl der Studien unter 80 %. Dies birgt die Möglichkeit einer Verzerrung durch Selektion, zumindest ist unklar, ob die Studienpopulationen noch repräsentativ für die Zielpopulation waren.

Die Studienpopulationen waren zu Beginn der Studien als asymptomatisch definiert. Das heißt, es lagen keine Ereignisse vor, die auf eine KHK hindeuten. Diese Definition lässt ein breites Spektrum unterschiedlich hoher Risiken für die Entwicklung einer KHK zu, was Voraussetzung für eine gute Schätzung der Risikoprädiktion ist. Da es sich jedoch überwiegend um Beobachtungsstudien handelt, haben die Teilnehmer teilweise auch Arzneimittel erhalten, die sowohl das kardiovaskuläre Risiko als auch die hs-CRP-Werte beeinflussen können, beispielsweise ASS, Blutfettsenker, eine HET bei Frauen. Zum Teil wurde dies in der Analyse der Daten berücksichtigt (Ridker 2002, Cook 2006), beispielsweise indem in die Modellentwicklung nur die Daten der Studienteilnehmerinnen eingingen, die keine HET erhalten hatten oder es wurde für Medikamentengebrauch adjustiert (St-Pierre 2005), zum Teil war der Anteil der Personen, die eine Medikation erhielt niedrig oder wurde aufgrund der damaligen Versorgungspraxis als niedrig eingeschätzt (Danesh 2004). Eine Verzerrung der Assoziation zwischen hs-CRP-Spiegel und kardialen Ereignissen würde zumindest bei den Medikamenten, die das Risiko dieser Ereignisse vermindern eher zu einer Unterschätzung des Einflusses von hs-CRP führen.

Die statistische Modellbildung in den Studien war soweit dies die Beschreibung im Methodenteil erkennen ließ, insgesamt sachgerecht durchgeführt worden. In manchen Studien waren mehrere Modellvarianten innerhalb einer Studie gebildet worden. Zum Teil unterschied sich die Kategorisierung der hs-CRP-Werte oder der traditionellen Risikofaktoren zwischen den verschiedenen Modellen oder es wurden verschiedene Funktionsformen verwendet. Es zeigte sich, dass die Veränderungen am Modell wie unterschiedliche Kategorisierung (Koenig 2004) oder eine andere Anpassung der Funktionsform auch bei identischen Prädiktoren (Cook 2006) Veränderungen der AUC in der gleichen Größenordnung bewirken können wie die Hinzunahme von hs-CRP. Dies kann ein Hinweis darauf sein, dass eine optimale Modellbildung einen ähnlich großen Einfluss auf die quantitative Verbesserung der Prädiktion hat wie die Hinzunahme eines weiteren Risikofaktors.

Nur eines der Modelle wurde durch einen zweiten Datensatz validiert (Cook 2006). Da in den Regressionsmodellen eine optimale Anpassung an den jeweiligen Datensatz erfolgt, ist zu erwarten, dass bei der Anwendung auf neue Daten die Ereignisse insgesamt weniger gut prädiziert werden als im ursprünglichen Datensatz. Ob dies auch einen Einfluss auf die inkrementelle Prädiktion eines der Prädiktoren hat, lässt sich nicht abschätzen.

6.6.2.2 Der zusätzliche Beitrag von hs-CRP zur Risikoprädiktion kardialer Ereignisse, adäquate Parameter zu deren Messung und die klinische Relevanz der Ergebnisse

In den meisten der in diesen Bericht eingeschlossenen Studien waren nach Kontrolle mit den bekannten Risikofaktoren statistisch signifikante Assoziationen zwischen hs-CRP und den kardialen Ereignissen meistens mit einem Risikoschätzer unter 2,0 nachweisbar. Ein statistisch signifikanter Anstieg der AUC wurde nur in drei Studien berichtet, wobei das Ausmaß des Anstiegs gering zu sein schien. Ein Großteil der Autoren schloss daraus, dass hs-CRP kein klinisch relevanter zusätzlicher Prädiktor sein könne. Es existieren jedoch keine Richtwerte, wann es sich um einen klinisch bedeutsamen Anstieg handelt. Cook und Ridker (Ridker 2007, Cook 2006, Cook 2007) argumentieren nun, dass die AUC kein geeignetes Maß sei, weil zum einen anerkannte Risikofaktoren wie LDL beim Hinzufügen ins Risikomodell auch keinen stärkeren Anstieg vorweisen könnten und (Ridker 2007, Cook 2006, Cook 2007) generell die Beurteilung der Anpassungsgüte eines Modells nur anhand der Diskriminationsfähigkeit zu kurz greife. Die AUC beschreibt, wie gut Fälle und Nichtfälle unterschieden werden, jedoch unabhängig davon, ob die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten für das Eintreten von Ereignissen in verschiedenen Gruppen mit den real auftretenden Häufigkeiten gut übereinstimmen oder nicht. Außerdem ist der AUC-Vergleich ein globaler Test über alle möglichen Kombinationen von Sensitivität und Spezifität, während in der Praxis eine Überlegenheit der Prädiktion bei bestimmten Schwellenwerten erforderlich ist. Der geeignete Bereich der Schwellenwerte hängt wiederum von der Abwägung der Konsequenzen einer falsch-positiven gegenüber einer falsch-negativen Prädiktion ab. Darüber kann die AUC keine Information liefern. Da die der AUC entsprechende c-Statistik ausschließlich auf Rängen basiert, ist sie weniger sensitiv als andere Maße für die allgemeine Anpas-

sungsgüte eines Modells. Cook 2007 zeigt beispielsweise, dass beim einzelnen Hinzufügen der bekannten Risikofaktoren Blutdruck, Rauchen, HDL, Gesamtcholesterin und LDL zu einem Modell, das nur Alter als Variable enthält (AUC = 0,70), die AUC bei den Prädiktoren Rauchen (AUC = 0,73) und LDL (AUC = 0,73) auf gleiche Werte ansteigt und somit die inkrementelle prädiktive Wertigkeit hier nicht unterschiedlich erscheint, während gemessen an der Likelihood-Ratio-Statistik Rauchen (Chi-Quadrat: 121,1) klar zu einer stärkeren Modellverbesserung führt als HDL (Chi-Quadrat: 85,7). Nach den Berechnungen von Cook 2007 würden die meisten der derzeit zur kardiovaskulären Risikoprädiktion verwendeten Risikofaktoren ausgeschlossen, wenn eine Verbesserung der AUC als Kriterium verwendet würde. In der Studie von Cook 2006 wurde eine Reihe verschiedener anderer Gütemaße für die Modellanpassung verwendet, wobei hier jedoch ebenso unklar ist, wie nun die quantitativen Unterschiede nach dem Hinzufügen von hs-CRP als Prädiktor zum Modell zu bewerten sind. Ob diese Veränderungen klinisch bedeutsam sind, ist unklar. Wenn ein neues Modell die Personen genauer als das vorausgehende in hohe und niedrige Risikokategorien stratifizieren kann, wird die Risikoprädiktion verbessert. Der Ansatz, der am ehesten eine Vorstellung von der klinischen Bedeutung der Verwendung von hs-CRP als zusätzlichem Prädiktor geben kann, ist deshalb die Reklassifizierung in verschiedene Risikokategorien wie Cook 2006 dies anhand der Studienpopulation der Women's Health Study getan hat. In den beiden mittleren Risikokategorien wurden jeweils ca. 20 % der Teilnehmer reklassifiziert. Jedoch machten diese beiden Risikokategorien zusammen nur einen Anteil von 11,4 % der Studienteilnehmer aus, während sich für die größte Gruppe der Frauen mit niedrigem Risiko fast nichts veränderte (2,1 % reklassifiziert).

Allerdings ist eine Reklassifizierung nur dann klinisch relevant, wenn dies andere präventive, diagnostische oder therapeutische Maßnahmen zur Folge hat. Und als klinisch effektiv kann eine zusätzliche Verwendung von hs-CRP zur Risikoprädiktion nur dann gelten, wenn die Anzahl der klinischen Ereignisse wie MI und kardiale Todesfälle verringert würde. Zu welchen unterschiedlichen Maßnahmen die Reklassifizierung führen würde, wurde jedoch in der Studie von Cook 2006 nicht untersucht. Von den jeweils ca. 20 % der reklassifizierten Teilnehmer in den beiden mittleren Risikogruppen mit einem Risiko von 5 bis 10 % bzw. von 10 bis 20 % für das Eintreten eines kardialen Ereignisses in den nächsten zehn Jahren wurden insgesamt nur ca. 15 % in eine höhere Risikokategorie umgruppiert, von der man dann annehmen könnte, dass hier eventuell eine zusätzliche Statintherapie induziert würde. Es handelt sich hierbei um knapp 0,9 % der Studienpopulation. Ob durch die zusätzliche Verwendung von hs-CRP zur Prädiktion und der dadurch veranlassten zusätzlichen Statinbehandlung in relevantem Umfang kardiale Ereignisse verhindert werden können, bleibt offen.

Bei einer analogen Rechnung mit LDL als zusätzlichem Prädiktor aus Cook 2007 wurden in den mittleren beiden Kategorien jeweils ca. 34 bzw. 36 % reklassifiziert mit ca. 11 bzw. 9 %, die dadurch in eine höhere Risikokategorie kamen und dadurch eventuell zusätzlich Statine erhalten hätten. Dies entsprach ca. 1,3 % der Studienpopulation.

Da empirische Daten aus klinischen Interventionsstudien fehlen, die die Auswirkung dieser Umklassifizierungen und der damit verbundenen Präventionsmaßnahmen auf das Eintreten kardialer Ereignisse hat, können keine Aussagen über die tatsächliche klinische Relevanz getroffen werden.

6.6.2.3 Die Effektivität von hs-CRP als Screeningtest zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse

Eine entscheidungsanalytische Studie (Blake 2002) untersuchte die Auswirkung einer Statintherapie auf die Lebenserwartung speziell für asymptomatische Personen mit erhöhtem hs-CRP-, aber normalem LDL-Cholesterinspiegel im Vergleich mit anderen Subgruppen, die eine Statintherapie erhielten. Sie kam zu dem Ergebnis, dass Männer bzw. Frauen mit erhöhtem hs-CRP, aber niedrigem LDL-Cholesterin einen vergleichbaren Gewinn an Lebenserwartung (6,6 bzw. 6,4 Monate) durch eine Statintherapie haben wie dies bei Männern bzw. Frauen mit Statintherapie zur Behandlung von erhöhtem LDL-Cholesterin (6,7 bzw. 6,6 Monate) der Fall ist. Diese entscheidungsanalytische Modellierung basierte hinsichtlich der Annahmen zur Erhöhung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse für Personen mit erhöhtem hs-CRP-Wert und der Risikoreduktion durch die Statintherapie

auf einer einzigen post-hoc-Analyse einer randomisierten klinischen Studie (Ridker 2001). Dementsprechend sind diese Ergebnisse mit hoher Unsicherheit behaftet. Die Zwei-Wege-Sensitivitätsanalyse der beiden sensitivsten Parameter zeigte jedoch, dass auch bei konservativen, d. h. für die Behandlung erhöhter hs-CRP-Spiegel ungünstigen Werten, noch Gewinne der Lebenserwartung von wenigstens 2,5 Monaten zu verzeichnen sind. Allerdings wurden die unterschiedlichen RR für die Gruppen mit verschiedenen Kombinationen aus niedrigen/hohen LDL- bzw. hs-CRP-Werten keiner Sensitivitätsanalyse unterzogen. Die Autoren ziehen den Schluss daraus, dass ein CRP-Screening bei Personen ohne Hyperlipidämie (LDL-Cholesterin < 160 mg/dl) wertvoll sein könnte und dass eine randomisierte Studie zu den Vorteilen einer Statintherapie bei Personen ohne Hyperlipidämie aber mit erhöhten hs-CRP-Spiegeln erforderlich wäre. Die Modellierung umfasst jedoch nur die langfristigen Auswirkungen der Statintherapie in dieser Personengruppe. Sie bildet nicht ein zusätzliches hs-CRP-Screening aller asymptomatischen Personen im Vergleich zu einem Screening mit traditionellen Risikofaktoren ab. Hier würden die durchschnittlichen Lebenszeitgewinne deutlich geringer ausfallen, da ja nur ein Bruchteil der Zielpopulation erhöhte hs-CRP-Werte aufweist, bei dem dann zusätzlich eine Statintherapie durchgeführt würde. Dementsprechend kann die Modellierung nur ein Hinweis darauf sein, dass die Einleitung zusätzlicher Primärpräventionsmaßnahmen wie die einer Statintherapie sinnvoll sein könnte und die Frage, ob ein zusätzliches hs-CRP-Screening aller asymptomatischen Personen oder nur bestimmter Risikogruppen von Vorteil sein könnte, ist sowohl durch entsprechende Modellierungen vor allem aber in randomisierten klinischen Studien zu untersuchen. Im November 2008 wurden hierzu die Ergebnisse der JUPITER-Studie veröffentlicht (Ridker 2008). Hierbei handelt es sich um ein 2003 begonnenes RCT. Ca 17.800 Personen mit erhöhten hs-CRP-Werten ($\geq 2,0$ mg/l), aber normalen LDL-Werten (< 130 mg/dl) erhielten entweder täglich 20 mg Rosuvastatin oder Placebo. Die Studie wurde 2008 aufgrund des hohen Behandlungseffekts in der Verumgruppe nach 1,9 Jahren (Median) vorzeitig beendet. Rosuvastatin senkte die LDL-Werte um 50 % und die hs-CRP-Werte um 37 %. Die Rate des kombinierten Endpunktes aus MI, Schlaganfällen, Revaskularisierungen, Krankenhausaufenthalten aufgrund von instabiler AP und kardial bedingten Todesfällen betrugen 0,77 bzw. 1,36 pro 100 Personenjahre in der Rosuvastatin- bzw. Placebogruppe (HR 0,56 95-KI 0,46-0,69, $p < 0,0001$). Deshalb kann der angenommene Behandlungseffekt durch Statine in dieser Population als bestätigt angesehen werden. Der Behandlungseffekt könnte jedoch aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie und den zum Teil nicht praxisnahen Studienbedingungen, wie dem Ausschluss von Teilnehmern mit niedriger Compliance vor der Randomisierung, überschätzt worden sein. Die langfristige Sicherheit der Medikation in dieser Studienpopulation mit niedrigem Risiko bleibt unklar (Donner-Banzhoff 2008, Bassler 2008, Hlatky 2008).

6.6.2.4 Ergebnisse aus anderen HTA-Berichten, systematischen Reviews und Metaanalysen

Ein US-amerikanischer HTA-Bericht des Minnesota Health Technology Advisory Committees (Kaul 2002), der den Autoren des vorliegenden HTA-Berichts nur in einer ausführlichen 39 Seiten umfassenden Kurzfassung (executive summary) vorlag, untersuchte, ob ein hs-CRP-Screening sowohl bei Patienten, bei denen bereits ein koronares Ereignis stattgefunden hatte, als auch bei asymptomatischen Personen empfehlenswert sei. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass der Einsatz von hs-CRP-Tests zwar ein vielversprechender Forschungsansatz wäre, es gäbe jedoch keinen soliden Nachweis, dass Testen mit hs-CRP den Standardmethoden der Risikostratifizierung überlegen wäre, dass das Absenken des hs-CRP-Spiegels den Gesundheitszustand oder die Lebensqualität verbesserten oder dass Testen mit hs-CRP kosteneffektiv wäre. Die verfügbare Evidenz unterstütze nicht den Routineeinsatz des hs-CRP-Tests zur Diagnose, zum Management oder Screening von Patienten mit diagnostizierter KHK oder bei asymptomatischen Personen. Klinische Studien, werden für erforderlich gehalten, um die Wirksamkeit des Tests als zusätzliche Maßnahme zu den traditionellen oder auch neuen Risikofaktoren für KHK zu bewerten. Im HTA-Bericht fehlen eine klare Formulierung von Ein- und Ausschlusskriterien für die einzuschließenden Studien, eine Dokumentation der Literaturselektion, eine standardisierte Bewertung der Studienqualität, sowie eine übersichtliche Präsentation der Ergebnisse. Zur Bewertung der Prädiktion von hs-CRP wurden nur

zwei Studien und die Metaanalyse von Danesh 2000 herangezogen.

Das Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) von 2003 aus den USA (Klee 2003) veröffentlichte ebenfalls einen HTA-Bericht zum Thema biochemische Marker und kardiovaskuläres Krankheitsrisiko. Es kam zu dem Ergebnis, dass das Profil der Blutfette (HDL, LDL, Triglyzeride) als Indikator zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos und zur Entscheidung über die Einleitung einer Statintherapie zur Primärprävention eine sinnvolle Maßnahme sei. Hs-CRP könnte ein unabhängiger Prädiktor für das kardiovaskuläre Risiko sein und einen unabhängigen Wert bei der Identifizierung von Patienten haben, die von einer Statintherapie auch bei normalen Blutfettwerten profitieren könnten. Weitere Studien seien erforderlich, um zu klären, ob ein Absenken der hs-CRP-Spiegel auch das kardiovaskuläre Risiko senken würde. Dem HTA-Bericht fehlen eine klare Formulierung von Ein- und Ausschlusskriterien für die einzuschließenden Studien sowie eine Dokumentation der Literaturselektion. Eine standardisierte Bewertung der Studienqualität nach Evidenzniveau anhand der Studientypen erfolgte im Anhang. Es wird über Studien zur prädiktiven Wertigkeit von hs-CRP und der Wirksamkeit der Statintherapie bei asymptomatischen Personen mit unterschiedlichen hs-CRP-Werten berichtet, wobei dort nur fünf der Studien beschrieben wurden, während im Text elf Studien aufgezählt wurden. Nur eine der Studien wurde im vorliegenden HTA-Bericht eingeschlossen (Ridker 2002).

2003 wurde eine wissenschaftliche Stellungnahme des Centers for Disease Control and Prevention und der AHA zur Verwendung von Entzündungsmarkern für kardiovaskuläre Erkrankungen in der klinischen Anwendung und der Public Health-Praxis veröffentlicht (Pearson 2003). Zur Verwendung von hs-CRP-Tests in der Primärprävention wurden mit der üblichen Klassifikation für Leitlinien (siehe Hintergrund) aufgrund der Qualität der vorliegenden Evidenz Empfehlungen abgegeben. Ein generelles hs-CRP-Screening der gesamten erwachsenen Bevölkerung wird als nicht sinnvoll betrachtet (Klasse III Evidenzlevel C). Ein unsicherer Nutzen wird einem hs-CRP-Test nach Ermessen des Arztes bei der Entscheidungsfindung für eine Therapie zur Primärprävention bei Personen mit einem kardiovaskulären Risiko zwischen 10 und 20 % in zehn Jahren zugesprochen (Klasse IIa Evidenzlevel B). Ein fraglicher Nutzen wird der Messung von hs-CRP als Teil der Gesamtrisikobestimmung bei asymptomatischen Personen, das nach Ermessen des Arztes durchgeführt wird und zur Motivation von Patienten zur Lebensstiländerung dienen soll, zugesprochen (Klasse IIb, Evidenzlevel C).

Der systematische Review von Lloyd-Jones 2006 untersuchte wie der vorliegende HTA den zusätzlichen Nutzen einer Risikoprädiktion durch hs-CRP gegenüber der Prädiktion mit traditionellen Risikofaktoren und schloss ebenfalls nur Studien ein, die neben Assoziationsmaßen auch Angaben zur Verbesserung der Testcharakteristika, gemessen mittels der AUC, machten. Fünf (Ridker 2002, van der Meer 2003, Koenig 2004, Danesh 2004, Wilson 2005) der sieben dort eingeschlossenen Prädiktionsstudien wurden auch im vorliegenden HTA eingeschlossen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass hs-CRP die Risikodiskriminierung nicht ausreichend genug verbessert, um es routinemäßig als Screeningtest für die Gesamtpopulation zu verwenden und sie bestätigen die Empfehlungen der CDC/AHA-Stellungnahme von 2003, hs-CRP-Tests insbesondere selektiv bei der Entscheidungsfindung zur Art der Primärprävention bei Personen mit mittlerem Risiko zu verwenden.

Von Danesh 2004 wurden 1998, 2000 und 2004 Metaanalysen publiziert, die die Assoziation zwischen hs-CRP und KHK schätzten. 1998 wurden sieben populationsbasierte prospektive Studien (1.053 Fälle), davon zwei mit Populationen mit bestehender KHK, 2.000 insgesamt elf mit asymptomatischen und drei mit bestehender KHK (insgesamt 2.557 Fälle) und 2004 22 Studien (7.068 Fälle) ohne Angabe, ob und wie viele Studien auch Patienten mit vorbestehender KHK enthielten, eingeschlossen. Verglichen wurde jeweils das höchste mit dem niedrigsten Terzil der hs-CRP-Werte. Die OR waren adjustiert für Alter, Geschlecht, Rauchstatus und andere traditionelle Risikofaktoren. Die gepoolten Risikoschätzer der früher publizierten Metaanalysen wiesen mit OR = 1,7; 95 %-KI 1,4-2,1 (Danesh 1998) bzw. OR = 2,13 95 %-KI 1,38-3,28 (Danesh 2000) eine stärkere Assoziation auf als die neueste Metaanalyse mit OR = 1,58, 95 %-KI: 1,48-1,68. Eine Sensitivitätsanalyse bestätigte, dass Studien, die vor 2000 publiziert worden waren, höhere OR berichteten. Die Autoren führen das auf ein Publication bias durch bevorzugte Publikation positiver Studienergebnisse in früheren Jahren zurück. Aus der Reduktion auf eine moderate Assoziation zwischen hs-CRP und KHK schließen die Autoren, dass sich der prädiktive Wert durch Hinzufügen

von hs-CRP zu den traditionellen Risikofaktoren nur marginal erhöht. Dementsprechend sollten die Empfehlungen der CDC/AHA-Stellungnahme erneut überprüft werden. Es sollte eine Metaanalyse auf der Basis individueller Patientendaten durchgeführt werden, was eine bessere Risikoadjustierung, bessere Quantifizierung der Assoziation in Subgruppen, eine verlässlichere Darstellung der Dosis-Wirkungsbeziehung und detaillierte Analyse der Heterogenität zulassen würde.

Bei der neuesten Übersichtsarbeit von Ridker (Ridker 2007) handelt es sich zwar nicht um eine systematische Übersichtsarbeit mit dokumentierter Literaturrecherche und -selektion, sie geht jedoch sehr umfassend auf die Diskussion um den Stellenwert von hs-CRP zur Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse ein. Ridker hebt hervor, dass in vielen prospektiven Studien der relative Einfluss von hs-CRP – hier scheinen die adjustierten Assoziationsmaße gemeint zu sein - auf die Prädiktion genauso groß wie der von LDL-, HDL-Cholesterin, Blutdruck oder Rauchen sei und die zusätzliche Kenntnis der hs-CRP-Werte klassifiziere einen bedeutenden Teil der Personen mit mittlerem Risiko in klinisch relevante höhere oder niedrigere Risikokategorien. Andere Studien zeigten einen größeren Nutzen der Statintherapie bei Personen mit erhöhten hs-CRP-Spiegeln. Trotzdem bleibe es kontrovers, ob nun die Zeit gekommen sei, die Algorithmen der globalen Risikoprädiktion anhand der traditionellen Risikofaktoren durch Hinzunahme von hs-CRP zu ändern. Befürworter eines allgemeinen hs-CRP-Screenings argumentierten, dass die Assoziation ähnlich hoch sei wie bei traditionellen Risikofaktoren und dass ein initialer hs-CRP-Test auch kosteneffektiv sein könnte, weil im Vergleich zu einem zweiten Arztbesuch im Fall eines selektiven Screenings, die Testkosten gering seien. Ridker schlägt jedoch den konservativeren Ansatz eines selektiven hs-CRP-Screenings vor, nur für Personen mit einem 10-Jahres-Risiko zwischen 5 und 20 % aufgrund der Risikobestimmung mittels der Risikofaktoren, die in den ATP III-Leitlinien verwendet werden. In dieser Risikogruppe sei die Entscheidungsfindung über die Art der Primärprävention am komplexesten. Ein selektives Screening für diese Risikogruppe wäre nur eine geringfügige Erweiterung der CDC/AHA-Empfehlung von 2003 (siehe oben) und sei vollständig evidenzbasiert.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass alle genannten HTA-Berichte, Leitlinien und systematischen Übersichtsarbeiten ein generelles Screening mit hs-CRP für die Gesamtpopulation ablehnen und der Einsatz von hs-CRP-Tests zur Risikodifferenzierung in der Gruppe mit mittlerem kardiovaskulärem Risiko aufgrund ärztlichen Ermessens in einigen Publikationen empfohlen wird, während Ridker in dieser Gruppe grundsätzlich ein hs-CRP-Screening befürwortet. Gerade die älteren HTA-Berichte sprechen auch diesbezüglich keine Empfehlung aus.

6.6.3 Ökonomische Bewertung

6.6.3.1 Limitationen der Studien

Es konnten keine gesundheitsökonomischen Studien identifiziert werden, die unmittelbar Daten zu Gesundheitseffekten und Kosten eines hs-CRP-Screenings erhoben haben. Die drei eingeschlossenen Studien (Blake 2003, Ess 2001, Ess 2002) untersuchten die Kosten-Effektivität eines Screenings zum einen bei Personen, die niedrige LDL-Cholesterinspiegel haben und die aufgrund der globalen Risikobestimmung nach den NCEP-Leitlinien keine Statintherapie erhalten würden (Blake 2003) zum anderen bei der gesamten Bevölkerung in verschiedenen europäischen Ländern. Es handelt sich bei allen drei Studien um entscheidungsanalytische Modellierungen, in denen Daten zu den Effekten und Kosten des Screenings bzw. hauptsächlich der anschließend eingeleiteten Statintherapie und zu den Häufigkeiten kardiovaskulärer Ereignisse im Anschluss aus verschiedensten Quellen zugrunde gelegt werden. Die Qualität der Ergebnisse der Modellierungen hängen damit entscheidend von der Validität der verwendeten Quellen und der Adäquatheit der getroffenen Annahmen ab.

Die Publikationen, denen die jeweiligen Wahrscheinlichkeiten und Kosten für die im Modell angenommenen Ereignisse entnommen wurden, beruhten bei keinem der Modelle auf einer systematischen Literaturrecherche und -selektion, so dass hier grundsätzlich die Frage gestellt werden kann, ob auch die beste verfügbare Evidenz in die jeweilige Modellierung einging. Ein zentraler Punkt in der Frage der Effektivität bzw. Kosten-Effektivität eines hs-CRP-Screenings ist, ob überhaupt eine

Therapie für die durch das Screening identifizierten Personen vorhanden ist, die die patientenrelevanten Erkrankungs- oder Todesfälle reduzieren kann. Für die Effektivität einer Statintherapie bei asymptomatische Personen mit erhöhten hs-CRP-Spiegeln gibt es jedoch nach der jüngsten Übersichtsarbeit von Ridker (Ridker 2007) nach wie vor nur Daten einer einzigen Studie, einer gegenüber den traditionellen Risikofaktoren adjustierten post-hoc-Analyse der AFCAPS/TexCAPs-Studie (Ridker 2001). Diese Studie liegt der Modellierung von Blake 2003 zugrunde, so dass hier davon auszugehen ist, dass zumindest für diesen zentralen Punkt die adäquate Literatur verwendet wurde. In den beiden Modellen von Ess (Ess 2001, Ess 2002) hingegen wurden, weil diese Studie zum Zeitpunkt der Erstellung der Modelle noch nicht publiziert war, weniger geeignete Daten aus der CARE-Studie (Ridker 1998) verwendet. Die CARE-Studie untersuchte die Wirkung der Statintherapie bei Patienten, die bereits einen MI erlitten hatten, somit handelt es sich hier nicht um Primärprävention und es besteht hier vermutlich die Gefahr einer Überschätzung des Effektes der Statintherapie, wenn man Daten aus der Sekundär- auf die Primärprävention überträgt. Die Variation dieses Parameters hatte in der Sensitivitätsanalyse bei Blake 2003 einen starken Einfluss auf das Ergebnis. In den Modellen von Ess wurden überhaupt nur zwei von den Kostenparametern einer Sensitivitätsanalyse unterzogen, so dass für diese Modelle unklar bleibt, ob es sich um robuste Ergebnisse handelt. Die Daten für die Wirkung von ASS zur Primärprävention stammen aus einer in eine randomisierte klinische Studie eingebetteten Fall-Kontrollstudie (Physicians' Health Study).

In allen Modellierungen wurden trotz angegebener gesamtgesellschaftlicher Perspektive nur direkte medizinische Kosten einbezogen, d. h. der Produktivitätsverlust durch klinische Ereignisse wurde nicht berücksichtigt. Dies führt tendenziell aber eher zu einer Unterschätzung der Kosten-Effektivität.

Die Zusammensetzung der einbezogenen Kosten ist in den Publikationen von Ess zum Teil intransparent, zum Teil fehlen Kosten etwa für Kontrolluntersuchungen bei Personen, die Statine erhalten, so dass nicht abgeschätzt werden kann, ob sie als adäquat zu beurteilen sind. Die von Blake 2003 einbezogenen Kosten stammen teilweise aus relativ alten Quellen und bewegen sich zudem vollständig im Kontext des US-amerikanischen Gesundheitssystems, so dass sie für Deutschland inadäquat sind.

6.6.3.2 Die Kosten-Effektivität von hs-CRP-Screeningstrategien

Für ein hs-CRP-Screening in der Gesamtbevölkerung, d. h. ab 35 Jahren ergab sich im Kontext des deutschen Gesundheitssystems bei anschließender Statintherapie bei Personen mit niedrigen LDL-, aber erhöhten hs-CRP-Werten im Modell von Ess 2001 gegenüber einer Strategie ohne hs-CRP-Screening bei der nur Personen mit erhöhtem LDL-Wert eine Statintherapie erhielten in höheren Altersgruppen günstige IKER von 11.400 Euro (45 bis 54 Jahre) bzw. 8.700 Euro (55 bis 64 Jahre) pro gewonnenem Lebensjahr. Wenn die Behandlung in der gescreenten Gruppe dagegen mit ASS statt Statinen durchgeführt wurde, erwies sich das hs-CRP-Screening in den höheren Altersgruppen als kostensparend und betrug in der jüngsten Altersgruppe (35 bis 44 Jahre) 5.900 Euro pro gewonnenem Lebensjahr. Diese Ergebnisse erscheinen jedoch aufgrund der zum Teil inadäquaten Effekt- und Kostendaten und fehlender Sensitivitätsanalysen als wenig valide und sehr unsicher.

Bei Blake 2003 ergaben sich deutlich höhere IKER. So betrug sie 52.000 Euro pro gewonnenem Lebensjahr für durchschnittlich 58-jährige Männer bzw. 96.800 Euro bei Frauen. Die Screeningstrategie wird jedoch bei einem Mann mit einem 10-Jahres-Risiko von 23 % kostensparend, wenn die Kosten der Statintherapie unter 500 US-Dollar jährlich angesetzt werden und die Effektivität der Statintherapie mindestens 45 % beträgt. Auch für Personen mit niedrigerem Risiko wird das hs-CRP-Screening eher kosteneffektiv, wenn die Kosten der Statintherapie reduziert werden. Da die im Modell von Blake getroffenen Annahmen durchgehend konservativ waren, d. h. eher zu Ungunsten der hs-CRP-Screeningstrategie könnte die hs-CRP-Screeningstrategie zumindest im US-amerikanischen Kontext für bestimmte Altersgruppen und bei niedrigeren Statinpreisen kosteneffektiv sein. Diese Aussage lässt sich allerdings nicht ohne Weiteres auf Deutschland übertragen, wo die Kosten für therapeutische Interventionen in der Regel deutlich niedriger sind, als in den USA. Das Spektrum, in dem sich die IKER bei den Sensitivitätsanalysen bewegten, zeigte aber, dass kosteneffektive Werte für die IKER nicht ausgeschlossen sind. Eine Modifikation der Annahmen, so dass kosteneffektive

Ergebnisse begünstigt wurden, erschienen durchaus realistisch (niedrigere Statinpreise). Es müssen jedoch insbesondere für das jährliche Risiko für einen MI und die Effektivität der Statintherapie bei Personen mit erhöhtem hs-CRP-Spiegel besser empirisch abgesicherte Daten und auch Kostendaten speziell wie sie im deutschen Gesundheitssystem anfallen, verfügbar werden, um die Kosten-Effektivität beurteilen zu können. Neue Effektdaten zur Wirksamkeit der Statintherapie bei erhöhten hs-CRP-Werten, die die gemachten Annahmen bestätigten) wurden im November 2008 publiziert (siehe oben 6.6.2.3). Jedoch wurde die Frage, ob ein zusätzliches hs-CRP-Screening im Vergleich zum Screening mit traditionellen Risikofaktoren die klinischen Ereignisse reduziert weder im Modell noch in der JUPITER-Studie untersucht. Kostendaten für die auftretenden Ereignisse und diagnostischen sowie therapeutischen Maßnahmen, die bei einem Screening in Deutschland anfallen würden, müssten erhoben werden.

Eine Übersichtsarbeit zur Kosten-Effektivität eines hs-CRP-Screenings wurde nicht identifiziert. Unseres Wissens ist der vorliegende Bericht die erste Übersichtsarbeit zur Kosten-Effektivität von hs-CRP-Screeningstrategien.

6.6.4 Ethische Aspekte

Alle Screeningprogramme, die zum überwiegenden Teil an gesunden Personen durchgeführt werden, um Menschen mit noch unentdecktem Krankheitsstatus bzw. -risiko einer frühzeitigen Therapie zuzuführen und ihre Chancen auf Heilung oder Vermeidung von Behinderungen zu verbessern, werfen ethische Fragen auf. Welches Risiko und welche Unannehmlichkeiten für Gesunde sind akzeptabel? Wer entscheidet über die Risikoabwägung? Diese Fragen sind nicht spezifisch für ein Screening auf kardiovaskuläre Risiken, gleichwohl spielen sie eine Rolle bei der Entscheidung, ob es sinnvoll ist ein solches Screening einzuführen. Auch Präventionsmaßnahmen bergen das Risiko schädlicher Nebenwirkungen, beispielsweise tritt bei ca. 0,1 % der Patienten, die Statine verwenden, eine Myopathie auf (Neumann 2005). Bei Anwendung der Statintherapie im großen Maßstab ist also das Risiko einem Gesunden zu schaden, um das Risiko des Eintritts eines Krankheitsfalls zu vermindern, abzuwägen. Eine Untersuchung, welche Entscheidungsprämissen und Antworten hier verschiedene in unserer Gesellschaft verbreitete Wertsysteme finden und auch empirische Untersuchungen zu welcher Werteabwägung, Nichtbetroffene, die von der zu entdeckenden oder prognostizierenden Krankheit Betroffenen und Ärztegruppen, die viel oder wenig mit Betroffenen zu tun haben, kommen, wären lohnenswert, hätten aber den Rahmen der zur Verfügung stehenden Ressourcen überschritten.

6.7 Schlussfolgerung und Empfehlungen

Es liegt keine ausreichende Evidenz dafür vor, dass bei der globalen Risikobestimmung für eine KHK oder kardiovaskuläre Erkrankung zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Rauchen, Cholesterin-, Glukosestoffwechsel und Blutdruck eine Bestimmung des hs-CRP-Wertes vorgenommen werden sollte.

Eine zusätzliche Bestimmung des hs-CRP-Wertes erhöht die inkrementelle prädiktive Wertigkeit der Risikovorhersage. Ob diese Erhöhung klinisch relevant ist, so dass daraus eine Verminderung der kardialen Morbidität und Mortalität resultiert, ist nicht abschließend geklärt. Bei Personen mit mittlerem kardiovaskulärem Risiko (5 bis 20 % in zehn Jahren) erscheint eine zusätzliche Bestimmung des hs-CRP-Wertes zur Unterstützung der Entscheidung, ob eine zusätzliche Statintherapie zur Primärprävention durchgeführt werden soll oder nicht, am ehesten klinisch relevant

Der Nachweis allein, dass eine Statintherapie bei asymptomatischen Personen mit normalen Lipid-, aber erhöhten hs-CRP-Spiegeln das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren kann, ist nicht ausreichend, um einen zusätzlichen klinischen Nutzen eines hs-CRP-Screenings zu belegen.

Die Frage der Kosten-Effektivität eines generellen oder auch auf die Personen mit normalen Lipidspiegeln begrenzten hs-CRP-Screenings ist derzeit ungeklärt. Zum einen ist die zusätzliche Effektivität des Screenings selbst noch nicht abschließend geklärt, zum anderen aber fehlen

hinreichend aktuell erhobene Kostendaten für Deutschland. Um die Frage der Kosten-Effektivität zu klären, muss auch untersucht werden, wie viele Personen von einem solchen Screening betroffen wären, d. h. Daten zur Verteilung von hs-CRP- und Lipidspiegeln in der deutschen Bevölkerung müssten erhoben, bzw. soweit dies bereits in populationsbezogenen deutschen Beobachtungsstudien zu Risikofaktoren für die KHK geschehen ist, publiziert werden.

7 Literaturverzeichnis

7.1 Zitierte Literatur

1. Albert, MA; Danielson, E; Rifai, N; Ridker, PM: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. In: JAMA 286 (2001). Nr. 1, S. 64-70.
2. Altman, D: Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. In: Egger, MSGAD (Hrsg.). Systematic reviews in Health Care. Meta-analysis in context. London. 2001.
3. Bassler, D; Montori, VM; Briel, M; Glasziou, P; Guyatt, G: Early stopping of randomized clinical trials for overt efficacy is problematic. In: J Clin Epidemiol 61 (2008). Nr. 3, S. 241-246.
4. Bhatt, DL; Topol, EJ: Need to test the arterial inflammation hypothesis. In: Circulation 106 (2002). Nr. 1, S. 136-140.
5. Braunwald, E; Antman, E; Beasley, JW; et al.: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002.
www.acc.org und www.americanheart.org (24.05.2007)
6. Bruckenberger, E: Herzbericht 2003 Mit Transplantationschirurgie. 16. Bericht. Sektoren-übergreifende Gesundheitsberichterstattung Zur Kardiologie Und Herzchirurgie in Deutschland. Mit Vergleichenden Daten Aus Österreich Und Anderen Europäischen Staaten. Hannover, 2004.
7. Cook, NR: Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. In: Circulation 115 (2007). Nr. 7, S. 928-935.
8. Danesh, J; Wheeler, JG; Hirschfield, GM; Eda, S; Eiriksdottir, G; Rumley, A; Lowe, GD; Pepys, MB; Gudnason, V: C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. In: The New England journal of medicine 350 (2004). Nr. 14, S. 1387-1397.
9. de Bakker, G; Ambrosioni, E; Borch-Johnson, K; Brotons, C; Cifkova, R; Dallongeville, J; Shah, E; Faergeman, O; et al.: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. In: European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 10 (2003). Nr. Suppl 1, S. S1-S78.
10. Denka Seiken CO., L: C-Reactive Protein 2003.
www.fda.gov/cdrh/pdf3/k030545.pdf (23.05.2007)
11. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -Herz- und Kreislaufforschung: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung. Interventionelle Koronartherapie 1999.
www.awmf-leitlinien.de_(24.06.2007)
12. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung e. V.: Akutes Koronarsyndrom (ACS). 2004.
13. Dietz, R; Rauch, B: Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK). In Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). In: Z Kardiol 92 (2003). Nr. 6, S. 501-521.

14. Dixon, JS; Bird, HA; Sifton, NG; Pickup, ME; Wright, V: C-reactive protein in the serial assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. In: *Scand.J.Rheumatol.* 13 (1984). Nr. 1, S. 39-44.
15. Donner-Banzhoff, N; Sönnichsen, A: Statins and primary prevention of cardiovascular events. In: *BMJ* 337 (2008), Nr. 12, S. a2576.
16. Erbel, R; Möhlenkamp, S; Lehmann, N; Schermund, A; Moebus, S; Stang, A; Grönemeyer, D; Seibel, R; Mann, K; Volbracht, L; Dragano N; Siegrist, J; Jöckel, KH; for the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group: Sex related cardiovascular risk stratification based on quantification of atherosclerosis and inflammation. In: *Artherosclerosis* 197 (2008). S. 662-672.
17. Francisco, G; Hernandez, C; Simo, R: Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia. In: *Clinica Chimica Acta* 369 (2006). Nr. 1, S. 1-16.
18. Fritsma, G: High sensitivity C-reactive protein. In: *Clin.Lab Sci.* 14 (2001). Nr. 4, S. 276-278.
19. Gambino, R: C-reactive protein: An underutilized test. In: *Lab Report for Physicians* 11 (1989). S. 41-41.
20. German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care: "Toolkit" Informationsmaterial für Verfasser von HTA-Berichten. Hannover. Stand: 2000. 1999.
21. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Ad hoc-Tabelle Krankheitskosten nach Diagnose, Einrichtung, Geschlecht 2007.
www.gbe-bund.de (24.05.2005).
22. Gibbons, RJ; Abrams, J; Chatterjee, K; Daley, J; Deedwania, PC; Douglas, JS; Ferguson, TB, Jr.; Fihn, SD; Fraker, TD, Jr.; Gardin, JM; O'Rourke, RAPRCWSV: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). In: *JACC* 41 (2003). Nr. 1, S. 159-68.
23. Gohlke, H; Schuler, G: Empfehlungen zur Prävention und evidenzbasierte Medizin. In: *Z Kardiol* 94 (2005). Nr. Suppl 3, S. III/1-III/5.
24. Gohlke, H; Kuebler, W; Mathes, P; Meinertz, T; Schuler, G; Gysan, DB; Sauer, G: Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Aktuelle Fassung vom 25. 3. 2003. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz - und Kreislaufforschung. Bearbeitet im Auftrag des Vorstandes durch die Projektgruppe Prävention. In: *Z Kardiol* 94 (2005). Nr. Suppl 3, S. III/113-III/115.
25. Gold, M; Siegel, J; Russel, L; Weinstein, M: *Cost-effectiveness in Health and Medicine.* Oxford, 1996.
26. Greenland, P; Smith, SC, Jr.; Grundy, SM: Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. In: *Circulation* 104 (2001). Nr. 15, S. 1863-1867.
27. Greiner, W; Hoffmann, C: Leitlinien zur gesundheitsökonomischen Evaluation. In: Leidl, R; v.d.Schulenburg, J-M; Wasem, J (Hrsg.). *Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation - eine internationale Perspektive.* Baden-Baden. 1999, S. 148-155.
28. Hamm, CW; Braunwald, E: A classification of unstable angina revisited. In: *Circulation* 101 (2007). Nr. 2, S. 118-122.
29. Hlatky, MA: Expanding the orbit of primary prevention - Moving beyond JUPITER. In: *N Engl J Med* 359 (2008). Nr. 21, S. 2280-2282.

30. Hollis, S; Campbell, F: What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. In: BMJ 319 (1999). Nr. 7211, S. 670-674.
31. Hombach, V: Klinik der koronaren Herzkrankheit. In: Anon. (Hrsg.). Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie. Technik Klinik Therapie. Stuttgart, New York. 2001, S. 323-324.
32. Hosmer, DW; Lemeshow, S: Applied Logistic Regression. New York, 2000.
33. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease: Coronary heart disease and stroke: Risk factors and global risk. Slide Kit 1: Design and principal results 2007.
www.chd-taskforce.de (02.05.2007)
34. Kassenärztliche Bundesvereinigung: Einheitlicher Bewertungsmaßstab 2007.
www.kbv.de/ebm2000plus/EBMGesamt.htm (24.05.2005)
35. Kaul, A: C-reactive protein for diagnosis and screening of coronary artery disease (Structured abstract). In: Health Technology Advisory Committee (HTAC) 2002).
36. Klee, G; Jaffa, A; Lakatua, D: Biochemical markers of cardiovascular disease risk (Structured abstract). In: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) 2003).
37. Koenig, W; Sund, M; Frohlich, M; Fischer, HG; Lowel, H; Doring, A; Hutchinson, WL; Pepys, MB: C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. In: Circulation 99 (1999). Nr. 2, S. 237-242.
38. Koenig, W; Hoffmeister, A; Khuseynova, N; Imhof, A: Atherosklerose als inflammatorischer Prozess: C-reaktives Protein und koronares Risiko. In: Deutsches Ärzteblatt 100 (2003). Nr. 3, S. A-117.
39. Kushner, I; Mackiewicz, A: Acute phase response: an overview. In: Anon. (Hrsg.). Acute Phase Proteins: Molecular Biology, Biochemistry, and Clinical Application. Boca Raton, FL. 1993, S. 4-19.
40. Libby, P; Ridker, PM: Inflammation and atherosclerosis: Role of C-reactive protein in risk assessment. In: American Journal of Medicine 116 (2004). Nr. Suppl. 6A, S. 9-16.
41. Lloyd-Jones, DM; Liu, K; Tian, L; Greenland, P: Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. In: Annals of Internal Medicine 145 (2006). Nr. 1, S. 35-42.
42. Löwel, H: Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes 33 (2006).
43. McGill, HC, Jr.; McMahan, CA; Herderick, EE; Malcom, GT; Tracy, RE; Strong, JP: Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. In: Am.J Clin Nutr. 72 (2000). Nr. 5 Suppl, S. 1307S-1315S.
44. Moher, D; Cook, DJ; Eastwood, S; Olkin, I; Rennie, D; Stroup, DF: The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. In: JAMA 285 (2001). S. 1987-1991.
45. Mosca, L: C-reactive protein--to screen or not to screen? In: N Engl J Med 347 (2002). Nr. 20, S. 1615-1617.
46. MP Biomedicals Diagnostics Division, ON: High Sensitivity C-Reactive Protein Enzyme Immunoassay Test Kit 2005.
www.mpbio.com/product_info.php?cPath=374_445&products_id=07-BC1119 (24.05.2007)

47. Naghavi, M; Libby, P; Falk, E; Casscells, SW; Litovsky, S; Rumberger, J; Badimon, JJ; Stefanadis, C; Moreno, P; Pasterkamp, G; Fayad, Z; Stone, PH; Waxman, S; Raggi, P; Madjid, M; Zarrabi, A; Burke, A; Yuan, C; Fitzgerald, PJ; Siscovick, DS; de Korte, CL; Aikawa, M; Airaksinen, KE; Assmann, G; Becker, CR; Chesebro, JH; Farb, A; Galis, ZS; Jackson, C; Jang, IK; Koenig, W; Lodder, RA; March, K; Demirovic, J; Navab, M; Priori, SG; Rekhater, MD; Bahr, R; Grundy, SM; Mehran, R; Colombo, A; Boerwinkle, E; Ballantyne, C; Insull, W, Jr.; Schwartz, RS; Vogel, R; Serruys, PW; Hansson, GK; Faxon, DP; Kaul, S; Drexler, H; Greenland, P; Muller, JE; Virmani, R; Ridker, PM; Zipes, DP; Shah, PK; Willerson, JT: From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. In: *Circulation* 108 (2003). Nr. 15, S. 1772-1778.
48. Naghavi, M; Libby, P; Falk, E; Casscells, SW; Litovsky, S; Rumberger, J; Badimon, JJ; Stefanadis, C; Moreno, P; Pasterkamp, G; Fayad, Z; Stone, PH; Waxman, S; Raggi, P; Madjid, M; Zarrabi, A; Burke, A; Yuan, C; Fitzgerald, PJ; Siscovick, DS; de Korte, CL; Aikawa, M; Juhani Airaksinen, KE; Assmann, G; Becker, CR; Chesebro, JH; Farb, A; Galis, ZS; Jackson, C; Jang, IK; Koenig, W; Lodder, RA; March, K; Demirovic, J; Navab, M; Priori, SG; Rekhater, MD; Bahr, R; Grundy, SM; Mehran, R; Colombo, A; Boerwinkle, E; Ballantyne, C; Insull, W, Jr.; Schwartz, RS; Vogel, R; Serruys, PW; Hansson, GK; Faxon, DP; Kaul, S; Drexler, H; Greenland, P; Muller, JE; Virmani, R; Ridker, PM; Zipes, DP; Shah, PK; Willerson, JT: From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. In: *Circulation* 108 (2003). Nr. 14, S. 1664-1672.
49. Naghavi, M; Falk, E; Hecht, HS; Jamieson, MJ; Kaul, S; Berman, D; Fayad, Z; Budoff, MJ; Rumberger, J; Naqvi, TZ; Shaw, LJ; Faergeman, O; Cohn, J; Bahr, R; Koenig, W; Demirovic, J; Arking, D; Herrera, VLM; Badimon, J; Goldstein, JA; Rudy, Y; Airaksinen, J; Schwartz, RS; Riley, WA; Mendes, RA; Douglas, P; Shah, PK: From vulnerable plaque to vulnerable patient - Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) task force report. In: *American Journal of Cardiology* 98 (2006). Nr. N2A, S. 2H-15H.
50. National Library of Medicine (NLM): MeSH-Database 2007.
www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh (02.05.2007)
51. OECD Health Data: Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten 2007.
www.oecd.org/linklist/0,2678,en_2649_34357_2734617_1_1_1_1,00.html (30.04.2007)
52. Pearson, TA; Blair, SN; Daniels, SR; Eckel, RH; Fair, JM; Fortmann, SP; Franklin, BA; Goldstein, LB; Greenland, P; Grundy, SM; Hong, Y; Miller, NH; Lauer, RM; Ockene, IS; Sacco, RL; Sallis, JF, Jr.; Smith, SC, Jr.; Stone, NJ; Taubert, KA: AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. In: *Circulation* 106 (2002). Nr. 3, S. 388-391.
53. Pearson, TA; Mensah, GA; Alexander, RW; Anderson, JL; Cannon III, RO; Criqui, M; Fadl, YY; Fortmann, SP; Hong, Y; Myers, GL; Rifai, N; Smith Jr, SC; Taubert, K; Tracy, RP; Vinicor, F: Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. In: *Circulation* 107 (2003). Nr. 3, S. 499-511.
54. Peltola, HO: C-reactive protein for rapid monitoring of infections of the central nervous system. In: *Lancet* 1 (1982). Nr. 8279, S. 980-982.

55. Pepe, MS; Janes, H; Longton, G; Leisenring, W; Newcomb, P: Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. In: *Am J Epidemiol* 159 (2004). Nr. 9, S. 882-890.
56. Randolph, AG; Guyatt, GH; Calvin, JE; Doig, G; Richardson, WS; for the Evidence Based Medicine in Critical Care Group: Understanding articles describing clinical prediction tools. In: *Crit Care Med* 26 (1998). Nr. 9, S. 1603-1612.
57. Reynolds, TM; Twomey, P; Wierzbicki, AS: Accuracy of cardiovascular risk estimation for primary prevention in patients without diabetes. In: *J Cardiovasc.Risk* 9 (2002). Nr. 4, S. 183-190.
58. Ridker, PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. In: *Circulation* 107 (2003). Nr. 3, S. 363-369.
59. Ridker, PM: Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. In: *Circulation* 108 (2003). Nr. 19, S. 2292-2297.
60. Ridker, PM: C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. In: *J Am Coll Cardiol* 49 (2007). Nr. 21, S. 2129-2138.
61. Ridker, PM; Danielson, E; Fonseca, FAH; Genest, J; Gotto, AM; Kastelein, JJP; Koenig, W; Libby, P; Lorenzatti, A; MacFayden, JG; Borge, GN; Shepherd, J; Willerson, JT; Glynn, RJ; for the JUPITER Study Group: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive Protein. In: *N Engl J Med* 359 (2008). Nr. 21, S. 2195-2207.
62. Schnell-inderst, P; Hessel, F; Siebert, U; Klauss, V; Wasem, J: Medizinische und ökonomische Evaluation Medikamente-freisetzender Stents bei perkutanen Koronar-interventionen im Vergleich zu konventionellen Stents und Bypassoperationen - ein Health Technology Assessment. 2005.
www.uni-essen.de/fb5/medizin-management/Lehrstuhl/Forschung/first.htm (24.05.2007)
63. Siebert, U; Bornschein, B; Schnell-inderst, P; Rieber, J; Pijls, N; Wasem, J; Klauss, V: Messung Der Fraktionierten Flussreserve Zur Indikationsstellung Der Perkutanen Koronarintervention (HTA-Bericht 15/04, Voraussichtliches Erscheinungsjahr 2007).
64. Siebert, U; Behrend, C; Mühlberger, N; Wasem, J; Greiner, W; v. d. Schulenburg, JM; Welte, R; Leidl, R: Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. Baden-Baden, 1999.
65. Smith, SC; Anderson, JL; Cannon, RO; Fadi, YY; Koenig, W; Libby, P; Lipshultz, SE; Mensah, GA; Ridker, PM; Rosenson, R: CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease - Application to Clinical and Public Health Practice - Report from the clinical practice discussion group. In: *Circulation* 110 (2004). Nr. N25, S. E550-E553.
66. Smith, SC, Jr.: Current and future directions of cardiovascular risk prediction. In: *Am.J Cardiol.* 97 (2006). Nr. 2A, S. 28A-32A.
67. Statistisches Bundesamt Deutschland: Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen 2005. 2006.
www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php (22.05.2007)
68. Statistisches Bundesamt: Gesundheit - Ausgaben, Krankheitskosten und Personal 2004. 2006.
www.destatis.de/presse/deutsch/pk/2006/gesundheit_2004i.pdf (02.05.2007)
69. Statistisches Bundesamt Deutschland: Allgemeiner Verbraucherpreisindex 2007
www.destatis.de/indicators/d/vpi101ad.htm (30.04.2007)

70. Stierle, U; Niederstadt, C: Klinikleitfaden Kardiologie. München, Jena, 2003.
71. The Joint European Society of Cardiology, ACoCC: Myocardial infarction redefined-A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. In: JACC 36 (2000). Nr. 3, S. 959-969.
72. Tillet, W; Francis, T: Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. In: J Exp Med 52 (1930). Nr. 4 S. 561-571.
73. Topol, E: Current status and future prospects for acute myocardial infarction therapy. In: Circulation 108 (2003). Nr. [suppl III], S. III-6-III-13.
74. U.S.Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Devices and Radiological Health Office of In Vitro Diagnostic Device Evaluation and Safety Division of Chemistry and Toxicology Devices: Guidance for Industry and FDA Staff - Review Criteria for Assessment of C Reactive Protein (CRP), High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) and Cardiac C-Reactive Protein (cCRP) Assays. 2005. www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1246.html (22.05.2007)
75. van Leeuwen, MA; van Rijswijk, MH: Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. In: Baillieres Clin.Rheumatol. 8 (1994). Nr. 3, S. 531-552.
76. Vasan, RS: Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations. In: Circulation 113 (2006). Nr. 19, S. 2335-2362.
77. Viles-Gonzalez, JF; Fuster, V; Badimon, JJ: Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. In: Eur.Heart J 25 (2004). Nr. 14, S. 1197-1207.
78. Welte, R; Leidl, R: Übertragung der Ergebnisse ökonomischer evaluationsstudien aus dem Ausland auf Deutschland: Probleme und Lösungsansätze. Baden-Baden, 1999.
79. Williams, C; Brunskill, S; Altman, D; Briggs, A; Campbell, H; Clarke, M; Glanville, J; Gray, A; Harris, A; Johnston, K; Lodge, M: Cost-effectiveness of using prognostic information to select women with breast cancer for adjuvant systemic therapy. In: Health Technology Assessment 10 (2006). Nr. 34, S. 1-204.
80. Yasojima, K; Schwab, C; McGeer, EG; McGeer, PL: Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. In: Am.J.Pathol. 158 (2001). Nr. 3, S. 1039-1051.

7.2 Liste der im Volltext bestellten Literaturstellen

1. O. N.: Special report: C-reactive protein for risk stratification in coronary heart disease screening. In: TEC bulletin (Online) 19 (2002). Nr. 3, S. 31-37.
2. O. N.: Role of hs-CRP in cardiovascular risk prediction. In: The American journal of managed care (2002). Nr. Suppl Symposium Reporter, S. 6, 8.
3. O. N.: Sharpening the power to predict heart attacks. In: Heart advisor/the Cleveland Clinic 6 (2003). Nr. 1, S. 2.
4. O. N.: C-reactive protein: crystal ball or redundancy? Is this heart risk biomarker useful independently, or does it only confirm the results of other tests? In: Health news (Waltham, Mass.) 10 (2004). Nr. 12, S. 3.
5. O. N.: Is C-reactive protein an important marker for coronary events? In: Managed Care Interface 18 (2005). Nr. 2, S. 19-20+30.

6. Abou Diwan, CH; Oghlakian, GO; Antonios, SI; Otrrock, ZK; Rebeiz, AG: The role of high sensitivity C-reactive protein in coronary artery disease risk prediction: a review. In: *Lebanese Medical Journal* 52 (2004). Nr. 1, S. 39-47.
7. Abrams, J: C-reactive protein, inflammation, and coronary risk: An update. In: *Cardiology Clinics* 21 (2003). Nr. 3, S. 327-331.
8. Acevedo, M; Tagle, R; Simpfendorfer, C: Non-traditional risk factors for atherosclerosis. In: *Revista médica de Chile* 129 (2001). Nr. 10, S. 1212-1221.
9. Agewall, S; Wikstrand, J; Fagerberg, B: Prothrombin fragment 1+2 is a risk factor for myocardial infarction in treated hypertensive men. In: *Journal of hypertension* 16 (1998). Nr. 4, S. 537-541.
10. Ahn, JS; Choi, S; Jang, SH; Chang, HJ; Kim, JH; Nahm, KB; Oh, SW; Choi, EY: Development of a point-of-care assay system for high-sensitivity C-reactive protein in whole blood. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 332 (2003). Nr. 1-2, S. 51-59.
11. Ajani, UA; Ford, ES; Mokdad, AH: Dietary fiber and C-reactive protein: Findings from National Health and Nutrition Examination Survey Data. In: *Journal of Nutrition* 134 (2004). Nr. 5, S. 1181-1185.
12. Alber, HF; Suessenbacher, A; Weidinger, F: Die Rolle der Inflammation in der Pathophysiologie akuter Koronarsyndrome. The role of inflammation in the pathophysiology of acute coronary syndromes. In: *Wiener Klinische Wochenschrift* 117 (2005). Nr. 13-14, S. 445-455.
13. Albert, CM; Ma, J; Rifai, N; Stampfer, MJ; Ridker, PM: Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. In: *Circulation* 105 (2002). Nr. 22, S. 2595-2599.
14. Albert, MA; Glynn, RJ; Ridker, PM: Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. In: *Circulation* 108 (2003). Nr. 2, S. 161-165.
15. Albert, MA; Ridker, PM: C-reactive protein as a risk predictor: do race/ethnicity and gender make a difference? In: *Circulation* 114 (2006). Nr. 5, S. e67-e74.
16. Anand, SS; Razak, F; Yi, Q; Davis, B; Jacobs, R; Vuksan, V; Lonn, E; Teo, K; McQueen, M; Yusuf, S: C-reactive protein as a screening test for cardiovascular risk in a multiethnic population. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 24 (2004). Nr. 8, S. 1509-1515.
17. Anderson, JL; Allen Maycock, CA; Lappé, DL; Crandall, BG; Horne, BD; Bair, TL; Morris, SR; Li, Q; Muhlestein, JB: Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. In: *The American journal of cardiology* 94 (2004). Nr. 10, S. 1255-1259.
18. Arici, M; Walls, J: End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? In: *Kidney international* 59 (2001). Nr. 2, S. 407-414.
19. Arnaud, C; Veillard, NR; Mach, F: Cholesterol-independent effects of statins in inflammation, immunomodulation and atherosclerosis. In: *Current Drug Targets - Cardiovascular and Haematological Disorders* 5 (2005). Nr. 2, S. 127-134.
20. Avanzas, P; Arroyo-Espiguero, R; Cosin-Sales, J; Quiles, J; Zouridakis, E; Kaski, JC: Prognostic value of neopterin levels in treated patients with hypertension and chest pain but without obstructive coronary artery disease. In: *The American journal of cardiology* 93 (2004). Nr. 5, S. 627-629.

21. Backes, JM; Howard, PA: C-reactive protein as a marker for cardiovascular disease. In: Hospital Pharmacy 39 (2004). Nr. 8, S. 735-744.
22. Backes, JM; Howard, PA; Moriarty, PM: Role of C-reactive protein in cardiovascular disease. In: Annals of Pharmacotherapy 38 (2004). Nr. N1, S. 110-118.
23. Bakker, SJ; Gansevoort, RT; Stuveling, EM; Gans, RO; de Zeeuw D.: Microalbuminuria and C-reactive protein: Similar messengers of cardiovascular risk? In: Current Hypertension Reports 7 (2005). Nr. 5, S. 379-384.
24. Balla, B; Mocak, J; Pivovarnikova, H; Balla, J: Comparative study of cardiovascular markers data by various techniques of multivariate analysis. In: Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems 72 (2004). Nr. 2, S. 259-267.
25. Ballantyne, CM; Hoogeveen, RC; Bang, H; Coresh, J; Folsom, AR; Heiss, G; Sharrett, AR: Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. In: Circulation 109 (2004). Nr. 7, S. 837-842.
26. Bassuk, SS; Rifai, N; Ridker, PM: High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. In: Current problems in cardiology 29 (2004). Nr. 8, S. 439-493.
27. Bayés, B; Pastor, MC; Bonal, J; Juncà, J; Hernandez, JM; Riutort, N; Foraster, A; Romero, R: Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. In: Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 18 (2003). Nr. 1, S. 106-112.
28. Bayly, G: HDL-cholesterol and cardiac disease: which table to use? In: Annals of clinical biochemistry 39 (2002). Nr. Pt 1, S. 12-21.
29. Beckman, JA; Preis, O; Ridker, PM; Gerhard-Herman, M: Comparison of usefulness of inflammatory markers in patients with versus without peripheral arterial disease in predicting adverse cardiovascular outcomes (myocardial infarction, stroke, and death). In: The American journal of cardiology 96 (2005). Nr. 10, S. 1374-1378.
30. Bennet, AM; Prince, JA; Fei, GZ; Lyrenäs, L; Huang, Y; Wiman, B; Frostegård, J; Faire, U: Interleukin-6 serum levels and genotypes influence the risk for myocardial infarction. In: Atherosclerosis 171 (2003). Nr. 2, S. 359-367.
31. Benzaquen, LR; Yu, H; Rifai, N: High sensitivity C-reactive protein: an emerging role in cardiovascular risk assessment. In: Critical reviews in clinical laboratory sciences 39 (2002). Nr. 4-5, S. 459-497.
32. Bermudez, EA; Ridker, PM: C-reactive protein, statins, and the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. In: Preventive cardiology 5 (2002). Nr. 1, S. 42-46.
33. Best, LG; Zhang, Y; Lee, ET; Yeh, JL; Cowan, L; Palmieri, V; Roman, M; Devereux, RB; Fabsitz, RR; Tracy, RP; Robbins, D; Davidson, M; Ahmed, A; Howard, BV: C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes: the Strong Heart Study. In: Circulation 112 (2005). Nr. 9, S. 1289-1295.
34. Bhatt, DL; Topol, EJ: Need to test the arterial inflammation hypothesis. In: Circulation 106 (2002). Nr. N1, S. 136-140.
35. Biasucci, LM; Colizzi, C; Rizzello, V; Vitrella, G; Crea, F; Liuzzo, G: Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery diseases. In: Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 59 (1999). Nr. SUPPL. 230, S. 12-22.

36. Biasucci, LM: CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease - Application to Clinical and Public Health Practice - Clinical use of inflammatory markers in patients with cardiovascular diseases - A background paper. In: *Circulation* 110 (2004). Nr. 25, S. E560-E567.
37. Black, S; Kushner, I; Samols, D: C-reactive protein. In: *Journal of Biological Chemistry* 279 (2004). Nr. 47, S. 48487-48490.
38. Blake, GJ; Dada, N; Fox, JC; Manson, JE; Ridker, PM: A prospective evaluation of lipoprotein-associated phospholipase A(2) levels and the risk of future cardiovascular events in women. In: *Journal of the American College of Cardiology* 38 (2001). Nr. 5, S. 1302-1306.
39. Blake, GJ; Ridker, PM: Novel clinical markers of vascular wall inflammation. In: *Circulation research* 89 (2001). Nr. 9, S. 763-771.
40. Blake, GJ; Ridker, PM; Kuntz, KM: Projected life-expectancy gains with statin therapy for individuals with elevated C-reactive protein levels. In: *Journal of the American College of Cardiology* 40 (2002). Nr. 1, S. 49-55.
41. Blake, GJ; Ridker, PM: C-reactive protein, subclinical atherosclerosis, and risk of cardiovascular events. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 22 (2002). Nr. 10, S. 1512-1513.
42. Blake, GJ; Ridker, PM: Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. In: *Journal of Internal Medicine* 252 (2002). Nr. 4, S. 283-294.
43. Blake, GJ; Rifai, N; Buring, JE; Ridker, PM: Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. In: *Circulation* 108 (2003). Nr. 24, S. 2993-2999.
44. Blake, GJ; Ridker, PM; Kuntz, KM: Potential cost-effectiveness of C-reactive protein screening followed by targeted statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease among patients without overt hyperlipidemia (Structured abstract). In: *American Journal of Medicine* 114 (2003). Nr. 6, S. 485-494.
45. Blankenberg, S; McQueen, MJ; Smieja, M; Pogue, J; Balion, C; Lonn, E; Rupprecht, HJ; Bickel, C; Tired, L; Cambien, F; Gerstein, H; Münzel, T; Yusuf, S: Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. In: *Circulation* 114 (2006). Nr. 3, S. 201-208.
46. Boekholdt, SM; Hack, CE; Sandhu, MS; Luben, R; Bingham, SA; Wareham, NJ; Peters, RJ; Jukema, JW; Day, NE; Kastelein, JJ; Khaw, KT: C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. In: *Atherosclerosis* 187 (2006). Nr. 2, S. 415-422.
47. Boenisch, O; Ehmke, KD; Heddergott, A; Naoum, C; Frei, U; Schindler, R: C-reactive-protein and cytokine plasma levels in hemodialysis patients. In: *Journal of nephrology* 15 (2002). Nr. 5, S. 547-551.
48. Bonnefoy, M; Ayzac, L; Ingenbleek, Y; Kostka, T; Boisson, RC; Bienvenu, J: Usefulness of the prognostic inflammatory and nutritional index (PINI) in hospitalized elderly patients. In: *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition* 68 (1998). Nr. 3, S. 189-195.
49. Böger, CA; Götz, A; Stubanus, M; Banas, B; Deinzer, M; Krüger, B; Holmer, SR; Schmitz, G; Riegger, GA; Krämer, BK: C-reactive protein as predictor of death in end-stage diabetic nephropathy: role of peripheral arterial disease. In: *Kidney international* 68 (2005). Nr. 1, S. 217-227.

50. Casas, JP; Shah, T; Cooper, J; Hawe, E; McMahon, AD; Gaffney, D; Packard, CJ; O'Reilly, DS; Juhan-Vague, I; Yudkin, JS; Tremoli, E; Margaglione, M; Di Minno G.; Hamsten, A; Kooistra, T; Stephens, JW; Hurel, SJ; Livingstone, S; Colhoun, HM; Miller, GJ; Bautista, LE; Meade, T; Sattar, N; Humphries, SE; Hingorani, AD: Insight into the nature of the CRP-coronary event association using Mendelian randomization. In: *International Journal of Epidemiology* 35 (2006). Nr. N4, S. 922-931.
51. Casey, PE: Markers of myocardial injury and dysfunction. In: *AACN clinical issues* 15 (2004). Nr. 4, S. 547-557.
52. Centre for Reviews and Dissemination: Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease (Structured abstract). In: *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2004). Nr. 2006 Issue 4, S. DA20038652-
53. Cesari, M; Penninx, BW; Newman, AB; Kritchevsky, SB; Nicklas, BJ; Sutton-Tyrrell, K; Rubin, SM; Ding, J; Simonsick, EM; Harris, TB; Pahor, M: Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. In: *Circulation* 108 (2003). Nr. 19, S. 2317-2322.
54. Chambless, LE; Folsom, AR; Sharrett, AR; Sorlie, P; Couper, D; Szklo, M; Nieto, FJ: Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. In: *Journal of clinical epidemiology* 56 (2003). Nr. 9, S. 880-890.
55. Choi, H; Cho, DH; Shin, HH; Park, JB: Association of high sensitivity C-reactive protein with coronary heart disease prediction, but not with carotid atherosclerosis, in patients with hypertension. In: *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society* 68 (2004). Nr. 4, S. 297-303.
56. Clarke, JL; Anderson, JL; Carlquist, JF; Roberts, RF; Horne, BD; Bair, TL; Kolek, MJ; Mower, CP; Crane, AM; Roberts, WL; Muhlestein, JB: Comparison of differing C-reactive protein assay methods and their impact on cardiovascular risk assessment. In: *The American journal of cardiology* 95 (2005). Nr. 1, S. 155-158.
57. Clearfield, MB: C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. In: *The Journal of the American Osteopathic Association* 105 (2005). Nr. 9, S. 409-416.
58. Cokkinos, DV: The continuously evolving problems of acute ischemic coronary syndromes. In: *Clinical cardiology* 22 (1999). Nr. 10, S. 609-610.
59. Crea, F; Monaco, C; Lanza, GA; Maggi, E; Ginnetti, F; Cianflone, D; Niccoli, G; Cook, T; Bellomo, G; Kjekshus, J: Inflammatory predictors of mortality in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. In: *Clinical cardiology* 25 (2002). Nr. 10, S. 461-466.
60. Curb, JD; Abbott, RD; Rodriguez, BL; Sakkinen, P; Popper, JS; Yano, K; Tracy, RP: C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men. In: *Circulation* 107 (2003). Nr. 15, S. 2016-2020.
61. Cushman, M; Arnold, AM; Psaty, BM; Manolio, TA; Kuller, LH; Burke, GL; Polak, JF; Tracy, RP: C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. In: *Circulation* 112 (2005). Nr. 1, S. 25-31.
62. Danesh, FR; Anel, RL; Zeng, LX; Lomasney, J; Sahai, A; Kanwar, YS: Immunomodulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. In: *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 51 (2003). Nr. N3, S. 139-148.
63. Danesh, J; Collins, R; Appleby, P; Peto, R: Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. In: *Journal of the American Medical Association* 279 (1998). Nr. 18, S. 1477-1482.

64. Danesh, J: Smoldering arteries? Low-grade inflammation and coronary heart disease. In: The journal of the American Medical Association 282 (1999). Nr. 22, S. 2169-2171.
65. Danesh, J; Whincup, P; Walker, M; Lennon, L; Thomson, A; Appleby, P; Gallimore, JR; Pepys, MB: Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. In: BMJ (Clinical research ed.) 321 (2000). Nr. 7255, S. 199-204.
66. Danesh, J; Wheeler, JG; Hirschfield, GM; Eda, S; Eiriksdottir, G; Rumley, A; Lowe, GD; Pepys, MB; Gudnason, V: C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. In: The New England journal of medicine 350 (2004). Nr. 14, S. 1387-1397.
67. de Ferranti S.; Rifai, N: C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. In: Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry 317 (2002). Nr. 1-2, S. 1-15.
68. de Maat, MP; Haverkate, F; Kluft, C: C-reactive protein: a cardiovascular risk factor: report on the CRP hot-topic workshop October 1. In: Fibrinolysis and Proteolysis 12 (1998). S. 323-327.
69. de Maat, MP; Trion, A: C-reactive protein as a risk factor versus risk marker. In: Current opinion in lipidology 15 (2004). Nr. N6, S. 651-657.
70. Ducloux, D; Kazory, A; Chalopin, JM: Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study. In: Kidney international 66 (2004). Nr. 1, S. 441-447.
71. Duffy, JR; Salerno, M: New blood test to measure heart attack risk: C-reactive protein. In: The Journal of cardiovascular nursing 19 (2004). Nr. 6, S. 425-429.
72. Eaton, CB: Traditional and emerging risk factors for cardiovascular disease. In: Primary Care - Clinics in Office Practice 32 (2005). Nr. 4, S. 963-976.
73. Elgharib, N; Chi, DS; Younis, W; Wehbe, S; Krishnaswamy, G: C-reactive protein as a novel biomarker. Reactant can flag atherosclerosis and help predict cardiac events. In: Postgraduate medicine 114 (2003). Nr. 6, S. 39-44.
74. Endo, A; Ohtahara, A; Kinugawa, T; Ogino, K; Hisatome, I; Shigemasa, C: Characteristics of cardiac myxoma with constitutional signs: a multicenter study in Japan. In: Clinical cardiology 25 (2002). Nr. 8, S. 367-370.
75. Ess, SM; Szucs, TD: Medical-economical aspects of high sensitivity C-reactive protein assay for the prediction of coronary heart disease. An analysis in Germany and Italy. In: Italian heart journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology 2 (2001). Nr. 3, S. 181-188.
76. Ess, SM; Szucs, TD: High-sensitivity C-reactive protein determination to improve cardiovascular risk prediction: Medical and economic aspects. In: European heart journal 22 (2001). Abstract Supplement, S. 226.
77. Ess, SM; Szucs, TD: Economical aspects of high-sensitivity C-reactive protein as predictor of coronary heart disease: An analysis in France, Spain and Switzerland. In: HeartDrug 2 (2002). Nr. 2, S. 61-68.
78. Fein, PA; Mittman, N; Gadh, R; Chattopadhyay, J; Blaustein, D; Mushnick, R; Avram, MM: Malnutrition and inflammation in peritoneal dialysis patients. In: Kidney international 64 (2003). Nr. S87, S. S87-S91.
79. Fichtlscherer, S; Heeschen, C; Zeiher, AM: Inflammatory markers and coronary artery disease. In: Current Opinion in Pharmacology 4 (2004). Nr. 2, S. 124-131.

80. Field, KM: Effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on high-sensitivity C-reactive protein levels. In: *Pharmacotherapy* 25 (2005). Nr. 10, S. 1365-1377.
81. Filep, JG: Cardiovascular disease and inflammation: Novel biomarkers of inflammation and endothelial activation. In: *Vascular Disease Prevention* 2 (2005). Nr. 3, S. 191-203.
82. Fine, A: Relevance of C-reactive protein levels in peritoneal dialysis patients. In: *Kidney international* 61 (2002). Nr. 2, S. 615-620.
83. Folsom, AR; Wu, KK; Rosamond, WD; Sharrett, AR; Chambless, LE: Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. In: *Circulation* 96 (1997). Nr. 4, S. 1102-1108.
84. Folsom, AR; Aleksic, N; Catellier, D; Juneja, HS; Wu, KK: C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. In: *American heart journal* 144 (2002). Nr. 2, S. 233-238.
85. Folsom, AR; Chambless, LE; Ballantyne, CM; Coresh, J; Heiss, G; Wu, KK; Boerwinkle, E; Mosley, TH, Jr.; Sorlie, P; Diao, G; Sharrett, AR: An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: The atherosclerosis risk in communities study. In: *Archives of internal medicine* 166 (2006). Nr. 13, S. 1368-1373.
86. Fortmann, SP; Ford, E; Criqui, MH; Folsom, AR; Harris, TB; Hong, Y; Pearson, TA; Siscovick, D; Vinicor, F; Wilson, PF: CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the population science discussion group. In: *Circulation* 110 (2004). Nr. 25, S. e554-e559.
87. Francisco, G; Hernandez, C; Simo, R: Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia. In: *Clinica Chimica Acta* 369 (2006). Nr. 1, S. 1-16.
88. Friedman, AN; Hunsicker, LG; Selhub, J; Bostom, AG: C-reactive protein as a predictor of total arteriosclerotic outcomes in type 2 diabetic nephropathy. In: *Kidney international* 68 (2005). Nr. 2, S. 773-778.
89. Fuster, V: Novel cardiovascular biomarkers and implications for clinical trials. In: *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 3 (2006). Nr. 2, S. 57.
90. Genest, J: Preventive cardiology: Move over low density lipoprotein cholesterol, hello C-reactive protein? In: *Canadian Journal of Cardiology* 20 (2004). Nr. Suppl. B, S. 89B-92B.
91. Godsland, IF; Elkeles, RS; Feher, MD; Nugara, F; Rubens, MB; Richmond, W; Khan, M; Donovan, J; Anyaoku, V; Flather, MD: Coronary calcification, homocysteine, C-reactive protein and the metabolic syndrome in Type 2 diabetes: the Prospective Evaluation of Diabetic Ischaemic Heart Disease by Coronary Tomography (PREDICT) Study. In: *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association* 23 (2006). Nr. 11, S. 1192-1200.
92. Goodson, NJ; Symmons, DP; Scott, DG; Bunn, D; Lunt, M; Silman, AJ: Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. In: *Arthritis and Rheumatism* 52 (2005). Nr. 8, S. 2293-2299.
93. Gotto, AM, Jr.: Statins and C-reactive protein: considering a novel marker of cardiovascular risk. In: *Preventive cardiology* 5 (2002). Nr. 4, S. 200-203.
94. Gram, J; Bladbjerg, EM; Moller, L; Sjol, A; Jespersen, J: Tissue-type plasminogen activator and C-reactive protein in acute coronary heart disease. A nested case-control study. In: *Journal of Internal Medicine* 247 (2000). Nr. 2, S. 205-212.

95. Graul, AI: New advances in cardiovascular disease prevention. In: Drug News and Perspectives 10 (1997). Nr. 6, S. 378-380.
96. Greenland, P; Smith, SC, Jr.; Grundy, SM: Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. In: Circulation 104 (2001). Nr. 15, S. 1863-1867.
97. Gruenewald, TL; Seeman, TE; Ryff, CD; Karlamangla, AS; Singer, BH: Combinations of biomarkers predictive of later life mortality. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 103 (2006). Nr. 38, S. 14158-14163.
98. Grundy, SM; Pasternak, R; Greenland, P; Smith, SC, Jr.; Fuster, V: 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 19. In: Circulation 100 (1999). Nr. 13, S. 1481-1492.
99. Grundy, SM; D'Agostino, RB, Sr.; Mosca, L; Burke, GL; Wilson, PW; Rader, DJ; Cleeman, JI; Roccella, EJ; Cutler, JA; Friedman, LM: Cardiovascular risk assessment based on US cohort studies: findings from a National Heart, Lung, and Blood institute workshop. In: Circulation 104 (2001). Nr. 4, S. 491-496.
100. Guijarro, C: High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. In: Circulation 104 (2001). Nr. 22, S. E127.
101. Hackam, DG; Anand, SS: Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: A critical review of the evidence. In: Journal of the American Medical Association 290 (2003). Nr. 7, S. 932-940, 891, 898, 947.
102. Halas, YA; Rahal, E; Abdelnoor, AM; Haddad, R; Abchee, A: Serum C-reactive protein and complement proteins in patients with acute myocardial infarction. In: Immunopharmacology and Immunotoxicology 27 (2005). Nr. 3, S. 405-416.
103. Harris, TB; Ferrucci, L; Tracy, RP; Corti, MC; Wacholder, S; Ettinger, WH, Jr.; Heimovitz, H; Cohen, HJ; Wallace, R: Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. In: The American journal of medicine 106 (1999). Nr. 5, S. 506-512.
104. Harvard Medical School: Should you see about your CRP? A simple blood test for C-reactive protein is joining cholesterol screening as an early warning for heart disease. But not everyone needs it. In: Harvard heart letter: from Harvard Medical School 13 (2003). Nr. 7, S. 3-4.
105. Haubitz, M; Brunkhorst, R: C-reactive protein and chronic Chlamydia pneumoniae infection--long-term predictors for cardiovascular disease and survival in patients on peritoneal dialysis. In: Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 16 (2001). Nr. 4, S. 809-815.
106. HAYES; Inc.: High Sensitivity C Reactive Protein Testing for Coronary Artery Disease Screening of Asymptomatic Individuals. 2004.
107. HAYES; Inc.: High-Sensitivity C-Reactive Protein Testing for Diagnosis and Management of Coronary Artery Disease. 2004.
108. Health Technology Advisory Committee (HTAC): C-reactive protein for diagnosis and screening of coronary artery disease (Structured abstract). In: Health Technology Advisory Committee (HTAC) 2002).

109. Herzig, KA; Purdie, DM; Chang, W; Brown, AM; Hawley, CM; Campbell, SB; Sturtevant, JM; Isbel, NM; Nicol, DL; Johnson, DW: Is C-reactive protein a useful predictor of outcome in peritoneal dialysis patients? In: Journal of the American Society of Nephrology: JASN 12 (2001). Nr. 4, S. 814-821.
110. Hickman, PE; Potter, JM: Abnormal laboratory results: New cardiac markers. In: Australian Prescriber 26 (2003). Nr. 4, S. 88-90.
111. Hirschfield, GM; Pepys, MB: C-reactive protein and cardiovascular disease: New insights from an old molecule. In: QJM: monthly journal of the Association of Physicians 96 (2003). Nr. 11, S. 793-807.
112. Hobbs, R: Cardiovascular disease: Different strategies for primary and secondary prevention? In: Heart 90 (2004). Nr. 10, S. 1217-1223.
113. Hoher, B; Ziebig, R; Altermann, C; Krause, R; Asmus, G; Richter, CM; Slowinski, T; Sinha, P; Neumayer, HH: Different impact of biomarkers as mortality predictors among diabetic and nondiabetic patients undergoing hemodialysis. In: Journal of the American Society of Nephrology: JASN 14 (2003). Nr. 9, S. 2329-2337.
114. Horowitz, GL; Beckwith, BA: C-reactive protein in the prediction of cardiovascular disease. In: The New England journal of medicine 343 (2000). Nr. 7, S. 512-513.
115. Houghton, JL: Emerging use of inflammatory biomarkers in assessing risk for cardiovascular disease. In: Journal of Clinical Outcomes Management 11 (2004). Nr. 11, S. 718-728.
116. Hull, SK; Collins, LJ: How useful is high-sensitivity CRP as a risk factor for coronary artery disease? In: Journal of Family Practice 54 (2005). Nr. 3, S. 268-272.
117. Hung, CY; Chen, YA; Chou, CC; Yang, CS: Nutritional and inflammatory markers in the prediction of mortality in Chinese hemodialysis patients. In: Nephron.Clinical practice 100 (2005). Nr. 1, S. c20-c26.
118. Huse D.M.; Song, X; Ozminkowski, RJ; Maguire, J; Williams, SA; Borok, GM; McDonough, K: Impact of rosuvastatin use on costs and outcomes in patients at high risk for cardiovascular disease in US managed care and medicare populations: A data analysis. In: Clinical Therapeutics 28 (2006). Nr. N9, S. 1425-1442.
119. Hutchinson, WL; Koenig, W; Frohlich, M; Sund, M; Lowe, GD; Pepys, MB: Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. In: Clinical Chemistry 46 (2000). Nr. 7, S. 934-938.
120. Ikonomidis, I; Stamatelopoulos, K; Lekakis, J; Kremastinos, DT: Inflammatory markers in coronary artery disease: Pathophysiological mechanisms, prognostic and Therapeutic implications. In: Current Cardiology Reviews 2 (2006). Nr. 3, S. 173-184.
121. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI): Biochemical markers of cardiovascular disease risk (Structured abstract). In: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI 2003).
122. Jager, A; van Hinsbergh, VW; Kostense, PJ; Emeis, JJ; Yudkin, JS; Nijpels, G; Dekker, JM; Heine, RJ; Bouter, LM; Stehouwer, CD: von Willebrand factor, C-reactive protein, and 5-year mortality in diabetic and nondiabetic subjects: the Hoorn Study. In: Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 19 (1999). Nr. 12, S. 3071-3078.
123. Janardhan, V; Wolf, PA; Kase, CS; Massaro, JM; D'Agostino, RB; Franzblau, C; Wilson, PW: Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham cohort and offspring study. In: Stroke; a journal of cerebral circulation 35 (2004). Nr. 3, S. 736-741.

124. Jialal, I; Devaraj, S: Inflammation and atherosclerosis: the value of the high-sensitivity C-reactive protein assay as a risk marker. In: American journal of clinical pathology 116 (2001). Nr. Supplement, S. S108-S115.
125. Jialal, I; Devaraj, S: Role of C-reactive protein in the assessment of cardiovascular risk. In: American Journal of Cardiology 91 (2003). Nr. 2, S. 200-202.
126. Jones, PH: New guidelines and clinical tactics for optimal management of dyslipidemia in patients with or at risk for CVD. In: Advanced Studies in Medicine 4 (2004). Nr. 5, S. S372-S381.
127. Jovicic, S; Ignjatovic, S; Dajak, M; Majkic-Singh, N: Analytical performance and clinical efficacy for cardiovascular risk estimation of an Olympus immunoturbidimetric high-sensitivity C-reactive protein assay. In: Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM/FESCC 44 (2006). Nr. 2, S. 228-231.
128. Kalantar-Zadeh, K; Kopple, JD; Humphreys, MH; Block, G: Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. In: Nephrology Dialysis Transplantation 19 (2004). Nr. 6, S. 1507-1519.
129. Kaplan, RC; Schechter, C: Cost implications of new evidence on prevention of cardiovascular disease. In: Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research 5 (2005). Nr. 2, S. 183-192.
130. Kaski, JC; Garcia-Moll, X: C-reactive protein as a clinical marker of risk. In: Circulation 102 (2000). Nr. 9, S. E63-E64.
131. Khera, A; McGuire, DK; Murphy, SA; Stanek, HG; Das, SR; Vongpatanasin, W; Wians, FH, Jr.; Grundy, SM; de Lemos, JA: Race and gender differences in C-reactive protein levels. In: Journal of the American College of Cardiology 46 (2005). Nr. 3, S. 464-469.
132. King, DE; Mainous, AG, III; Taylor, ML: Clinical use of C-reactive protein for cardiovascular disease. In: Southern medical journal 97 (2004). Nr. 10, S. 985-988.
133. Kistorp, C; Raymond, I; Pedersen, F; Gustafsson, F; Faber, J; Hildebrandt, P: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. In: The journal of the American Medical Association 293 (2005). Nr. 13, S. 1609-1616.
134. Kivimäki, M; Lawlor, DA; Juonala, M; Smith, GD; Elovainio, M; Keltikangas-Järvinen, L; Vahtera, J; Viikari, JS; Raitakari, OT: Lifecourse socioeconomic position, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in young adults: The cardiovascular risk in Young Finns Study. In: Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 25 (2005). Nr. 10, S. 2197-2202.
135. Kluft, C; de Maat, MP: Determination of the habitual low blood level of C-reactive protein in individuals. In: Italian heart journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology 2 (2001). Nr. 3, S. 172-180.
136. Koenig, W; Sund, M; Frohlich, M; Fischer, HG; Lowel, H; Doring, A; Hutchinson, WL; Pepys, MB: C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. In: Circulation 99 (1999). Nr. 2, S. 237-242.
137. Koenig, W: Heart disease and the inflammatory response. In: BMJ (Clinical research ed.) 321 (2000). Nr. 7255, S. 187-188.

138. Koenig, W: C-reactive protein: risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic disease. Has the time come for including it in the risk profile? In: Italian heart journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology 2 (2001). Nr. 3, S. 157-163.
139. Koenig, W: Inflammation and coronary heart disease: an overview. In: Cardiology in review 9 (2001). Nr. 1, S. 31-35.
140. Koenig, W; Pepys, MB: C-reactive protein risk prediction: low specificity, high sensitivity. In: Annals of Internal Medicine 136 (2002). Nr. 7, S. 550-552.
141. Koenig, W; Sund, M; Froehlich, M; Loewel, H; Hutchinson, WL; Pepys, MB: Refinement of the association of serum C-reactive protein concentration nad coronary heart disease risk by correction for within-subject variation over time: The MONICA Augsburg Studies, 1984 and 1987. In: American journal of epidemiology 158 (2003). Nr. 4, S. 357-364.
142. Koenig, W: C-reactive protein and cardiovascular risk: an update on what is going on in cardiology. In: Nephrology Dialysis Transplantation 18 (2003). Nr. N6, S. 1039-1041.
143. Koenig, W: Update on C-reactive protein as a risk marker in cardiovascular disease. In: Kidney international 2003). S. S58-S61.
144. Koenig, W; Hoffmeister, A; Khuseyinova, N; Imhof, A: Atherosklerose als inflammatorischer Prozess: C-reaktives Protein und koronares Risiko. In: Deutsches Ärzteblatt 100 (2003). Nr. 3, S. A117-A126.
145. Koenig, W; Löwel, H; Baumert, J; Meisinger, C: C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. In: Circulation 109 (2004). Nr. 11, S. 1349-1353.
146. Koenig, W: Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: The role of C-reactive protein. In: International journal of cardiology 98 (2005). Nr. 2, S. 199-206.
147. Koyanagi, H; Yanagawa, H; Nakamura, Y; Yashiro, M: Serum C-reactive protein levels in patients with Kawasaki disease: From the results of nation-wide surveys of Kawasaki disease in Japan. In: Acta Paediatrica 86 (1997). Nr. 6, S. 613-619.
148. Krause, KJ: C-reactive protein--a screening test for coronary disease? In: Journal of insurance medicine (New York, N.Y.) 33 (2001). Nr. 1, S. 4-11.
149. Krause, KJ: Screening potential elderly preferred markers: exploratory analysis of Cardiovascular Health Study (CHS) data. In: Journal of insurance medicine (New York, N. Y.) 36 (2004). Nr. 3, S. 194-199.
150. Kuller, LH; Tracy, RP; Shaten, J; Meilahn, EN: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. In: American journal of epidemiology 144 (1996). Nr. 6, S. 537-547.
151. Kuo, HK; Yen, CJ; Chang, CH; Kuo, CK; Chen, JH; Sorond, F: Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. In: Lancet neurology 4 (2005). Nr. 6, S. 371-380.
152. Kushner, I; Sehgal, AR: Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? In: Archives of internal medicine 162 (2002). Nr. 8, S. 867-869.
153. Kushner, I; Rzewnicki, D; Samols, D: What does minor elevation of C-reactive protein signify? In: American Journal of Medicine 119 (2006). Nr. 2, S. 166e17-166e28.
154. Laaksonen, DE; Niskanen, L; Nyyssonen, K; Punnonen, K; Tuomainen, TP; Salonen, JT: C-reactive protein in the prediction of cardiovascular and overall mortality in middle-aged men: a population-based cohort study. In: European heart journal 26 (2005). Nr. 17, S. 1783-1789.

155. Ladwig, KH; Marten-Mittag, B; Löwel, H; Döring, A; Koenig, W: C-reactive protein, depressed mood, and the prediction of coronary heart disease in initially healthy men: results from the MONICA-KORA Augsburg Cohort Study 1984-1998. In: *European heart journal* 26 (2005). Nr. 23, S. 2537-2542.
156. Lagrand, WK; Visser, CA; Hermens, WT; Niessen, HW; Verheugt, FW; Wolbink, GJ; Hack, CE: C-reactive protein as a cardiovascular risk factor more than an epiphenomenon? In: *Circulation* 100 (1999). Nr. 1, S. 96-102.
157. Lagrand, WK; Niessen, HW; Hack, CE: Re: C-reactive protein as a clinical marker of risk. In: *Circulation* 102 (2000). S. E63-E64.
158. Lawlor, DA; Smith, GD; Rumley, A; Lowe, GD; Ebrahim, S: Associations of fibrinogen and C-reactive protein with prevalent and incident coronary heart disease are attenuated by adjustment for confounding factors: British Women's Heart and Health Study. In: *Thrombosis and haemostasis* 93 (2005). Nr. 5, S. 955-963.
159. Ledue, TB; Rifai, N: Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: Implications for cardiovascular disease risk assessment. In: *Clinical Chemistry* 49 (2003). Nr. 8, S. 1258-1271.
160. Levinson, SS: Brief review and critical examination of the use of hs-CRP for cardiac risk assessment with the conclusion that it is premature to use this test. In: *Clinica Chimica Acta* 356 (2005). Nr. 1-2, S. 1-8.
161. Levinson, SS: Inflammatory and long-term risk markers. In: *Clinics in Laboratory Medicine* 26 (2006). Nr. 3, S. 553-570, V.
162. Li, JJ; Fang, CH: C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. In: *Medical hypotheses* 62 (2004). Nr. 4, S. 499-506.
163. Liao, JK: Statins: Potent vascular anti-inflammatory agents. In: *International Journal of Clinical Practice, Supplement* - (2004). Nr. 143, S. 41-48.
164. Libby, P; Ridker, PM: Inflammation and atherosclerosis: Role of C-reactive protein in risk assessment. In: *American Journal of Medicine* 116 (2004). Nr. Suppl. 6A, S. 9-16.
165. Libby, P; Ridker, PM: Inflammation and atherothrombosis from population biology and bench research to clinical practice. In: *Journal of the American College of Cardiology* 48 (2006). Nr. 9 Suppl, S. A33-A46.
166. Lloyd-Jones, DM; Tian, L: Predicting cardiovascular risk: so what do we do now? In: *Archives of internal medicine* 166 (2006). Nr. 13, S. 1342-1344.
167. Lloyd-Jones, DM; Liu, K; Tian, L; Greenland, P: Narrative review: Assessment of C-reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease. In: *Annals of Internal Medicine* 145 (2006). Nr. 1, S. 35-42.
168. Loucks, EB; Sullivan, LM; Hayes, LJ; D'Agostino, RB, Sr.; Larson, MG; Vasan, RS; Benjamin, EJ; Berkman, LF: Association of educational level with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. In: *American journal of epidemiology* 163 (2006). Nr. 7, S. 622-628.
169. Low, AF; Seow, SC; Yeoh, KG; Lim, YT; Tan, HC; Yeo, TC: High-sensitivity C-reactive protein is predictive of medium-term cardiac outcome in high-risk Asian patients presenting with chest pain syndrome without myocardial infarction. In: *Annals Academy of Medicine Singapore* 33 (2004). Nr. 4, S. 407-412.
170. Lowe, GD; Woodward, M; Rumley, A; Morrison, CE; Nieuwenhuizen, W: Associations of plasma fibrinogen assays, C-reactive protein and interleukin-6 with previous myocardial infarction. In: *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 1 (2003). Nr. N11, S. 2312-2316.

171. Lowe, GD; Sweetnam, PM; Yarnell, JW; Rumley, A; Rumley, C; Bainton, D; Ben-Shlomo, Y: C-reactive protein, fibrin D-dimer, and risk of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 24 (2004). Nr. 10, S. 1957-1962.
172. Lowe, GD: Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. In: *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 3 (2005). Nr. 8, S. 1618-1627.
173. Macy, FE; Hayes, TE; Tracy, RP: Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. In: *Clinical Chemistry* 43 (1997). Nr. 1, S. 52-58.
174. Magadle, R; Weiner, P; Sotzkover, A; Berar-Yanay, N: C-reactive protein and vascular disease. In: *Israel Medical Association Journal* 3 (2001). Nr. 1, S. 50-52.
175. Mallamaci, F; Tripepi, G; Cutrupi, S; Malatino, LS; Zoccali, C: Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardiopathy in patients with ESRD. In: *Kidney international* 67 (2005). Nr. 6, S. 2330-2337.
176. Maseri, A: C-reactive protein in cardiovascular risk prediction. Zooming in and zooming out. In: *Italian heart journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology* 2 (2001). Nr. 3, S. 155-156.
177. McConnell, JP; Branum, EL; Ballman, KV; Lagerstedt, SA; Katzmann, JA; Jaffe, AS: Gender differences in C-reactive protein concentrations-confirmation with two sensitive methods. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM/FESCC* 40 (2002). Nr. 1, S. 56-59.
178. McPherson, R; Frohlich, J; Fodor, G; Genest, J: Canadian Cardiovascular Society position statement - Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. In: *Canadian Journal of Cardiology* 22 (2006). Nr. 11, S. 913-927.
179. McWhorter, VC; Ford, LC; Butch, AW: Analytical performance of the Synchron LX (R) 20 Pro, BN (TM) II and IMMAGE (R) high sensitivity C-reactive protein assays and concordance in cardiovascular risk stratification. In: *Clinica Chimica Acta* 347 (2004). Nr. N1-2, S. 71-79.
180. Mendall, M; Strachan, D; Butland, B; Ballam, L; Morris, J; Sweetnam, P;: C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. In: *European heart journal* 21 (2000). Nr. 19, S. 1584-1590.
181. Menon, V; Greene, T; Wang, X; Pereira, AA; Marcovina, SM; Beck, GJ; Kusek, JW; Collins, AJ; Levey, AS; Sarnak, MJ: C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. In: *Kidney international* 68 (2005). Nr. 2, S. 766-772.
182. Meyer, R: Screening auf C-reaktives Protein gefordert. In: *Deutsches Ärzteblatt* 99 (2002). Nr. 51-52, S. A-3450.
183. Miller, VM; Redfield, MM; McConnell, JP: Use of BNP and CRP as Biomarkers in Assessing Cardiovascular Disease: Diagnosis Versus Risk. In: *Current vascular pharmacology* 5 (2007). Nr. 1, S. 15-25.
184. Mitka, M: Biomarkers for coronary heart disease: Predictive value or background noise? In: *Journal of the American Medical Association* 292 (2004). Nr. 23, S. 2824-2825.
185. Mora, S; Rifai, N; Buring, JE; Ridker, PM: Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. In: *Circulation* 114 (2006). Nr. 5, S. 381-387.

186. Morrow, DA; Ridker, PM: C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. In: The Medical clinics of North America 84 (2000). Nr. 1, S. 149-61, ix.
187. Mosca, L; Grundy, SM; Judelson, D; King, K; Limacher, M; Oparil, S; Pasternak, R; Pearson, TA; Redberg, RF; Smith, SC, Jr.; Winston, M; Zinberg, S: Guide to Preventive Cardiology for Women. AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. In: Circulation 99 (1999). Nr. 18, S. 2480-2484.
188. Mosca, L; Grundy, SM; Judelson, D; King, K; Limacher, M; Oparil, S; Pasternak, R; Pearson, TA; Redberg, RF; Smith, SC, Jr.; Winston, M; Zinberg, S: AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. In: Journal of the American College of Cardiology 33 (1999). Nr. 6, S. 1751-1755.
189. Mosca, L: C-reactive protein-to screen or not to screen? In: The New England journal of medicine 347 (2002). Nr. 20, S. 1615-1617.
190. Mukamal, KJ; Kronmal, RA; Tracy, RP; Cushman, M; Siscovick, DS: Traditional and novel risk factors in older adults: cardiovascular risk assessment late in life. In: The American journal of geriatric cardiology 13 (2004). Nr. 2, S. 69-80.
191. Myers, GL; Rifai, N; Tracy, RP; Roberts, WL; Alexander, RW; Biasucci, LM; Catravas, JD; Cole, TG; Cooper, GR; Khan, BV; Kimberly, MM; Stein, EA; Taubert, KA; Warnick, GR; Waymack, PP: CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the laboratory science discussion group. In: Circulation 110 (2004). Nr. 25, S. e545-e549.
192. Naghavi, M; Falk, E; Hecht, HS; Jamieson, MJ; Kaul, S; Berman, D; Fayad, Z; Budoff, MJ; Rumberger, J; Naqvi, TZ; Shaw, LJ; Faergeman, O; Cohn, J; Bahr, R; Koenig, W; Demirovic, J; Arking, D; Herrera, VL; Badimon, J; Goldstein, JA; Rudy, Y; Airaksinen, J; Schwartz, RS; Riley, WA; Mendes, RA; Douglas, P; Shah, PK: From vulnerable plaque to vulnerable patient - Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) task force report. In: American Journal of Cardiology 98 (2006). Nr. 2A, S. 2H-15H.
193. Niccoli, G; Iacoviello, L; Cianflone, D; Crea, F: Coronary risk factors: new perspectives. In: International Journal of Epidemiology 30 (2001). Nr. Supplement 1, S. S41-S47.
194. Noh, H; Lee, SW; Kang, SW; Shin, SK; Choi, KH; Lee, HY; Han, DS: Serum C-reactive protein: a predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. In: Peritoneal dialysis international: journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 18 (1998). Nr. 4, S. 387-394.
195. O'Keefe, JH; Cordain, L; Jones, PG; Abuissa, H: Coronary artery disease prognosis and C-reactive protein levels improve in proportion to percent lowering of low-density lipoprotein. In: American Journal of Cardiology 98 (2006). Nr. N1, S. 135-139.
196. Ockene, IS; Matthews, CE; Rifai, N; Ridker, PM; Reed, G; Stanek, E: Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. In: Clinical Chemistry 47 (2001). Nr. 3, S. 444-450.
197. Oda, E; Oohara, K; Abe, A; Veeraveedu, PT; Watanabe, K; Kato, K; Aizawa, Y: The optimal cut-off point of C-reactive protein as an optional component of metabolic syndrome in Japan. In: Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society 70 (2006). Nr. 4, S. 384-388.
198. Ohlmann, P; Jaquemin, L; Morel, O; El Behlgiti R.; Faure, A; Michotey, MO; Beranger, N; Roul, G; Schneider, F; Bareiss, P; Monassier, JP: Prognostic value of C-reactive protein and cardiac troponin I in primary percutaneous interventions for ST-elevation myocardial infarction. In: American heart journal 152 (2006). Nr. 6, S. 1161-1167.

199. Okin, PM; Roman, MJ; Best, LG; Lee, ET; Galloway, JM; Howard, BV; Devereux, RB: C-reactive protein and electrocardiographic ST-segment depression additively predict mortality: the Strong Heart Study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 45 (2005). Nr. 11, S. 1787-1793.
200. Oliveira, GH: Novel serologic markers of cardiovascular risk. In: *Current atherosclerosis reports* 7 (2005). Nr. 2, S. 148-154.
201. Packard, CJ; O'Reilly, DS; Caslake, MJ; McMahon, AD; Ford, I; Cooney, J; Macphee, CH; Suckling, KE; Krishna, M; Wilkinson, FE; Rumley, A; Lowe, GD: Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. In: *The New England journal of medicine* 343 (2000). Nr. 16, S. 1148-1155.
202. Paffen, E; de Maat, MP: C-reactive protein in atherosclerosis: A causal factor? In: *Cardiovascular Research* 71 (2006). Nr. 1, S. 30-39.
203. Pai, JK; Pischon, T; Ma, J; Manson, JE; Hankinson, SE; Joshipura, K; Curhan, GC; Rifai, N; Cannuscio, CC; Stampfer, MJ; Rimm, EB: Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. In: *The New England journal of medicine* 351 (2004). Nr. 25, S. 2599-2610.
204. Paniagua, R; Frías, Y; de Ventura, MJ; Rodríguez, E; Hurtado, ME; Alcántara, G; Vázquez, R; Ortiz, R; Salcedo, M; Rios, ME; Kaji, J; Amato, D: C-reactive protein and anti-Chlamydia pneumoniae antibodies as risk factors of cardiovascular death in incident patients on peritoneal dialysis. In: *Peritoneal dialysis international: journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* 23 (2003). Nr. 2, S. 132-137.
205. Panteghini, M: Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. In: *European heart journal* 25 (2004). Nr. 14, S. 1187-1196.
206. Park, R; Detrano, R; Xiang, M; Fu, P; Ibrahim, Y; LaBree, L; Azen, S: Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. In: *Circulation* 106 (2002). Nr. 16, S. 2073-2077.
207. Patel, MJ; de Lemos, JA: Can biomarkers improve prediction of future cardiovascular events in patients with cardiovascular disease? Commentary. In: *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 4 (2007). Nr. 1, S. 14-15.
208. Patrick, L; Uzick, M: Cardiovascular disease: C-reactive protein and the inflammatory disease paradigm: HMG-CoA reductase inhibitors, alpha-tocopherol, red yeast rice, and olive oil polyphenols. A review of the literature. In: *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic* 6 (2001). Nr. 3, S. 248-271.
209. Pearson, TA: New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? In: *Circulation* 105 (2002). Nr. 7, S. 886-892.
210. Pearson, TA; Mensah, GA; Alexander, RW; Anderson, JL; Cannon, RO3; Criqui, M; Fadl, YY; Fortmann, SP; Hong, Y; Myers, GL; Rifai, N; Smith, SC, Jr.; Taubert, K; Tracy, RP; Vinicor, F: Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. In: *Circulation* 107 (2003). Nr. 3, S. 499-511.
211. Pepys, MB; Hirschfield, GM: C-reactive protein and atherothrombosis. In: *Italian heart journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology* 2 (2001). Nr. 3, S. 196-199.
212. Pirro, M; Bergeron, J; Dagenais, GR; Bernard, PM; Cantin, B; Després, JP; Lamarche, B: Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men. In: *Archives of internal medicine* 161 (2001). Nr. 20, S. 2474-2480.

213. Plans-Rubio, P: Cost-effectiveness of cardiovascular prevention programs in Spain. In: International Journal of Technology Assessment in Health Care 14 (1998). Nr. 2, S. 320-330.
214. Pradhan, AD; Manson, JA; Rossouw, JE; Siscovick, DS; Mouton, CP; Rifai, N; Wallace, RB; Jackson, RD; Pettinger, MB; Ridker, PM: Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: Prospective analysis from the women's health initiative observational study. In: Journal of the American Medical Association 288 (2002). Nr. 8, S. 980-987.
215. Rehman, MM; Salama, RI: Association between periodontal disease and cardiovascular disease. In: Pakistan Journal of Medical Sciences 20 (2004). Nr. 2, S. 151-156.
216. Ridker, PM; Cushman, M; Stampfer, MJ; Tracy, RP; Hennekens, CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. In: The New England journal of medicine 336 (1997). Nr. 14, S. 973-979.
217. Ridker, PM: Intrinsic fibrinolytic capacity and systemic inflammation: Novel risk factors for arterial thrombotic disease. In: Haemostasis 27 (1997). Nr. SUPPL. 1, S. 2-11.
218. Ridker, PM; Glynn, RJ; Hennekens, CH: C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. In: Circulation 97 (1998). Nr. 20, S. 2007-2011.
219. Ridker, PM; Buring, JE; Shih, J; Matias, M; Hennekens, CH: Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. In: Circulation 98 (1998). Nr. 8, S. 731-733.
220. Ridker, PM: C-reactive protein and risks of future myocardial infarction and thrombotic stroke. In: European heart journal 19 (1998). Nr. 1, S. 1-3.
221. Ridker, PM; Haughie, P: Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. In: Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research 46 (1998). Nr. 8, S. 391-395.
222. Ridker, PM: Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? In: Annals of Internal Medicine 130 (1999). Nr. 11, S. 933-937.
223. Ridker, PM; Rifai, N; Pfeffer, MA; Sacks, FM; Braunwald, E: Long-term effects of pravastatin on plasma concentrations of C-reactive protein. 1999.
224. Ridker, PM; Hennekens, CH; Buring, JE; Rifai, N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. In: The New England journal of medicine 342 (2000). Nr. 12, S. 836-843.
225. Ridker, PM; Buring, JE; Rifai, N: Re: C-reactive protein in the prediction of cardiovascular disease. In: The New England journal of medicine 343 (2000). S. 513-
226. Ridker, PM; Rifai, N; Clearfield, M; Downs, JR; Weis, SE; Miles, JS; Gotto, AM: Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. In: New England Journal of Medicine 344 (2001). Nr. N26, S. 1959-1965.
227. Ridker, PM: High-sensitivity C-reactive protein: Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. In: Circulation 103 (2001). Nr. 13, S. 1813-1818.
228. Ridker, PM; Rifai, N; Rose, L; Buring, JE; Cook, NR: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. In: The New England journal of medicine 347 (2002). Nr. 20, S. 1557-1565.

229. Ridker, PM; Buring, JE; Cook, NR; Rifai, N: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. In: *Circulation* 107 (2003). Nr. 3, S. 391-397.
230. Ridker, PM: High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. In: *The American journal of cardiology* 92 (2003). Nr. 4B, S. 17K-22K.
231. Ridker, PM: Connecting the role of C-reactive protein and statins in cardiovascular disease. In: *Clinical cardiology* 26 (2003). Nr. 4 Suppl 3, S. III39-III44.
232. Ridker, PM; Bassuk, SS; Toth, PP: C-reactive protein and risk of cardiovascular disease: evidence and clinical application. In: *Current atherosclerosis reports* 5 (2003). Nr. 5, S. 341-349.
233. Ridker, PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. In: *Circulation* 107 (2003). Nr. 3, S. 363-369.
234. Ridker, PM: Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. In: *Circulation* 108 (2003). Nr. 19, S. 2292-2297.
235. Ridker, PM; Cook, N: Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. In: *Circulation* 109 (2004). Nr. 16, S. 1955-1959.
236. Ridker, PM; Wilson, PW; Grundy, SM: Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? In: *Circulation* 109 (2004). Nr. 23, S. 2818-2825.
237. Ridker, PM; Brown, NJ; Vaughan, DE; Harrison, DG; Mehta, JL: Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. In: *Circulation* 109 (2004). Nr. 25, Suppl. 1, S. IV6-19.
238. Riese, H; Vrijkotte, TG; Meijer, P; Kluft, C; de Geus, EJ: Diagnostic strategies for C-reactive protein. In: *BMC cardiovascular disorders* 23 (2002). Nr. 2, S. 9.
239. Rifai, N: C-reactive protein and coronary heart disease: diagnostic and therapeutic implications for primary prevention. In: *Cardiovascular toxicology* 1 (2001). Nr. 2, S. 153-157.
240. Rifai, N; Ridker, PM: High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. In: *Clinical Chemistry* 47 (2001). Nr. 3, S. 403-411.
241. Rifai, N; Ridker, PM: Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. In: *Clinical Chemistry* 47 (2001). Nr. 1, S. 28-30.
242. Rifai, N; Buring, JE; Lee, IM; Manson, JE; Ridker, PM: Is C-reactive protein specific for vascular disease in women? In: *Annals of Internal Medicine* 136 (2002). Nr. 7, S. 529-533.
243. Rifai, N; Ridker, PM: Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: Implication for clinical interpretation. In: *Clinical Chemistry* 49 (2003). Nr. 4, S. 666-669.
244. Rifai, N: High-sensitivity C-reactive protein: a useful marker for cardiovascular disease risk prediction and the metabolic syndrome. In: *Clinical Chemistry* 51 (2005). Nr. 3, S. 504-505.

245. Roberts, WL: CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: laboratory tests available to assess inflammation--performance and standardization: a background paper. In: *Circulation* 110 (2004). Nr. 25, S. e572-e576.
246. Rodrigues, IM; Klein, LC: Boiled or filtered coffee? Effects of coffee and caffeine on cholesterol, fibrinogen and C-reactive protein. In: *Toxicological Reviews* 25 (2006). Nr. 1, S. 55-69.
247. Rogowski, O; Shapira, I; Toker, S; Melamed, S; Shirom, A; Berliner, S; Zeltser, D: Obesity-related correlation between C-reactive protein and the calculated 10-y Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. In: *International journal of obesity* (2005) 29 (2005). Nr. 7, S. 772-777.
248. Roivainen, M; Viik-Kajander, M; Palosuo, T; Toivanen, P; Leinonen, M; Saikku, P; Tenkanen, L; Manninen, V; Hovi, T; Manttari, M: Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. In: *Circulation* 101 (2000). Nr. 3, S. 252-257.
249. Rutter, MK; Meigs, JB; Sullivan, LM; D'Agostino, RB, Sr.; Wilson, PW: C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. In: *Circulation* 110 (2004). Nr. 4, S. 380-385.
250. Sakkinen, P; Abbott, RD; Curb, JD; Rodriguez, BL; Yano, K; Tracy, RP: C-reactive protein and myocardial infarction. In: *Journal of clinical epidemiology* 55 (2002). Nr. 5, S. 445-451.
251. Sattar, N; Gaw, A; Scherbakova, O; Ford, I; O'Reilly, DS; Haffner, SM; Isles, C; Macfarlane, PW; Packard, CJ; Cobbe, SM; Shepherd, J: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. In: *Circulation* 108 (2003). Nr. 4, S. 414-419.
252. Sattar, N: High sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease and type 2 diabetes: Evidence for a clinical role? In: *British Journal of Diabetes and Vascular Disease* 6 (2006). Nr. 1, S. 5-8.
253. Schulze, MB; Rimm, EB; Li, T; Rifai, N; Stampfer, MJ; Hu, FB: C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. In: *Diabetes care* 27 (2004). Nr. 4, S. 889-894.
254. Sellmayer, A; Limmert, T; Hoffmann, U: High sensitivity C-reactive protein in cardiovascular risk assessment. CRP mania or useful screening? In: *International angiology: a journal of the International Union of Angiology* 22 (2003). Nr. 1, S. 15-23.
255. Sepulveda, JL; Mehta, JL: C-reactive protein and cardiovascular disease: a critical appraisal. In: *Current opinion in cardiology* 20 (2005). Nr. 5, S. 407-416.
256. Shammas, NW; Dippel, E: Inflammation and Cardiovascular Risk: An Overview. In: *International Journal of Angiology* 2004.
257. Sklar, P; Nayak, G; Blackwelder, W; Metcalf, J; Rupert, A; McCarthy, S; Deye, G; Agan, B; Sohal, D; Wortmann, G; Witek, J; Saag, M; Masur, H; Cannon, R; Decker, C: Predictive value of C-reactive protein versus traditional risk factors for cardiovascular events among HIV-infected patients. In: *Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44 (2004). S. 274.
258. Smith, A; Patterson, C; Yarnell, J; Rumley, A; Ben-Shlomo, Y; Lowe, G: Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke? The Caerphilly Study. In: *Circulation* 112 (2005). Nr. N20, S. 3080-3087.

259. Smith, SC, Jr.; Anderson, JL; Cannon, RO3; Fadi, YY; Koenig, W; Libby, P; Lipshultz, SE; Mensah, GA; Ridker, PM; Rosenson, R: CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease - Application to Clinical and Public Health Practice - Report from the clinical practice discussion group. In: *Circulation* 110 (2004). Nr. N25, S. E550-E553.
260. St-Pierre, AC; Bergeron, J; Pirro, M; Cantin, B; Dagenais, GR; Després, JP; Lamarche, B: Effect of plasma C-reactive protein levels in modulating the risk of coronary heart disease associated with small, dense, low-density lipoproteins in men (The Quebec Cardiovascular Study). In: *The American journal of cardiology* 91 (2003). Nr. 5, S. 555-558.
261. St-Pierre, AC; Cantin, B; Bergeron, J; Pirro, M; Dagenais, GR; Després, JP; Lamarche, B: Inflammatory markers and long-term risk of ischemic heart disease in men A 13-year follow-up of the Quebec Cardiovascular Study. In: *Atherosclerosis* 182 (2005). Nr. 2, S. 315-321.
262. Stampfer, MJ; Malinow, MR; Willett, WC; Newcomer, LM; Upson, B; Ullmann, D; Tishler, PV; Hennekens, CH: A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. In: *The journal of the American Medical Association* 268 (1992). Nr. 7, S. 877-881.
263. Stenvinkel, P; Lindholm, B: C-reactive protein in end-stage renal disease: are there reasons to measure it? In: *Blood purification* 23 (2005). Nr. 1, S. 72-78.
264. Stevermer, JJ: Does C-reactive protein predict cardiovascular events in women better than LDL? In: *The Journal of family practice* 52 (2003). Nr. 3, S. 185-186.
265. Störk, S; Feelders, RA; van den Beld, AW; Steyerberg, EW; Savelkoul, HF; Lamberts, SW; Grobbee, DE; Bots, ML: Prediction of mortality risk in the elderly. In: *The American journal of medicine* 119 (2006). Nr. 6, S. 519-525.
266. Strandberg, TE; Tilvis, RS: C-reactive protein, cardiovascular risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 20 (2000). Nr. 4, S. 1057-1060.
267. Thompson, JB; Rivera, JJ; Blumenthal, RS; Danyi, P: Primary prevention for patients with intermediate Framingham Risk Scores. In: *Current cardiology reports* 8 (2006). Nr. 4, S. 261-266.
268. Tice, JA; Browner, W; Tracy, RP; Cummings, SR: The relation of C-reactive protein levels to total and cardiovascular mortality in older U.S. women. In: *The American journal of medicine* 114 (2003). Nr. 3, S. 199-205.
269. Torres, JL; Ridker, PM: Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. In: *Current opinion in cardiology* 18 (2003). Nr. 6, S. 471-478.
270. Torres, JL; Ridker, PM: High sensitivity C-reactive protein in clinical practice. In: *The American heart hospital journal* 1 (2003). Nr. 3, S. 207-211.
271. Tracy, RP; Lemaitre, RN; Psaty, BM; Ives, DG; Evans, RW; Cushman, M; Meilahn, EN; Kuller, LH: Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 17 (1997). Nr. 6, S. 1121-1127.
272. Tracy, RP: Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse, or both? In: *Circulation* 97 (1998). Nr. 20, S. 2000-2002.

273. Tripepi, G; Mallamaci, F; Zoccali, C: Inflammation markers, adhesion molecules, and all-cause and cardiovascular mortality in patients with ESRD: searching for the best risk marker by multivariate modeling. In: *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 16 (2005). Nr. Supplement 1, S. S83-S88.
274. Tsiara, S; Elisaf, M; Mikhailidis, DP: Influence of smoking on predictors of vascular disease. In: *Angiology* 54 (2003). Nr. 5, S. 507-530.
275. Tsimikas, S; Willerson, JT; Ridker, PM: C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients. In: *Journal of the American College of Cardiology* 47 (2006). Nr. 8 Suppl, S. C19-C31.
276. Tunstall-Pedoe, H; Woodward, M; Tavendale, R; A'Brook, R; McCluskey, MK: Comparison of the prediction by 27 different factors of coronary heart disease and death in men and women of the Scottish Heart Health Study: cohort study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 315 (1997). Nr. 7110, S. 722-729.
277. Tuomisto, K; Jousilahti, P; Sundvall, J; Pajunen, P; Salomaa, V: C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study. In: *Thrombosis and haemostasis* 95 (2006). Nr. 3, S. 511-518.
278. Ursella, S; Mazzone, M; Portale, G; Testa, A; Pignataro, G; Covino, M; Fenici, P; Gasbarrini, GB; Gentiloni Silveri, N: How to use the C-reactive protein in cardiac disease? In: *Minerva cardioangiologica* 53 (2005). Nr. 1, S. 59-68.
279. van der Meer, IM; de Maat, MP; Bots, ML; Hofman, A; Witteman, JC: The predictive value of C-reactive protein for myocardial infarction increases with severity of atherosclerosis: The Rotterdam Study. In: *Circulation* 100 (1999). Nr. 18 SUPPL., S. I.
280. van der Meer, IM; de Maat, MP; Kiliaan, AJ; van der Kuip DA; Hofman, A; Witteman, JC: The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. In: *Archives of internal medicine* 163 (2003). Nr. 11, S. 1323-1328.
281. van der Sande, FM; Kooman, JP; Leunissen, KM: The predictive value of C-reactive protein in end-stage renal disease: is it clinically significant? In: *Blood purification* 24 (2006). Nr. 4, S. 335-341.
282. van Exel E.; Gussekloo, J; de Craen, AJ; Bootsma-van der, WA; Frölich, M; Westendorp, RG: Inflammation and stroke: the Leiden 85-Plus Study. In: *Stroke; a journal of cerebral circulation* 33 (2002). Nr. 4, S. 1135-1138.
283. van Lente F: Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease. In: *Clinica Chimica Acta* 293 (2000). Nr. 1-2, S. 31-52.
284. Vasan, RS: Biomarkers of cardiovascular disease: Molecular basis and practical considerations. In: *Circulation* 113 (2006). Nr. 19, S. 2335-2362.
285. Verma, S; Wang, CH; Li, SH; Dumont, AS; Fedak, PW; Badiwala, MV; Dhillon, B; Weisel, RD; Li, RK; Mickle, DA; Stewart, DJ: A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. In: *Circulation* 106 (2002). Nr. 8, S. 913-919.
286. Vitale, C; Gebara, O; Mercuro, G; Wajngarten, M; Silvestri, A; Rossini, P; Ramires, JA; Fini, M; Rosano, GM: Value of C-reactive protein levels and IL-6 in predicting events levels in women at increased cardiovascular risk. In: *Maturitas* 50 (2005). Nr. 4, S. 239-246.
287. Vogel, RA; Benitez, RM: Noninvasive assessment of cardiovascular risk: from Framingham to the future. In: *Reviews in Cardiovascular Medicine* 1 (2000). Nr. 1, S. 34-42.

288. Volanakis, JE: Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. In: *Molecular Immunology* 38 (2001). Nr. 2-3, S. 189-197.
289. von Eckardstein A.: Risk factors for atherosclerotic vascular disease. In: missing 170 (2005). S. 71-105.
290. Wang, IK; Wang, ST; Lin, CL; Chen, TC; Chang, HY; Kuo, HL; Chuang, FR: Early prognostic factors in patients with acute renal failure requiring dialysis. In: *Renal failure* 28 (2006). Nr. 1, S. 43-49.
291. Wang, TJ; Gona, P; Larson, MG; Tofler, GH; Levy, D; Newton-Cheh, C; Jacques, PF; Rifai, N; Selhub, J; Robins, SJ; Benjamin, EJ; D'Agostino, RB; Vasan, RS: Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. In: *The New England journal of medicine* 355 (2006). Nr. 25, S. 2631-2639.
292. Wang, TY; AlJaroudi, WA; Newby, LK: Markers of cardiac ischemia and inflammation. In: *Cardiology Clinics* 23 (2005). Nr. 4, S. 491-501.
293. Westhuyzen, J; Healy, H: Review: Biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease . In: *Annals of Clinical and Laboratory Science* 30 (2000). Nr. 2, S. 133-143.
294. Whicher, J; Rifai, N; Biasucci, LM: Markers of the acute phase response in cardiovascular disease: an update. In: *Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM/FESCC* 39 (2001). Nr. 11, S. 1054-1064.
295. Wilson, AM; Ryan, MC; Boyle, AJ: The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. In: *International journal of cardiology* 106 (2006). Nr. 3, S. 291-297.
296. Wilson, PW; D'Agostino, RB; Levy, D; Belanger, AM; Silbershatz, H; Kannel, WB: Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. In: *Circulation* 97 (1998). Nr. 18, S. 1837-1847.
297. Wilson, PW: CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: ability of inflammatory markers to predict disease in asymptomatic patients: a background paper. In: *Circulation* 110 (2004). Nr. 25, S. e568-e571.
298. Wilson, PW: Assessing coronary heart disease risk with traditional and novel risk factors. In: *Clinical cardiology* 27 (2004). Nr. 6 Suppl 3, S. III7-11.
299. Witherell, HL; Smith, KL; Friedman, GD; Ley, C; Thom, DH; Orentreich, N; Vogelmann, JH; Parsonnet, J: C-reactive protein, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus and risk for myocardial infarction. In: *Annals of epidemiology* 13 (2003). Nr. 3, S. 170-177.
300. Witherell, H; Smith, K; Ley, C; Friedman, G; Orentreich, N; Vogelmann, J: *Helicobacter pylori* infection, C-reactive protein, and risk of myocardial infarction: a prospective study. In: *Gastroenterology* 116 (1999). S. A335-
301. Wiviott, SD; Cannon, CP: Update on lipid-lowering therapy and LDL-cholesterol targets. In: *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 3 (2006). Nr. 8, S. 424-436.
302. Woollard, KJ: Soluble bio-markers in vascular disease: Much more than gauges of disease? In: *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 32 (2005). Nr. 4, S. 233-240.
303. World Health Organization: WHO Statistical Information. 2000.
304. Yarnell, JW; Patterson, CC; Sweetnam, PM; Lowe, GD: Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. In: *European heart journal* 25 (2004). Nr. N12, S. 1049-1056.

305. Yasmin; McEniery, CM; Wallace, S; Mackenzie, IS; Cockcroft, JR; Wilkinson, IB: C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. In: Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology 24 (2004). Nr. 5, S. 969-974.
306. Yeh, ET; Palusinski, RP: C-reactive protein: the pawn has been promoted to queen. In: Current atherosclerosis reports 5 (2003). Nr. 2, S. 101-105.
307. Yeh, ET: C-reactive protein is an essential aspect of cardiovascular risk factor stratification. In: Canadian Journal of Cardiology 20 (2004). Nr. Suppl. B, S. 93B-96B.
308. Yeh, ET: High-sensitivity C-reactive protein as a risk assessment tool for cardiovascular disease. In: Clinical cardiology 28 (2005). Nr. 9, S. 408-412.
309. Yeun, JY; Levine, RA; Mantadilok, V; Kaysen, GA: C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. In: American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation 35 (2000). Nr. 3, S. 469-476.
310. Yu, H; Rifai, N: High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerosis: From theory to therapy. In: Clinical biochemistry 33 (2000). Nr. 8, S. 601-610.
311. Zebrack, JS; Anderson, JL: Role of inflammation in cardiovascular disease: how to use C-reactive protein in clinical practice. In: Progress in cardiovascular nursing 17 (2002). Nr. 4, S. 174-185.
312. Zebrack, JS; Anderson, JL: The role of inflammation and infection in the pathogenesis and evolution of coronary artery disease. In: Current cardiology reports 4 (2002). Nr. 4, S. 278-288.
313. Zoccali, C; Mallamaci, F; Tripepi, G: Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. In: Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 19 Suppl 5 (2004). S. V67-V72.

7.3 Eingeschlossene Literatur

1. Blake, GJ; Ridker, PM; Kuntz, KM: Projected life-expectancy gains with statin therapy for individuals with elevated C-reactive protein levels. In: Journal of the American College of Cardiology 40 (2002). Nr. 1, S. 49-55.
2. Blake, GJ; Ridker, PM; Kuntz, KM: Potential cost-effectiveness of C-reactive protein screening followed by targeted statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease among patients without overt hyperlipidemia (Structured abstract). In: American Journal of Medicine 114 (2003). Nr. 6, S. 485-494.
3. Cook, NR; Buring, JE; Ridker, PM: The Effect of Including C-Reactive Protein in Cardiovascular Risk Prediction Models for Women. In: Annals of Internal Medicine 145 (2006). Nr. 1, S. 21-29.
4. Danesh, J; Wheeler, JG; Hirschfield, GM; Eda, S; Eiriksdottir, G; Rumley, A; Lowe, GD; Pepys, MB; Gudnason, V: C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. In: The New England journal of medicine 350 (2004). Nr. 14, S. 1387-1397.
5. Ess, SM; Szucs, TD: Medical-economical aspects of high sensitivity C-reactive protein assay for the prediction of coronary heart disease. An analysis in Germany and Italy. In: Italian heart journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology 2 (2001). Nr. 3, S. 181-188.

6. Ess, SM; Szucs, TD: Economical aspects of high-sensitivity C-reactive protein as predictor of coronary heart disease: An analysis in France, Spain and Switzerland. In: HeartDrug 2 (2002). Nr. 2, S. 61-68.
7. Folsom, AR; Chambless, LE; Ballantyne, CM; Coresh, J; Heiss, G; Wu, KK; Boerwinkle, E; Mosley, TH, Jr.; Sorlie, P; Diao, G; Sharrett, AR: An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: The atherosclerosis risk in communities study. In: Archives of internal medicine 166 (2006). Nr. 13, S. 1368-1373.
8. Koenig, W; Löwel, H; Baumert, J; Meisinger, C: C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. In: Circulation 109 (2004). Nr. 11, S. 1349-1353.
9. Ridker, PM; Rifai, N; Rose, L; Buring, JE; Cook, NR: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. In: The New England journal of medicine 347 (2002). Nr. 20, S. 1557-1565.
10. St-Pierre, AC; Cantin, B; Bergeron, J; Pirro, M; Dagenais, GR; Després, JP; Lamarche, B: Inflammatory markers and long-term risk of ischemic heart disease in men A 13-year follow-up of the Quebec Cardiovascular Study. In: Atherosclerosis 182 (2005). Nr. 2, S. 315-321.
11. van der Meer, IM; de Maat, MP; Kiliaan, AJ; van der Kuip D.A.; Hofman, A; Witteman, JC: The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. In: Archives of internal medicine 163 (2003). Nr. 11, S. 1323
12. Wilson, PWF; Nam, BH; Pencina, M; D'Agostino, RB: C-Reactive Protein and Risk of Cardiovascular Disease in Men and Women From the Framingham Heart Study. In: Archives of internal medicine 163 (2005). Nr. 21, S. 2473-2478.

7.4 In den Modellierungen herangezogene weitere Literatur

1. O. N.: Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. In: N Engl J Med 321 (1989). Nr. 3, S. 129-135.
2. O. N.: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. In: Lancet 348 (1996). Nr. 9038, S. 1329-1339.
3. O. N.: Drug Topics Red Book. Montvale, NJ, 2000.
4. Clinical Diagnostic Laboratory Fee Schedule. Health care finance administration public use files 2001(05.2001).
5. National Physician Fee Schedule Relative Value File. Health care finance administration public use files 2001(05.2001).
6. American Heart Association; Dallas, T: 2002 Heart and Stroke Statistical Update. 2001.
7. Anderson, K; Odell, P; Wilson, P; Kannel, W: Cardiovascular disease profiles. In: Am Heart J 121 (1990). S. 293-298.
8. Atkins, D; Psaty, BM; Koepsell, TD; Longstreth, WT, Jr.; Larson, EB: Cholesterol reduction and the risk for stroke in men. A meta-analysis of randomized, controlled trials. In: Ann.Intern.Med 119 (1993). Nr. 2, S. 136-145.
9. Brown, RD; Whisnant, JP; Sicks, JD; O'Fallon, WM; Wiebers, DO: Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. In: Stroke 27 (1996). Nr. 3, S. 373-380.

10. Bucher, HC; Griffith, LE; Guyatt, GH: Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. In: *Ann.Intern.Med* 128 (1998). Nr. 2, S. 89-95.
11. Detournay, B; Huet, X; Fagnani, F; Montalescot, G: Economic evaluation of enoxaparin sodium versus heparin in unstable angina. A French sub-study of the ESSENCE trial 1. In: *Pharmacoeconomics*. 18 (2000). Nr. 1, S. 83-89.
12. Downs, JR; Clearfield, M; Weis, S; Whitney, E; Shapiro, DR; Beere, PA; Langendorfer, A; Stein, EA; Kruyer, W; Gotto, AM, Jr.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. In: *JAMA* 279 (1998). Nr. 20, S. 1615-1622.
13. Expert Panel on detection, eatohbcia: Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. In: *JAMA* 269 (1993). S. 3009-3014.
14. Frick, MH; Elo, O; Haapa, K; Heinonen, OP; Heinsalmi, P; Helo, P; Huttunen, JK; Kaitaniemi, P; Koskinen, P; Manninen, V: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. In: *N Engl J Med* 317 (1987). Nr. 20, S. 1237-1245.
15. Fryback, DG; Dasbach, EJ; Klein, R; Klein, BE; Dorn, N; Peterson, K; Martin, PA: The Beaver Dam Health Outcomes Study: initial catalog of health-state quality factors 2. In: *Med Decis.Making* 13 (1993). Nr. 2, S. 89-102.
16. Gage, BF; Cardinali, AB; Albers, GW; Owens, DK: Cost-effectiveness of warfarin and aspirin for prophylaxis of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. In: *JAMA* 274 (1995). Nr. 23, S. 1839-1845.
17. Gianetti, J; Gensini, G; De Caterina, R: A cost-effectiveness analysis of aspirin versus oral anticoagulants after acute myocardial infarction in Italy -- equivalence of costs as a possible case for oral anticoagulants. In: *Thromb Haemost.* 80 (1998). Nr. 6, S. 887-893.
18. Goldberg, RJ; McCormick, D; Gurwitz, JH; Yarzebski, J; Lessard, D; Gore, JM: Age-related trends in short- and long-term survival after acute myocardial infarction: a 20-year population-based perspective (1975-1995). In: *Am J Cardiol.* 82 (1998). Nr. 11, S. 1311-1317.
19. Johnson, CL; Rifkind, BM; Sempos, CT; Carroll, MD; Bachorik, PS; Briefel, RR; Gordon, DJ; Burt, VL; Brown, CD; Lippel, K: Declining serum total cholesterol levels among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys. In: *JAMA* 269 (1993). Nr. 23, S. 3002-3008.
20. Kuller, LH; Tracy, RP; Shaten, J; Meilahn, EN: Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. In: *Am J Epidemiol* 144 (1996). Nr. 6, S. 537-547.
21. Menotti, A; Keys, A; Blackburn, H; Kromhout, D; Karvonen, M; Nissinen, A; Pekkanen, J; Punsar, S; Fidanza, F; Giampaoli, S; Seccareccia, F; Buzina, R; Mohacek, I; Nedeljkovic, S; Aravanis, C; Dontas, A; Toshima, H; Lanti, M: Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. In: *J Cardiovasc Risk* 3 (1996). Nr. 1, S. 69-75.
22. Montagne, O; Chaix, C; Harf, A; Castaigne, A; Durand-Zaleski, I: Costs for acute myocardial infarction in a tertiary care centre and nationwide in France. In: *Pharmacoeconomics*. 17 (2000). Nr. 6, S. 603-609.

23. Obermann, K; Mattias, G; Schulenburg, J; Mautner, G: Ökonomische Analyse der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit mit Simvastatin (Zocor) in Deutschland. In: Med Klin 92 (1997). S. 686-694.
24. Oster, G; Huse, DM; Lacey, MJ; Epstein, AM: Cost-effectiveness of ticlopidine in preventing stroke in high-risk patients. In: Stroke 25 (1994). Nr. 6, S. 1149-1156.
25. Pelc, A; Dardenne, J; Frelon, JH; Hanania, G: Incremental cost-effectiveness ratio of alteplase in patients with acute myocardial infarction in the French setting. In: Pharmacoeconomics. 11 (1997). Nr. 6, S. 595-605.
26. Plans-Rubio, P: Cost-effectiveness of cardiovascular prevention programs in Spain. In: Int.J Technol.Assess.Health Care 14 (1998). Nr. 2, S. 320-330.
27. Ridker, PM; Cushman, M; Stampfer, MJ; Tracy, RP; Hennekens, CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. In: N Engl J Med 336 (1997). Nr. 14, S. 973-979.
28. Ridker, PM; Rifai, N; Pfeffer, MA; Sacks, FM; Moye, LA; Goldman, S; Flaker, GC; Braunwald, E: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. In: Circulation 98 (1998). Nr. 9, S. 839-844.
29. Ridker, PM; Rifai, N; Pfeffer, MA; Sacks, F; Braunwald, E: Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. In: Circulation 100 (1999). Nr. 3, S. 230-235.
30. Ridker, PM; Rifai, N; Clearfield, M; Downs, JR; Weis, SE; Miles, JS; Gotto, AM, Jr.: Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. In: N Engl J Med 344 (2001). Nr. 26, S. 1959-1965.
31. Sacks, FM; Pfeffer, MA; Moye, LA; Rouleau, JL; Rutherford, JD; Cole, TG; Brown, L; Warnica, JW; Arnold, JM; Wun, CC; Davis, BR; Braunwald, E: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. In: N Engl J Med 335 (1996). Nr. 14, S. 1001-1009.
32. Shepherd, J; Cobbe, SM; Ford, I; Isles, CG; Lorimer, AR; MacFarlane, PW; McKillop, JH; Packard, CJ: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. In: N Engl J Med 333 (1995). Nr. 20, S. 1301-1307.
33. Stinnett, A; Mittleman, M; Weinstein, M: The cost-effectiveness of dietary and pharmacologic therapy for cholesterol reduction in adults. New York, 1996.
34. Szucs, T; Gutzwiller, F: Kosten-Effektivität der Cholesterinsenkung in der koronaren Sekundärprävention in der Schweiz: Eine Untersuchung auf der Grundlage der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S-Study). In: Kardiovask Med 1 (1998). S. 45-56.
35. Szucs, TD; Berger, K; Marz, W; Schafer, JR: [Cost effectiveness of pravastatin in secondary coronary prevention in patients with myocardial infarct or unstable angina in Germany. An analysis on the basis of the LIPID trial]. In: Herz 25 (2000). Nr. 5, S. 487-494.
36. Tsevat, J; Duke, D; Goldman, L; Pfeffer, MA; Lamas, GA; Soukup, JR; Kuntz, KM; Lee, TH: Cost-effectiveness of captopril therapy after myocardial infarction. In: J Am Coll.Cardiol. 26 (1995). Nr. 4, S. 914-919.
37. Verschuren, WM; Jacobs, DR; Bloemberg, BP; Kromhout, D; Menotti, A; Aravanis, C; Blackburn, H; Buzina, R; Dontas, AS; Fidanza, F: Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. In: JAMA 274 (1995). Nr. 2, S. 131-136.

8 Anhang

8.1 Literaturrecherche

Recherche in den HTA- und Cochrane-Datenbanken INAHTA; DAHTA; CDAR94; CDSR93 und medizinischen Datenbanken ME95; CB85; EM95; BA95; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; II93; ED93; AZ72; AR96; EA08; IS95; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97, SPPP und TV01 durchgeführt vom DIMDI am 06.02.2007

Tabelle 61: Suchstrategie vom 06.02.2007

	Nr	Hits	Suchformulierung
C=	1	48067971	INAHTA; DAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93; ME95; EM95; CB85; BA95; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; II98; ED93; AZ72; AR96; EA08; IS95; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01
S=	2	780	HIGH SENSITIVE C REACTIVE PROTEIN
	3	218	HIGH SENSITIVE CRP
	4	4002	HIGH SENSITIVITY C REACTIVE PROTEIN
	5	768	HIGH SENSITIVITY CRP
	6	9551	C REAKTIVES PROTEIN
	7	40805	CRP
	8	2242	HS CRP
	9	6	HOCHSENSITIVES C REAKTIVES PROTEIN
	10	75800	C REACTIVE PROTEIN
	11	86888	2 TO 10
	12	403523	(MYOCARDIAL INFARCTION) OR (CARDIOVASCULAR? AND (PREDICT? OR PROGNOS?))
	13	5883	HERZINFARKT OR (KARDIOVASKULÄR? AND (PRÄDIKT? OR PROGNOS?))
	14	155946	CT D MYOCARDIAL INFARCTION
	15	41990	CTG D MYOKARDINFARKT
	24	435840	12 TO 15
	25	93542	(FATAL OUTCOME OR DEATH, SUDDEN) OR (CARD? MORTALITY)
	26	48687	DEATH, SUDDEN CARDIAC OR SUDDEN DEATH
	27	5284	TOD, PLÖTZLICHER HERZ OR HERZTOD, PLÖTZLICHER
	28	769	HERZTOD
	29	133523	(DEATH AND HEART) OR (TOD AND HERZ)
	30	197969	25 TO 29
	31	13692	11 AND 24
	32	3170	11 AND 30
	33	14585	31 OR 32
	37	14585	S=33
	38	4	37 AND TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	39	0	37 AND BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	40	1	37 AND (EVALUATION STUDIES AND TECHNOLOGY)
	41	0	37 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	42	7	37 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	43	0	37 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	44	0	37 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	45	4	37 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	46	8	37 AND HTA
	47	0	37 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	48	5	37 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	49	0	37 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?

Fortsetzung Tabelle 61: Suchstrategie vom 06.02.2007

50	0	37 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
51	0	37 AND EVALUATION #, MEDICAL?
52	1	37 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
53	1	37 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
54	13	38 TO 53
55	14585	S=37
56	149	55 AND SYSTEMATIC
57	24	55 AND REVIEW-ARTICLE
58	0	55 AND REVIEW LITERATURE
59	0	55 AND REVIEW LITERATURE?
60	84	55 AND SYSTEMATIC REVIEW?
61	5	55 AND UEBERSICHTSARBEIT
63	164	55 AND REVIEW?, LITERATUR?
64	84	55 AND REVIEW?, SYSTEMATIC?
65	0	55 AND REVIEW?, ACADEMIC?
66	6	55 AND ##BERSICHTSARBEIT?
67	328	56 TO 66
68	142	55 AND META-ANALYSIS
69	36	55 AND META#ANALYSIS
70	215	55 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
71	215	68 TO 70
72	483	67 OR 71
73	14585	S=37
75	516	73 AND SPECIFICITY
76	26	73 AND LIKELIHOOD RATIO
77	0	73 AND C#STATISTICS
78	25	73 AND RECEIVER OPERATING CHARACTERISTICS
79	128	73 AND ROC
80	740	73 AND RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
81	18	73 AND RCT
82	821	73 AND RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?
83	1	73 AND RANDOM ALLOCATION
84	7	73 AND SINGLE BLIND PROCEDURE?
85	0	73 AND SINGLE#BLIND METHOD
86	89	73 AND DOUBLE BLIND PROCEDURE?
87	0	73 AND DOUBLE#BLIND METHOD
88	802	73 AND PLACEBO?
89	12	73 AND PLAZEBO
90	0	73 AND PLAZEBOEFFEKT
91	18	73 AND CROSS#OVER STUD?
92	12	73 AND CROSSOVER PROCEDURE?
93	35	73 AND RCT?
94	924	73 AND RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL?
95	372	73 AND RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?
96	304	73 AND RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL?
97	103	73 AND RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?
98	648	73 AND RANDOMI%ED? ? STUD?
99	1234	73 AND RANDOMI%ED? ? TRIAL?
100	60	73 AND RANDOMISIERT? ? STUDIE?
101	4	73 AND RANDOMISIERT? ? VERSUCH?
102	72	73 AND RANDOM? ?, ALLOCAT?
103	1	73 AND SINGLE#BLIND?
104	35	73 AND SINGLE BLIND?

Fortsetzung Tabelle 61: Suchstrategie vom 06.02.2007

105	1	73 AND DOUBLE#BLIND?
106	409	73 AND DOUBLE BLIND?
107	0	73 AND TRIPLE#BLIND?
108	0	73 AND TRIPLE BLIND?
109	16	73 AND EINFACH? AND (BLIND? OR VERBLIND?)
110	68	73 AND DOPPEL? AND (BLIND? OR VERBLIND?)
111	1	73 AND ZWEIFACH? AND (BLIND? OR VERBLIND?)
112	4	73 AND DREIFACH? AND (BLIND? OR VERBLIND?)
113	476	73 AND (BLIND OR BLINDED) AND (STUD? OR TRIAL?)
114	452	73 AND (BLIND? OR VERBLIND?) AND (STUD? OR VERSUCH?)
115	0	73 AND (SEMI BLIND? OR SEMI VERBLIND) AND (STUD? OR TRIAL?)
116	3	73 AND ZUFALL?
117	80	73 AND CROSS#OVER?
118	48	73 AND CROSS OVER?
119	0	73 AND UEBERKREUZ?
120	803	73 AND PLA#EBO?
121	11	73 AND MASK?
122	2352	75 TO 121
123	0	73 AND CCT
124	58	73 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL
125	81	73 AND CONTROLLED CLINICAL TRIAL?
126	2	73 AND KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN?
127	0	73 AND CCT
128	341	73 AND CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL?
129	128	73 AND CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?
130	11	73 AND KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE?
131	4	73 AND KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?
132	1164	73 AND CONTROLLED? ? TRIAL?
133	1914	73 AND CONTROLLED? ? STUD?
134	57	73 AND KONTROLLIERT? ? STUDIE?
135	57	73 AND KONTROLLIERT?
136	2644	123 TO 135
137	1739	73 AND (PROSPECTIVE STUD? OR CASE-COHORT OR CASE-CONTROL OR NESTED CASE-CONTROL)
138	366	73 AND PROSPEKTIVE STUDIEN
139	1228	73 AND PROSPEKTIVE (STUD? OR TRIAL?)
140	1777	137 TO 139
141	4898	122 OR 136 OR 140
142	14585	S=37
143	2646	142 AND (TRIAL OR TRIALS)
145	8	142 AND VALIDATION STUDIES
146	426	142 AND REPORT
147	1252	142 AND CLINICAL TRIAL
148	67	142 AND EVALUATION STUDIES
149	7	142 AND (RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
150	239	142 AND MULTICENTER STUDY
151	0	142 AND TECHNICAL REPORT
153	10	142 AND VERSUCH?
154	1421	142 AND REPORT?
155	8	142 AND (RESEARCH ARTICLE? OR TECHNICAL REPORT?)
156	3934	143 TO 155
157	14585	S=37
159	104	157 AND ECONOMICS

Fortsetzung Tabelle 61: Suchstrategie vom 06.02.2007

160	9	157 AND (ÖKONOMIE OR OEKONOMIE)
161	25	157 AND SOCIOECONOMICS
162	0	157 AND MODELS, ECONOMIC
163	2	157 AND ECONOMIC ASPECT
164	0	157 AND ECONOMICS, MEDICAL
165	5	157 AND HEALTH ECONOMICS
166	266	157 AND COST?
167	22	157 AND KOSTEN?
172	2	157 AND COST ANALYSIS
173	175	157 AND EC
174	0	157 AND ECON
175	104	157 AND ECONOMICS
176	174	157 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
177	2	157 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
181	8	157 AND ECONOMIC EVALUATION?
182	0	157 AND HEALTH CARE FINANCING?
183	59	157 AND COST?, ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS)
184	13	157 AND (COST?, ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
185	102	157 AND (COST?, ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
186	31	157 AND (COST?, ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
187	5	157 AND (COST?, ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
188	54	157 AND COST?, ? EFFICAC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?)
189	74	157 AND (COST?, ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
190	0	157 AND (COST?, ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
191	11	157 AND (COST?, ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
192	110	157 AND (COST?, ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
193	14	157 AND (KOSTEN?, ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
194	14	157 AND (KOSTEN?, ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
195	7	157 AND (KOSTEN?, ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
196	6	157 AND (KOSTEN?, ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
197	5	157 AND (KOSTEN?, ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
198	10	157 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
199	548	159 TO 198
200	41	157 AND PHARMACOECONOMICS
201	43	157 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
202	43	200 OR 201
203	549	199 OR 202
204	14585	S=37
205	520	204 AND (COHORT ANALYS%S OR COHORT STUD%#)
206	9136	204 AND (PROGNOS? OR PREDICT?)
207	189	204 AND KOHORTENSTUDIE#
208	147	204 AND (DECISIO? OR MARKOV?)
209	9293	205 TO 208
210	86888	S=11
211	621	210 AND ECONOMICS
212	62	210 AND (ÖKONOMIE OR OEKONOMIE)
213	85	210 AND SOCIOECONOMICS
214	1	210 AND MODELS, ECONOMIC

Fortsetzung Tabelle 61: Suchstrategie vom 06.02.2007

215	21	210 AND ECONOMIC ASPECT
216	0	210 AND ECONOMICS, MEDICAL
217	26	210 AND HEALTH ECONOMICS
218	1390	210 AND COST?
219	77	210 AND KOSTEN?
224	24	210 AND COST ANALYSIS
225	1080	210 AND EC
226	2	210 AND ECON
227	621	210 AND ECONOMICS
228	1064	210 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
229	2	210 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
233	39	210 AND ECONOMIC EVALUATION?
234	4	210 AND HEALTH CARE FINANCING?
235	253	210 AND COST?, ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS)
236	32	210 AND (COST?, ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
237	308	210 AND (COST?, ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
238	145	210 AND (COST?, ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
239	36	210 AND (COST?, ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
240	184	210 AND COST?, ? EFFICAC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?)
241	366	210 AND (COST?, ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
242	9	210 AND (COST?, ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
243	52	210 AND (COST?, ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
244	458	210 AND (COST?, ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
245	40	210 AND (KOSTEN?, ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
246	40	210 AND (KOSTEN?, ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
247	15	210 AND (KOSTEN?, ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
248	8	210 AND (KOSTEN?, ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
249	6	210 AND (KOSTEN?, ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
250	33	210 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
251	3118	211 TO 250
252	165	210 AND PHARMACOECONOMICS
253	170	210 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
254	170	252 OR 253
255	3122	251 OR 254
256	30	210 AND FINANC#
257	21	210 AND BUDGET
258	796	210 AND BURDEN
259	2	210 AND ICER
260	8	210 AND INCREMENTAL COST EFFECTIVENESS RATIO
261	918	210 AND UTILIT#
262	1745	256 TO 261
263	165	210 AND PHARMACOECONOMICS
264	170	210 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
265	170	263 OR 264
266	4684	255 OR 262 OR 265
267	10	S=54 AND ((PY>=1995) AND LA=(GERM OR ENGL))
268	10	check duplicates: unique in s=267
269	458	S=72 AND ((PY>=1995) AND LA=(GERM OR ENGL))

Fortsetzung Tabelle 61: Suchstrategie vom 06.02.2007

270	4693	S=141 AND ((PY>=1995) AND LA=(GERM OR ENGL))
271	3764	S=156 AND ((PY>=1995) AND LA=(GERM OR ENGL))
272	530	S=203 AND ((PY>=1995) AND LA=(GERM OR ENGL))
273	406	check duplicates: unique in s=272
274	8928	S=209 AND ((PY>=1995) AND LA=(GERM OR ENGL))
275	4335	S=266 AND ((PY>=1995) AND LA=(GERM OR ENGL))
276	14610	268 OR 269 OR 270 OR 271 OR 273 OR 274 OR 275
277	458	269
278	360	check duplicates: unique in s=277
279	530	272
280	406	check duplicates: unique in s=279
281	14585	S=33
282	458	281 AND (SENSITIVITY AND SPECIFICITY)
283	26	281 AND LIKELIHOOD RATIO
284	0	281 AND C#STATISTIC?
285	26	281 AND RECEIVER OPERAT? CHARACTERISTICS
286	128	281 AND ROC
287	69	281 AND AREA UNDER THE CURVE
288	45	281 AND AUC
289	1063	281 AND PREDICTIVE VALUE
290	1532	282 TO 289
291	1471	S=290 AND ((PY>=1995) AND LA=(GERM OR ENGL))
292	894	check duplicates: unique in s=291

8.2 Checklisten

Tabelle 62: Checkliste 2a modifiziert nach CONSORT und Hollis 1999

Checkliste 2a:		Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)										
Bericht Nr.:												
Titel:												
Autoren:												
Quelle:												
Dokumenttyp		RCT:	☐	Kohortenstudie:	☐	Fall-Kontrollstudie:	☐	Längsschnittstudie:	☐			
		Fallserie:	☐	Andere:	☐							
Klas A Auswahl der Studienteilnehmer										Ja	Nein	?
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?										
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?										
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?										
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?										
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?										
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?										
	7.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?										
	8.	Wurden der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben ?										
B Zuordnung und Studienteilnahme												
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?										
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?										
		a) bezüglich demografischer Charakteristika										
		b) bezüglich klinischer Charakteristika										
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?										
		a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?										
		b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?										
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?										
		a) für den Patienten										
		b) für den intervenierenden Arzt										
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?										
C Intervention / Exposition												
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?										
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?										
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?										
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?										
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?										
D Studienadministration												
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Overmatching"?										
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?										
QA	3..	Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?										

Fortsetzung Tabelle 62: Checkliste 2a modifiziert nach CONSORT und Hollis 1999

E Outcome Messung					
I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?			
QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?			
QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?			
QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?			
F Drop Outs					
QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?			
QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?			
QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?			
QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?			
QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?			
G Statistische Analyse					
QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?			
	2.	Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?			
		a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?			
		b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden berichtet?			
		c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?			
QB	3.	Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?			
	4.	Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?			
I	5.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?			
H Diskussion					
	1.	Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
		a) Bezug zur Studienhypothese			
		b) Quellen von Verzerrungen			
		c) statistische Unsicherheiten			
		d) Gefahr multiplen Testens			
	2.	Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?			
	3.	Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?			
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:berücksichtigt ausgeschlossen					

Tabelle 63: Checkliste Prognosestudien nach Altman 2001, Williams 2006

Checkliste Prognosestudien	Primärstudien									
Bericht Nr.:										
Titel:										
Autoren:										
Quelle:										
	RCT		nicht randomisiert vergleichend		Kohortenstudie		Fall-Kontrollstudie			
	Querschnittsstudie		Andere		Prospektiv		Retrospektiv			
A Studienpopulation					Ja	Nein	teilweise	?	NR	
1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?									
2.	Wurde die Auswahl der Studienpopulation dargestellt?									
3.	Wurde der Erkrankungsstatus / Gesundheitszustand valide und reliabel erfasst?									
4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung / des Gesundheitszustandes adäquat beschrieben?									
5.	Sind die klinischen und demografischen Charakteristika vollständig beschrieben?									
6.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?									
7.	Wurden die Studienteilnehmer in einem gleichen Stadium im Krankheitsverlauf eingeschlossen?									
8.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?									
B Rekrutierung und Follow-up										
9.	Wurde der Zeitraum der Rekrutierung angegeben?									
10.	Wurde der Zeitraum des Follow-ups angegeben?									
11.	War der Follow-up lang genug?									
C Intervention										
12.	Erhielten die Studienteilnehmer eine Behandlung?									
13.	Wurde die Behandlung valide, reliabel und gleichartig erfasst?									
14.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?									
15.	Erfolgte die Behandlung standardisiert?									
16.	Erfolgte die Behandlung unabhängig von prognostischen Faktoren?									
D Prognostische Variablen										
17.	Wurden die prognostischen Variablen genau definiert?									
18.	Wurde die Messmethode für die prognostischen Variablen genau beschrieben?									
19.	Waren die Messmethoden für die prognostischen Variablen, soweit beschrieben, valide?									
20.	Waren die prognostischen Variablen, soweit beschrieben, für einen hohen Anteil der Studienpopulation verfügbar?									
E Outcome Messung										
21.	Wurden angemessene patientennahe Outcome-Parameter verwendet?									
22.	Waren die Outcome-Parameter genau definiert?									
23.	Wurden die Outcomes, soweit beschrieben, valide und reliabel erfasst?									

Fortsetzung Tabelle 63: Checkliste Prognosestudien nach Altman 2001, Williams 2006

24.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?					
F Drop Outs/ fehlende Werte						
25.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?					
26.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern/ fehlende Werte aufgelistet?					
27.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?					
28.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht signifikant?					
29.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht relevant?					
G Statistische Analyse						
30.	Wurde ein adäquates Verfahren zur Modellbildung verwendet?					
31.	Wurden die Ergebnisse der univariaten Analysen präsentiert?					
32.	Wurden Konfidenzintervalle oder p-Werte für univariate Analysen angegeben?					
33.	Wurden multivariate Analysen durchgeführt?					
34.	Wurde die Strategie der Modellbildung beschrieben?					
35.	Wurde die Auswahl der prognostischen Faktoren für die Modellbildung begründet?					
36.	Wurden alle in die Modellbildung eingehenden prognostischen Faktoren dargestellt?					
37.	War der Einfluss von ins Modell gezwungenen Variablen auf die Zielgröße apriori bekannt?					
38.	Wurden die Modellannahmen diskutiert?					
39.	Wurden die Modellvoraussetzungen geprüft?					
40.	Wurde die Anpassungsgüte des Modells bestimmt?					
41.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen vorhanden waren, wurden diese als kontinuierlich behandelt?					
42.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen kategorisiert wurden, wurde eine Begründung für die Wahl der Schwellenwerte gegeben?					
43.	Wurde das Modell mit unabhängigen Daten validiert?					
44.	Wurden für alle primären und sekundären Outcomes die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle, p-Werte, Standardfehler) angegeben?					
a)	Wurde ein Effektschätzer der Assoziation (OR, RR, HR) berichtet?					
b)	Wurde ein Maß für die Unsicherheit dieses Effektmaßes angegeben (p-Wert, Konfidenzintervall, Standardfehler)					
c)	Wurde die Differenz der AUC genannt oder ist sie aus den Daten berechenbar?					
d)	Ist ein Maß für die Unsicherheit der Differenz der AUC genannt?					
45.	Wurden nicht adjustierte und adjustierte Ergebnisse für jeden Marker angegeben?					
46.	Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?					
47.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?					
H Diskussion						
	Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?					
48.	a) Bezug zur Studienhypothese					
49.	b) Quellen von Verzerrungen (Bias)					
50.	c) statistische Unsicherheiten					
51.	d) Gefahr multiplen Testens					
52.	Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?					
53.	Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?					
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt		ausgeschlossen		

Tabelle 64: Ausfüllhilfe zur Checkliste Prognosestudien

Ausfüllhilfe Checkliste Prognosestudien	
A1 Ein/Ausschlusskriterien ausreichend /eindeutig definiert?	
	ja, wenn Angaben zum Alter, Geschlecht, kardiovaskulärem Status
	hier nicht teilweise ankreuzen, wenn eine der Angaben fehlt, sondern nein
A2 Wurde die Auswahl der Studienpopulation dargestellt?	
	ja, wenn Art der Stichprobenziehung angegeben
	z. B. Bevölkerungsbezogene Stichprobe z. B: Zufallsstichprobe oder Kompletterhebung
	bei multizentrischen Studien Auswahl der Zentren
A3 Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	
	Ausschluss einer KHK durch anamnestische Befragung ist ausreichend, ob Teilnehmer schon einmal einen Myokardinfarkt hatte bzw. deshalb und wegen akutem Koronarsyndrom oder Revaskularisierungen in der Klinik war.
A4 Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung adäquat beschrieben?	
	asymptomatisch nach Befragung der Teilnehmer siehe A3 ist ausreichend
A5 Sind die klinischen und demographischen Charakteristika vollständig beschrieben?	
	ja, wenn Alter, Geschlecht, Rasse, alle trad-Risikofaktoren: Cholesterin (TC) TC/HDL, oder LDL, oder HDL, Diabetes, Blutdruck, Rauchen beschrieben sind,
	bei einem Teil dann eben nur „teilweise“
A6 Ist die Studienpopulation repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population?	
	ja, wenn Zufallsstichprobe aus Gesamtbevölkerung und weniger als 20 % Loss to Follow-up
	wenn größere Verluste oder wenn Stichprobenziehung undurchsichtig, dann „unklar“
	wenn nur ein Geschlecht, dann „teilweise“
A7 Wurden die Studienteilnehmer in einem gleichen Stadium im Krankheitsverlauf eingeschlossen?	
	ja, wenn asymptomatisch: bedeutet für uns noch keine diagnostizierte KHK
A8 Fallzahlberechnung berichtet	
	Konvention: wenn nicht in Publikation dann nein
B11 War der Follow-up lang genug?	
	größer 5 Jahre bzw. am Follow-up der vorgefundenen Studien orientiert, ist lang genug, ansonsten muss statistische Auswertung zur Follow-up-Dauer passen.
	Ist aber im konkreten Fall unserer studien stets gegeben, also hier immer ja
	[muss ergänzt werden mit Bemerkung PSI, dass es sich am Zeitraum der Prädiktion orientiert, also 5 bzw. 10 Jahre]
C12 Erhielten die Studienteilnehmer eine Behandlung?	
	Hier ist nicht nur darunter zu verstehen, wenn eine Behandlung bewusst als Intervention eingesetzt wurde, sondern auch eine Behandlung, die nicht im Rahmen der Studien appliziert wurde.
	Wenn dazu nichts berichtet wird, aber bei einer entsprechend alten Population anzunehmen ist, dass eine durchgehende Nichtbehandlung unwahrscheinlich ist, dann „unklar“ ankreuzen
	Wenn Hinweise wie beispielsweise Adjustierung für Medikamentengebrauch, dann „teilweise“ ankreuzen, denn es haben ja nicht alle (außer bei den Interventionsstudien) eine bekommen.
C13 Wurde die Behandlung valide, reliabel und gleichartig erfasst?	
	das hängt davon ab, um welche Behandlung es sich handelt. Wenn es sich um eine Intervention in einem RCT handelt, wird das wohl beschrieben werden und man kanns beurteilen
	wenn es irgendwelche Medikamente sind, die die Teilnehmer schlucken könnten, müssten die zumindest danach befragt werden.
	ansonsten „unklar“ ankreuzen oder „nicht relevant“ falls klar ist, dass keinerlei Behandlung erfolgte
C14 Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	
	standardisierte Verfahren sind die Generation von Zufallszahlen per PC oder Tabelle. Nicht geeignet sind irgendwelche Zahlensequenzen, die eine Gesetzmäßigkeit beinhalten (Geburtsdatum, Wochentage, Aufnahmenummern etc.), so dass eine Zuweisung manipuliert werden kann.
C15 Erfolgte die Behandlung standardisiert?	
	bei Medikamenten z. B. immer die gleiche Dosis etc, hängt natürlich von der Behandlung ab

Fortsetzung Tabelle 64: Ausfüllhilfe zur Checkliste Prognosestudien

D16 Erfolgte die Behandlung in Abhängigkeit von prognostischen Faktoren?	unsere prognostischen Faktoren kennt ihr ja, also Blutdruck, Blutfettwerte, CRP. Wenn jemand also Blutdrucksenker oder Lipidsenker bekommt, so sicher in Abhängigkeit dieser prognostischen Faktoren, denn nur wer die hat bekommt die Medikamente. Bei CRP dürfte das in der Regel nicht der Fall sein. Auch Aspirin erhalten die Menschen häufig, wenn sie KHK-Risikofaktoren haben
D17-D20 Fragen zu prognostischen Variablen auf alle prognostischen Variablen auch die trad. RF beziehen	D19 und D20 beziehen sich da jeweils nur auf die beschriebenen Variablen
Die Definition (D17) haben wir auf alle prognostischen Variablen, also CRP und trad. RF, die übrigen drei Fragen meist nur auf CRP bezogen.	
D19 Waren die Messmethoden für die prognostischen Variablen valide?	bei CRP und Blutfetten betrachten wir die kommerziellen Labortests als valide, bei Rauchen und Diabetes Befragung der Teilnehmer, bei Blutdruckmessung muss ich mich noch erkundigen (aber Messung und nicht Befragung)
D 20 Waren die prognostischen Variablen für einen hohen Anteil der Studienpopulation verfügbar?	ja, wenn $\geq 80\%$
E21 Wurden angemessene patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	ist stets ja, da das durch Einschlusskriterien gegeben
E23 Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	für MI WHO-Kriterien ausreichend
	kardialer Tod (als abgrenzung von nichtkardialen Tod) vorher kardialer Erkrankung in Anamnese und keine andere Ursache für Tod bekannt
F25 War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	ja, wenn $\geq 80\%$
G30 Wurde ein adäquates Verfahren zur Modellbildung verwendet?	Antwort ist bei unseren Studien immer ja
G31 Wurden die Ergebnisse der univariaten Analysen präsentiert?	Das heißt, ob für jeden einzelnen für die Aufnahme ins Modell vorgesehene Parameter eine Assoziation zwischen dem Parameter und dem Outcome angegeben wurde, also in der Regel nichtadjustierte RR, OR,HR dann vergeben wir ein "ja", wenn für CRP ein nichtadjustierter Schätzer (OR,RR,HR) berichtet wurde
G32 Wurden Konfidenzintervalle oder p-Werte für univariate Analysen angegeben?	siehe G31
G34 Wurde die Strategie der Modellbildung beschrieben?	Strategien der Modellbildung wären forced-in Variablen: die vorher bereits bekannten Variablen mit Einfluss auf das Outcome werden unabhängig von statistischen Kriterien wie Signifikanz oder Change in estimate ins Modell aufgenommen. Ist bei unseren Studien meistens der Fall forward selection backward selection (könnt ihr bei Dirschedl nachlesen wie das geht)
G39 Wurden die Modellvoraussetzungen geprüft?	Bei Cox-Modellen Prüfung der Proportional hazards Annahme bei log Reg keine Prüfung erforderlich
G40 Wurde die Anpassungsgüte des Modells bestimmt?	Ist bei allen Studien gegeben, da alle c-Statistik haben
G45 Wurden nicht adjustierte und adjustierte Ergebnisse für jeden Marker angegeben?	ist generell nicht relevant
G46 Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	Berücksichtigung wäre, wenn das Signifikanzniveau entsprechend herabgesetzt würde

Tabelle 65: Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care)

1 Fragestellung und Evaluationsrahmen	
1.1 Technologie	
1.2 Fragestellung	
1.3 Perspektive	
1.4 Zeithorizont	
1.5 Art der ökonomischen Evaluation	
2 Studiendesign und Studien-, bzw. Zielpopulation	
2.1 Studientyp	
2.2 Datierung der zugrundeliegenden Daten	
2.3 Studienpopulation/Zielpopulation	
2.4 Setting	
2.5 Spezifikation der Technologie	
3 Gesundheitseffekte (1) Primärstudie	3 Gesundheitseffekte (2) Synthese von Primärstudien
3.1 Untersuchte Zielgrößen	3.1 In der Synthese untersuchte klinische Parameter
3.2 Ein-/Ausschlusskriterien	3.2 Annahmen
3.3 Rekrutierungsmodus	3.3 Berücksichtigung von Primärstudien: Studiendesigns und Ein-/Ausschlusskriterien
3.4 Teilnahmerate	3.4 Quellen und Suchstrategie bei der Literaturrecherche
3.5 Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse	3.5 Validitäts- bzw. Qualitätskriterien bei der Bewertung der Primärstudien
3.6 Auswertung der Studie	3.6 Methoden der Bewertung von Relevanz und Validität bzw. Qualität der Primärstudien
3.7 Drop-Outs	3.7 Methoden der Extraktion von Daten aus den Primärstudien
3.8 Ergebnisse der Studie	3.8 Anzahl berücksichtigter Primärstudien
3.9 Effektmaße für die ökonomische Analyse	3.9 Methode der Synthese der gesundheitsbezogenen Parameter
	3.10 Untersuchung der Heterogenität der gesundheitsbezogenen Parameter
	3.11 Ergebnisse der Synthese
	3.12 Effektmaße für die ökonomische Analyse
4 Kosten	
4.1 Berücksichtigte Ressourcenveränderungen	
4.2 Beschreibung des Mengengerüsts	
4.3 Monetäre Bewertung des Mengengerüsts	
4.4 Währung	
5 Diskontierung	
6 Ergebnisse	
6.1 Ermittelte Gesundheitseffekte	
6.2 Ermittelte Kosten	
6.3 Synthese von Kosten und Effekten	
7 Behandlung von Unsicherheiten	
8. Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren	
8.1 Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse	
8.2 Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)	
8.3 Schlussfolgerungen	
9 Kommentar	
10 Ähnliche Publikationen/Originalpublikationen/Technische Reports (wenn vorhanden)	

Tabelle 66: Checkliste 3

Checkliste methodischen Qualität		
Autoren, Titel und Publikationsorgan:		1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt n r= nicht relevant
Fragestellung		
1	Wurde die Fragestellung präzise formuliert?	
2	Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?	
Evaluationsrahmen		
3	Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?	
4	Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?	
5	Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?	
6	Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?	
7	Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?	
8	Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?	
9	Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?	
10	Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?	
Analysemethoden und Modellierung		
11	Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?	
12	Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?	
12	Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?	
14	Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?	
Gesundheitseffekte		
15	Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?	
16	Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?	
17	Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)	
18	Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)	
19	Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?	
20	Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?	
21	Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)	
Kosten		
22	Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	
23	Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	
24	Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	
25	Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	
26	Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	
27	Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	

Fortsetzung Tabelle 66: Checkliste 3

28	Wurde die Währung genannt?	
29	Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	
30	Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	
Diskontierung		
31	Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	
32	Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	
33	Wurden die Diskontraten angegeben?	
34	Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	
Ergebnispräsentation		
35	Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	
36	Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
37	Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	
38	Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	
39	Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	
40	Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	
41	Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	
Behandlung von Unsicherheiten		
42	Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
43	Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	
44	Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	
45	Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	
46	Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	
47	Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	
Diskussion		
48	Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	
49	Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
50	Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	
51	Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	
52	Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	
53	Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	
54	Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	
Schlussfolgerungen		
55	Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	
56	Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	

8.3 Bewertete Checklisten

8.3.1 Prädiktionsstudien

Checkliste Prognosestudien	Primärstudien									
Bericht Nr.:										
Titel:	The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women.									
Autoren:	Cook NR									
Quelle:	Ann Intern Med 2006;145(1):21-9.									
	RCT	☒	nicht randomisiert vergleichend	☐	Kohortenstudie	☒	Fall- Kontrollstudie	☐		
	Querschnitts- studie	☐	Andere	☐	Prospektiv	☒	Retrospektiv	☐		
A	Studienpopulation	Ja	Nein	teil- weise	?	NR				
1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	☒	☐	☐	☐	☐				
2.	Wurde die Auswahl der Studienpopulation dargestellt?	☒	☐	☐	☐	☐				
3.	Wurde der Erkrankungsstatus / Gesundheitszustand valide und reliabel erfasst?*	☒	☐	☐	☐	☐				
4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung / des Gesundheitszustandes adäquat beschrieben?*	☒	☐	☐	☐	☐				
5.	Sind die klinischen und demografischen Charakteristika vollständig beschrieben?*	☒	☐	☐	☐	☐				
6.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	☐	☐	☐	☒	☐				
7.	Wurden die Studienteilnehmer in einem gleichen Stadium im Krankheitsverlauf eingeschlossen?*	☒	☐	☐	☐	☐				
8.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	☐	☒	☐	☐	☐				
B	Rekrutierung und Follow-up									
9.	Wurde der Zeitraum der Rekrutierung angegeben?*	☒	☐	☐	☐	☐				
10.	Wurde der Zeitraum des Follow-ups angegeben?	☒	☐	☐	☐	☐				
11.	War der Follow-up lang genug?	☒	☐	☐	☐	☐				
C	Intervention									
12.	Erhielten die Studienteilnehmer eine Behandlung?*	☒	☐	☐	☐	☐				
13.	Wurde die Behandlung valide, reliabel und gleichartig erfasst?*	☒	☐	☐	☐	☐				
14.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?*	☒	☐	☐	☐	☐				
15.	Erfolgte die Behandlung standardisiert?*	☒	☐	☐	☐	☐				
16.	Erfolgte die Behandlung unabhängig von prognostischen Faktoren?*	☐	☐	☒	☐	☐				
D	Prognostische Variablen									
17.	Wurden die prognostischen Variablen genau definiert?	☐	☐	☒	☐	☐				
18.	Wurde die Messmethode für die prognostischen Variablen genau beschrieben?	☐	☐	☒	☐	☐				
19.	Waren die Messmethoden für die prognostischen Variablen, soweit beschrieben, valide?	☒	☐	☐	☐	☐				
20.	Waren die prognostischen Variablen, soweit beschrieben, für einen hohen Anteil der Studienpopulation verfügbar?	☐	☐	☐	☒	☐				

Fortsetzung

E	Outcome Messung					
21.	Wurden angemessene patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	☒	☐	☐	☐	☐
22.	Waren die Outcome-Parameter genau definiert?*	☒	☐	☐	☐	☐
23.	Wurden die Outcomes, soweit beschrieben, valide und reliabel erfasst?*	☒	☐	☐	☐	☐
24.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?*	☐	☒	☐	☐	☐
F	Drop Outs/ fehlende Werte					
25.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?*	☐	☒	☐	☐	☐
26.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern/ fehlende Werte aufgelistet?*	☒	☐	☐	☐	☐
27.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?*	☐	☒	☐	☐	☐
28.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht signifikant?*	☐	☐	☐	☐	☒
29.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht relevant?*	☐	☐	☐	☐	☒
G	Statistische Analyse					
30.	Wurde ein adäquates Verfahren zur Modellbildung verwendet?	☒	☐	☐	☐	☐
31.	Wurden die Ergebnisse der univariaten Analysen präsentiert?	☐	☐	☒	☐	☐
32.	Wurden Konfidenzintervalle oder p-Werte für univariate Analysen angegeben?	☐	☒	☐	☐	☐
33.	Wurden multivariate Analysen durchgeführt?	☒	☐	☐	☐	☐
34.	Wurde die Strategie der Modellbildung beschrieben?	☒	☐	☐	☐	☐
35.	Wurde die Auswahl der prognostischen Faktoren für die Modellbildung begründet?	☒	☐	☐	☐	☐
36.	Wurden alle in die Modellbildung eingehenden prognostischen Faktoren dargestellt?	☒	☐	☐	☐	☐
37.	War der Einfluss von ins Modell gezwungenen Variablen auf die Zielgröße apriori bekannt?	☒	☐	☐	☐	☐
38.	Wurden die Modellannahmen diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
39.	Wurden die Modellvoraussetzungen geprüft?	☐	☐	☐	☒	☐
40.	Wurde die Anpassungsgüte des Modells bestimmt?	☒	☐	☐	☐	☐
41.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen vorhanden waren, wurden diese als kontinuierlich behandelt?	☒	☐	☐	☐	☐
42.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen kategorisiert wurden, wurde eine Begründung für die Wahl der Schwellenwerte gegeben?	☐	☒	☐	☐	☐
43.	Wurde das Modell mit unabhängigen Daten validiert?	☒	☐	☐	☐	☐
44.	Wurden für alle primären und sekundären Outcomes die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle, p-Werte, Standardfehler) angegeben?					
a)	Wurde ein Effektschätzer der Assoziation (OR, RR, HR) berichtet?	☒	☐	☐	☐	☐
b)	Wurde ein Maß für die Unsicherheit dieses Effektmaßes angegeben (p-Wert, Konfidenzintervall, Standardfehler)	☒	☐	☐	☐	☐
c)	Wurde die Differenz der AUC genannt oder ist sie aus den Daten berechenbar?	☒	☐	☐	☐	☐
d)	Ist ein Maß für die Unsicherheit der Differenz der AUC genannt?	☐	☒	☐	☐	☐
45.	Wurden nicht adjustierte und adjustierte Ergebnisse für jeden Marker angegeben?	☒	☐	☐	☐	☐
46.	Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☐	☒	☐	☐	☐
47.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐	☐	☐

Fortsetzung

H	Diskussion					
	Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?					
48.	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐	☐	☐
49.	b) Quellen von Verzerrungen (Bias)	☒	☐	☐	☐	☐
50.	c) statistische Unsicherheiten	☒	☐	☐	☐	☐
51.	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐	☐	☐
52.	Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
53.	Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt ☒		ausgeschlossen ☐		

? = Unklar. NR = Nicht relevant.

*Zur Beantwortung der Fragen zusätzlich herangezogene Publikationen:

Buring, JE 1992. The Women's Health Study: Summary of Study Design. J Myocard Isch 4(3):27-29

Rexrode KM 2000. Baseline characteristics of participants in the women's health study. J Women's Health & Gender-based Medicine 9(1): 19-27

Ridker PM 2005. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. NEJM 352(13): 1293-1304

Checkliste Prognosestudien	Primärstudien									
Bericht Nr.:										
Titel:	Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events									
Autoren:	Ridker, PM									
Quelle:	N Engl J Med 2002, 347: 1557-1565									
	RCT	☐	nicht randomisiert vergleichend	☐	Kohortenstudie	☒	Fall- Kontrollstudie	☐		
	Querschnitts- studie	☐	Andere	☐	Prospektiv	☒	Retrospektiv	☐		
A	Studienpopulation				Ja	Nein	teil- weise	?	NR	
1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				☒	☐	☐	☐	☐	
2.	Wurde die Auswahl der Studienpopulation dargestellt?				☒	☐	☐	☐	☐	
3.	Wurde der Erkrankungsstatus / Gesundheitszustand valide und reliabel erfasst?				☒	☐	☐	☐	☐	
4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung / des Gesundheitszustandes adäquat beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
5.	Sind die klinischen und demografischen Charakteristika vollständig beschrieben?				☐	☐	☒	☐	☐	
6.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?				☐	☐	☐	☒	☐	
7.	Wurden die Studienteilnehmer in einem gleichen Stadium im Krankheitsverlauf eingeschlossen?				☒	☐	☐	☐	☐	
8.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?				☐	☒	☐	☐	☐	
B	Rekrutierung und Follow-up									
9.	Wurde der Zeitraum der Rekrutierung angegeben?				☒	☐	☐	☐	☐	
10.	Wurde der Zeitraum des Follow-ups angegeben?				☒	☐	☐	☐	☐	
11.	War der Follow-up lang genug?				☒	☐	☐	☐	☐	
C	Intervention									
12.	Erhielten die Studienteilnehmer eine Behandlung?				☒	☐	☐	☐	☐	
13.	Wurde die Behandlung valide, reliabel und gleichartig erfasst?				☒	☐	☐	☐	☐	
14.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				☐	☐	☒	☐	☐	
15.	Erfolgte die Behandlung standardisiert?				☐	☐	☒	☐	☐	
16.	Erfolgte die Behandlung unabhängig von prognostischen Faktoren?				☐	☐	☒	☐	☐	
D	Prognostische Variablen									
17.	Wurden die prognostischen Variablen genau definiert?				☐	☐	☒	☐	☐	
18.	Wurde die Messmethode für die prognostischen Variablen genau beschrieben?				☐	☐	☒	☐	☐	
19.	Waren die Messmethoden für die prognostischen Variablen, soweit beschrieben, valide?				☒	☐	☐	☐	☐	
20.	Waren die prognostischen Variablen, soweit beschrieben, für einen hohen Anteil der Studienpopulation verfügbar?				☐	☐	☐	☒	☐	
E	Outcome Messung									
21.	Wurden angemessene patientennahe Outcome-Parameter verwendet?				☒	☐	☐	☐	☐	
22.	Waren die Outcome-Parameter genau definiert?				☐	☐	☒	☐	☐	
23.	Wurden die Outcomes, soweit beschrieben, valide und reliabel erfasst?				☒	☐	☐	☐	☐	
24.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?				☐	☒	☐	☐	☐	

Fortsetzung

F	Drop Outs/ fehlende Werte					
25.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☐	☒	☐	☐	☐
26.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern/ fehlende Werte aufgelistet?	☒	☐	☐	☐	☐
27.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐	☐	☐
28.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht signifikant?	☐	☐	☐	☐	☒
29.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht relevant?	☐	☐	☐	☐	☒
G	Statistische Analyse					
30.	Wurde ein adäquates Verfahren zur Modellbildung verwendet?	☒	☐	☐	☐	☐
31.	Wurden die Ergebnisse der univariaten Analysen präsentiert?	☒	☐	☐	☐	☐
32.	Wurden Konfidenzintervalle oder p-Werte für univariate Analysen angegeben?	☒	☐	☐	☐	☐
33.	Wurden multivariate Analysen durchgeführt?	☒	☐	☐	☐	☐
34.	Wurde die Strategie der Modellbildung beschrieben?	☒	☐	☐	☐	☐
35.	Wurde die Auswahl der prognostischen Faktoren für die Modellbildung begründet?	☒	☐	☐	☐	☐
36.	Wurden alle in die Modellbildung eingehenden prognostischen Faktoren dargestellt?	☒	☐	☐	☐	☐
37.	War der Einfluss von ins Modell gezwungenen Variablen auf die Zielgröße apriori bekannt?	☒	☐	☐	☐	☐
38.	Wurden die Modellannahmen diskutiert?	☐	☒	☐	☐	☐
39.	Wurden die Modellvoraussetzungen geprüft?	☐	☐	☐	☒	☐
40.	Wurde die Anpassungsgüte des Modells bestimmt?	☒	☐	☐	☐	☐
41.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen vorhanden waren, wurden diese als kontinuierlich behandelt?	☐	☒	☐	☐	☐
42.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen kategorisiert wurden, wurde eine Begründung für die Wahl der Schwellenwerte gegeben?	☒	☐	☐	☐	☐
43.	Wurde das Modell mit unabhängigen Daten validiert?	☐	☒	☐	☐	☐
44.	a) Wurden für alle primären und sekundären Outcomes die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle, p-Werte, Standardfehler) angegeben?					
a)	Wurde ein Effektschätzer der Assoziation (OR, RR, HR) berichtet?	☒	☐	☐	☐	☐
b)	Wurde ein Maß für die Unsicherheit dieses Effektmaßes angegeben (p-Wert, Konfidenzintervall, Standardfehler)	☒	☐	☐	☐	☐
c)	Wurde die Differenz der AUC genannt oder ist sie aus den Daten berechenbar?	☒	☐	☐	☐	☐
d)	ist ein Maß für die Unsicherheit der Differenz der AUC genannt?	☐	☒	☐	☐	☐
45.	Wurden nicht adjustierte und adjustierte Ergebnisse für jeden Marker angegeben?	☐	☐	☐	☐	☒
46.	Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☐	☒	☐	☐	☐
47.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐	☐	☐

Fortsetzung

H	Diskussion					
	Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?					
45.	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐	☐	☐
46.	b) Quellen von Verzerrungen (Bias)	☐	☒	☐	☐	☐
47.	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐	☐	☐
48.	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐	☐	☐
49.	Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
50.	Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt ☒		ausgeschlossen ☐		

? = Unklar. NR = Nicht relevant.

Checkliste Prognosestudien	Primärstudien									
Bericht Nr.:										
Titel:	C-Reactive Protein and other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease									
Autoren:	Danesh, J									
Quelle:	NEJM 2004, 350: 1387-1397									
	RCT	☐	nicht randomisiert vergleichend	☐	Kohortenstudie	☐	Fall- Kontrollstudie	☒		
	Querschnitts- studie	☐	Andere	☐	Prospektiv	☒	Retrospektiv			☐
A	Studienpopulation				Ja	Nein	teil- weise	?	NR	
1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				☒	☐	☐	☐	☐	
2.	Wurde die Auswahl der Studienpopulation dargestellt?				☒	☐	☐	☐	☐	
3.	Wurde der Erkrankungsstatus / Gesundheitszustand valide und reliabel erfasst?				☒	☐	☐	☐	☐	
4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung / des Gesundheitszustandes adäquat beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
5.	Sind die klinischen und demografischen Charakteristika vollständig beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
6.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?				☐	☐	☐	☒	☐	
7.	Wurden die Studienteilnehmer in einem gleichen Stadium im Krankheitsverlauf eingeschlossen?				☒	☐	☐	☐	☐	
8.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?				☐	☒	☐	☐	☐	
B	Rekrutierung und Follow-up									
9.	Wurde der Zeitraum der Rekrutierung angegeben?				☒	☐	☐	☐	☐	
10.	Wurde der Zeitraum des Follow-ups angegeben?				☒	☐	☐	☐	☐	
11.	War der Follow-up lang genug?				☒	☐	☐	☐	☐	
C	Intervention									
12.	Erhielten die Studienteilnehmer eine Behandlung?				☐	☐	☒	☐	☐	
13.	Wurde die Behandlung valide, reliabel und gleichartig erfasst?				☐	☒	☐	☐	☐	
14.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				☐	☒	☐	☐	☐	
15.	Erfolgte die Behandlung standardisiert?				☐	☐	☐	☒	☐	
16.	Erfolgte die Behandlung unabhängig von prognostischen Faktoren?				☐	☐	☐	☒	☐	
D	Prognostische Variablen									
17.	Wurden die prognostischen Variablen genau definiert?				☐	☐	☒	☐	☐	
18.	Wurde die Messmethode für die prognostischen Variablen genau beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
19.	Waren die Messmethoden für die prognostischen Variablen, soweit beschrieben, valide?				☒	☐	☐	☐	☐	
20.	Waren die prognostischen Variablen, soweit beschrieben, für einen hohen Anteil der Studienpopulation verfügbar?				☐	☐	☐	☒	☐	
E	Outcome Messung									
21.	Wurden angemessene patientennahe Outcome-Parameter verwendet?				☒	☐	☐	☐	☐	
22.	Waren die Outcome-Parameter genau definiert?				☐	☐	☒	☐	☐	
23.	Wurden die Outcomes , soweit beschrieben, valide und reliabel erfasst?				☐	☐	☒	☐	☐	
24.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?				☐	☒	☐	☐	☐	

Fortsetzung

	F	Drop Outs/ fehlende Werte	Ja	Nein	Teil- weise	?	NR
	25.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☐	☒	☐	☐	☐
	26.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern/ fehlende Werte aufgelistet?	☐	☒	☐	☐	☐
	27.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐	☐	☐
	28.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht signifikant?	☐	☐	☐	☐	☒
	29.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht relevant?	☐	☐	☐	☐	☒
	G	Statistische Analyse					
	30.	Wurde ein adäquates Verfahren zur Modellbildung verwendet?	☒	☐	☐	☐	☐
	31.	Wurden die Ergebnisse der univariaten Analysen präsentiert?	☐	☒	☐	☐	☐
	32.	Wurden Konfidenzintervalle oder p-Werte für univariate Analysen angegeben?	☐	☐	☐	☐	☒
	33.	Wurden multivariate Analysen durchgeführt?	☒	☐	☐	☐	☐
	34.	Wurde die Strategie der Modellbildung beschrieben?	☒	☐	☐	☐	☐
	35.	Wurde die Auswahl der prognostischen Faktoren für die Modellbildung begründet?	☒	☐	☐	☐	☐
	36.	Wurden alle in die Modellbildung eingehenden prognostischen Faktoren dargestellt?	☒	☐	☐	☐	☐
	37.	War der Einfluss von ins Modell gezwungenen Variablen auf die Zielgröße <u>apriori bekannt</u> ?	☒	☐	☐	☐	☐
	38.	Wurden die Modellannahmen diskutiert?	☐	☒	☐	☐	☐
	39.	Wurden die Modellvoraussetzungen geprüft?	☐	☐	☐	☒	☐
	40.	Wurde die Anpassungsgüte des Modells bestimmt?	☒	☐	☐	☐	☐
	41.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen vorhanden waren, wurden diese als kontinuierlich behandelt?	☐	☐	☐	☒	☐
	42.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen kategorisiert wurden, wurde eine Begründung für die Wahl der Schwellenwerte gegeben?	☒	☐	☐	☐	☐
	43.	Wurde das Modell mit unabhängigen Daten validiert?	☐	☒	☐	☐	☐
	44.	Wurden für alle primären und sekundären Outcomes die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle, p-Werte, Standardfehler) angegeben?					
	a)	Wurde ein Effektschätzer der Assoziation (OR, RR, HR) berichtet?	☒	☐	☐	☐	☐
	b)	Wurde ein Maß für die Unsicherheit dieses Effektmaßes angegeben (p-Wert, Konfidenzintervall, Standardfehler)	☒	☐	☐	☐	☐
	c)	Wurde die Differenz der AUC genannt oder ist sie aus den Daten berechenbar?	☒	☐	☐	☐	☐
	d)	Ist ein Maß für die Unsicherheit der Differenz der AUC genannt?	☐	☒	☐	☐	☐
	45.	Wurden nicht adjustierte und adjustierte Ergebnisse für jeden Marker angegeben?	☐	☐	☐	☐	☒
	46.	Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☐	☐	☒	☐	☐
	47.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐	☐	☐

Fortsetzung

H	Diskussion					
	Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?					
48.	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐	☐	☐
49.	b) Quellen von Verzerrungen (Bias)	☐	☐	☒	☐	☐
50.	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐	☐	☐
51.	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐	☐	☐
52.	Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☐	☐	☒	☐	☐
53.	Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt ☒		ausgeschlossen ☐		

? = Unklar. NR = Nicht relevant.

Checkliste Prognosestudien	Primärstudien									
Bericht Nr.:										
Titel:	An Assessment of Incremental Coronary Risk Prediction Using C-Reactive Protein and Other Novel Risk Markers									
Autoren:	Folsom, AR									
Quelle:	Arch Intern Med 2005, 166: 1368-1373									
	RCT	☐	nicht randomisiert vergleichend	☐	Kohortenstudie	☐	Fall- Kontrollstudie	☒		
	Querschnitts- studie	☐	Andere	☐	Prospektiv	☒	Retrospektiv	☐		
A	Studienpopulation				Ja	Nein	teil- weise	?	NR	
1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				☒	☐	☐	☐	☐	
2.	Wurde die Auswahl der Studienpopulation dargestellt?				☒	☐	☐	☐	☐	
3.	Wurde der Erkrankungsstatus / Gesundheitszustand valide und reliabel erfasst?				☒	☐	☐	☐	☐	
4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung / des Gesundheitszustandes adäquat beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
5.	Sind die klinischen und demografischen Charakteristika vollständig beschrieben?				☐	☒	☐	☐	☐	
6.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?				☐	☐	☐	☒	☐	
7.	Wurden die Studienteilnehmer in einem gleichen Stadium im Krankheitsverlauf eingeschlossen?				☒	☐	☐	☐	☐	
8.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?				☐	☒	☐	☐	☐	
B	Rekrutierung und Follow-up									
9.	Wurde der Zeitraum der Rekrutierung angegeben?				☒	☐	☐	☐	☐	
10.	Wurde der Zeitraum des Follow-ups angegeben?				☒	☐	☐	☐	☐	
11.	War der Follow-up lang genug?				☒	☐	☐	☐	☐	
C	Intervention									
12.	Erhielten die Studienteilnehmer eine Behandlung?				☐	☐	☒	☐	☐	
13.	Wurde die Behandlung valide, reliabel und gleichartig erfasst?				☐	☐	☐	☒	☐	
14.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				☐	☒	☐	☐	☐	
15.	Erfolgte die Behandlung standardisiert?				☐	☐	☐	☒	☐	
16.	Erfolgte die Behandlung unabhängig von prognostischen Faktoren?				☐	☒	☐	☐	☐	
D	Prognostische Variablen									
17.	Wurden die prognostischen Variablen genau definiert?				☒	☐	☐	☐	☐	
18.	Wurde die Messmethode für die prognostischen Variablen genau beschrieben?				☐	☐	☒	☐	☐	
19.	Waren die Messmethoden für die prognostischen Variablen soweit beschrieben valide?				☒	☐	☐	☐	☐	
20.	Waren die prognostischen Variablen soweit beschrieben für einen hohen Anteil der Studienpopulation verfügbar?				☐	☐	☐	☒	☐	
E	Outcome Messung									
21.	Wurden angemessene patientennahe Outcome-Parameter verwendet?				☒	☐	☐	☐	☐	
22.	Waren die Outcome-Parameter genau definiert?				☒	☐	☐	☐	☐	
23.	Wurden die Outcomes, soweit beschrieben, valide und reliabel erfasst?				☒	☐	☐	☐	☐	
24.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?				☐	☒	☐	☐	☐	

Fortsetzung

F	Drop Outs/ fehlende Werte					
25.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☐	☐	☐	☒	☐
26.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern/ fehlende Werte aufgelistet?	☐	☒	☐	☐	☐
27.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐	☐	☐
28.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht signifikant?	☐	☐	☐	☐	☒
29.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht relevant?	☐	☐	☐	☐	☒
G	Statistische Analyse					
30.	Wurde ein adäquates Verfahren zur Modellbildung verwendet?	☒	☐	☐	☐	☐
31.	Wurden die Ergebnisse der univariaten Analysen präsentiert?	☐	☒	☐	☐	☐
32.	Wurden Konfidenzintervalle oder p-Werte für univariate Analysen angegeben?	☐	☐	☐	☐	☒
33.	Wurden multivariate Analysen durchgeführt?	☒	☐	☐	☐	☐
34.	Wurde die Strategie der Modellbildung beschrieben?	☒	☐	☐	☐	☐
35.	Wurde die Auswahl der prognostischen Faktoren für die Modellbildung begründet?	☒	☐	☐	☐	☐
36.	Wurden alle in die Modellbildung eingehenden prognostischen Faktoren dargestellt?	☒	☐	☐	☐	☐
37.	War der Einfluss von ins Modell gezwungenen Variablen auf die Zielgröße apriori bekannt?	☒	☐	☐	☐	☐
38.	Wurden die Modellannahmen diskutiert?	☐	☒	☐	☐	☐
39.	Wurden die Modellvoraussetzungen geprüft?	☐	☐	☐	☒	☐
40.	Wurde die Anpassungsgüte des Modells bestimmt?	☒	☐	☐	☐	☐
41.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen vorhanden waren, wurden diese als kontinuierlich behandelt?	☒	☐	☐	☐	☐
42.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen kategorisiert wurden, wurde eine Begründung für die Wahl der Schwellenwerte gegeben?	☐	☐	☐	☐	☒
43.	Wurde das Modell mit unabhängigen Daten validiert?	☐	☒	☐	☐	☐
44.	Wurden für alle primären und sekundären Outcomes die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle, p-Werte, Standardfehler) angegeben?					
a)	Wurde ein Effektschätzer der Assoziation (OR, RR, HR) berichtet?	☒	☐	☐	☐	☐
b)	Wurde ein Maß für die Unsicherheit dieses Effektmaßes angegeben (p-Wert, Konfidenzintervall, Standardfehler)	☒	☐	☐	☐	☐
c)	Wurde die Differenz der AUC genannt oder ist sie aus den Daten berechenbar?	☒	☐	☐	☐	☐
d)	Ist ein Maß für die Unsicherheit der Differenz der AUC genannt?	☐	☒	☐	☐	☐
45.	Wurden nicht adjustierte und adjustierte Ergebnisse für jeden Marker angegeben?	☐	☐	☐	☐	☒
46.	Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☐	☒	☐	☐	☐
47.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐	☐	☐

Fortsetzung

H	Diskussion					
	Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?					
45.	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐	☐	☐
46.	b) Quellen von Verzerrungen (Bias)	☒	☐	☐	☐	☐
47.	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐	☐	☐
48.	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐	☐	☐
49.	Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
50.	Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt ☒			ausgeschlossen ☐	

? = Unklar. NR = Nicht relevant.

Checkliste Prognosestudien	Primärstudien									
Bericht Nr.:										
Titel:	C-Reactive Protein Modulates Risk Prediction Based on the Framingham Score: Implications for Future Risk Assessment: Results From a Large Cohort Study in Southern Germany									
Autoren:	Koenig, W									
Quelle:	Circulation 2004, 109: 1349-1353									
	RCT	☐	nicht randomisiert vergleichend	☐	Kohortenstudie	☒	Fall- Kontrollstudie	☐		
	Querschnitts- studie	☐	Andere	☐	Prospektiv	☒	Retrospektiv	☐		
A	Studienpopulation				Ja	Nein	teil- weise	?	NR	
1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				☒	☐	☐	☐	☐	
2.	Wurde die Auswahl der Studienpopulation dargestellt?				☒	☐	☐	☐	☐	
3.	Wurde der Erkrankungsstatus / Gesundheitszustand valide und reliabel erfasst?				☒	☐	☐	☐	☐	
4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung / des Gesundheitszustandes adäquat beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
5.	Sind die klinischen und demografischen Charakteristika vollständig beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
6.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?				☒	☐	☐	☐	☐	
7.	Wurden die Studienteilnehmer in einem gleichen Stadium im Krankheitsverlauf eingeschlossen?				☒	☐	☐	☐	☐	
8.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?				☒	☐	☐	☐	☐	
B	Rekrutierung und Follow-up									
9.	Wurde der Zeitraum der Rekrutierung angegeben?				☒	☐	☐	☐	☐	
10.	Wurde der Zeitraum des Follow-ups angegeben?				☒	☐	☐	☐	☐	
11.	War der Follow-up lang genug?				☒	☐	☐	☐	☐	
C	Intervention									
12.	Erhielten die Studienteilnehmer eine Behandlung?				☐	☐	☐	☒	☐	
13.	Wurde die Behandlung valide, reliabel und gleichartig erfasst?				☐	☐	☐	☐	☒	
14.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				☐	☐	☐	☐	☒	
15.	Erfolgte die Behandlung standardisiert?				☐	☐	☐	☐	☒	
16.	Erfolgte die Behandlung unabhängig von prognostischen Faktoren?				☐	☐	☐	☐	☒	
D	Prognostische Variablen									
17.	Wurden die prognostischen Variablen genau definiert?				☒	☐	☐	☐	☐	
18.	Wurde die Messmethode für die prognostischen Variablen genau beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
19.	Waren die Messmethoden für die prognostischen Variablen valide?				☒	☐	☐	☐	☐	
20.	Waren die prognostischen Variablen für einen hohen Anteil der Studienpopulation verfügbar?				☒	☐	☐	☐	☐	
E	Outcome Messung									
21.	Wurden angemessene patientennahe Outcome-Parameter verwendet?				☒	☐	☐	☐	☐	
22.	Waren die Outcome-Parameter genau definiert?				☒	☐	☐	☐	☐	
23.	Wurden die Outcomes, soweit beschrieben, valide und reliabel erfasst?				☒	☐	☐	☐	☐	
24.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?				☐	☒	☐	☐	☐	

Fortsetzung

F	Drop Outs/ fehlende Werte					
25.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☒	☐	☐	☐	☐
26.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern/ fehlende Werte aufgelistet?	☒	☐	☐	☐	☐
27.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐	☐	☐
28.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht signifikant?	☐	☐	☐	☐	☒
29.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht relevant?	☐	☐	☐	☐	☒
G	Statistische Analyse					
30.	Wurde ein adäquates Verfahren zur Modellbildung verwendet?	☒	☐	☐	☐	☐
31.	Wurden die Ergebnisse der univariaten Analysen präsentiert?	☐	☒	☐	☐	☐
32.	Wurden Konfidenzintervalle oder p-Werte für univariate Analysen angegeben?	☐	☐	☐	☐	☒
33.	Wurden multivariate Analysen durchgeführt?	☒	☐	☐	☐	☐
34.	Wurde die Strategie der Modellbildung beschrieben?	☒	☐	☐	☐	☐
35.	Wurde die Auswahl der prognostischen Faktoren für die Modellbildung begründet?	☒	☐	☐	☐	☐
36.	Wurden alle in die Modellbildung eingehenden prognostischen Faktoren dargestellt?	☒	☐	☐	☐	☐
37.	War der Einfluss von ins Modell gezwungenen Variablen auf die Zielgröße apriori bekannt?	☒	☐	☐	☐	☐
38.	Wurden die Modellannahmen diskutiert?	☐	☒	☐	☐	☐
39.	Wurden die Modellvoraussetzungen geprüft?	☐	☐	☐	☒	☐
40.	Wurde die Anpassungsgüte des Modells bestimmt?	☒	☐	☐	☐	☐
41.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen vorhanden waren, wurden diese als kontinuierlich behandelt?	☐	☒	☐	☐	☐
42.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen kategorisiert wurden, wurde eine Begründung für die Wahl der Schwellenwerte gegeben?	☒	☐	☐	☐	☐
43.	Wurde das Modell mit unabhängigen Daten validiert?	☐	☒	☐	☐	☐
44.	Wurden für alle primären und sekundären Outcomes die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle, p-Werte, Standardfehler) angegeben?					
a)	Wurde ein Effektschätzer der Assoziation (OR, RR, HR) berichtet?	☒	☐	☐	☐	☐
b)	Wurde ein Maß für die Unsicherheit dieses Effektmaßes angegeben (p-Wert, Konfidenzintervall, Standardfehler)	☒	☐	☐	☐	☐
c)	Wurde die Differenz der AUC genannt oder ist sie aus den Daten berechenbar?	☒	☐	☐	☐	☐
d)	Ist ein Maß für die Unsicherheit der Differenz der AUC genannt?	☒	☐	☐	☐	☐
45.	Wurden nicht adjustierte und adjustierte Ergebnisse für jeden Marker angegeben?	☐	☐	☐	☐	☒
46.	Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☐	☒	☐	☐	☐
47.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐	☐	☐

Fortsetzung

H	Diskussion					
	Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?					
48.	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐	☐	☐
49.	b) Quellen von Verzerrungen (Bias)	☐	☒	☐	☐	☐
50.	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐	☐	☐
51.	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐	☐	☐
52.	Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
53.	Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt ☒			ausgeschlossen ☐	

? = Unklar. NR = Nicht relevant.

Checkliste Prognosestudien	Primärstudien									
Bericht Nr.:										
Titel:	Inflammatory markers and long-term risk of ischaemic heart disease in men – A 13-year follow-up of the Québec Cardiovascular Study									
Autoren:	St-Pierre, AC									
Quelle:	Atherosclerosis 2005, 182: 315-321									
	RCT	☐	nicht randomisiert vergleichend	☐	Kohortenstudie	☒	Fall- Kontrollstudie	☐		
	Querschnitts- studie	☐	Andere	☐	Prospektiv	☒	Retrospektiv	☐		
A	Studienpopulation				Ja	Nein	teil- weise	?	NR	
1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				☒	☐	☐	☐	☐	
2.	Wurde die Auswahl der Studienpopulation dargestellt?				☒	☐	☐	☐	☐	
3.	Wurde der Erkrankungsstatus / Gesundheitszustand valide und reliabel erfasst?				☒	☐	☐	☐	☐	
4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung / des Gesundheitszustandes adäquat beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
5.	Sind die klinischen und demografischen Charakteristika vollständig beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
6.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?				☐	☐	☐	☒	☐	
7.	Wurden die Studienteilnehmer in einem gleichen Stadium im Krankheitsverlauf eingeschlossen?				☒	☐	☐	☐	☐	
8.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?				☐	☒	☐	☐	☐	
B	Rekrutierung und Follow-up									
9.	Wurde der Zeitraum der Rekrutierung angegeben?				☒	☐	☐	☐	☐	
10.	Wurde der Zeitraum des Follow-ups angegeben?				☒	☐	☐	☐	☐	
11.	War der Follow-up lang genug?				☒	☐	☐	☐	☐	
C	Intervention									
12.	Erhielten die Studienteilnehmer eine Behandlung?				☐	☐	☒	☐	☐	
13.	Wurde die Behandlung valide, reliabel und gleichartig erfasst?				☐	☐	☐	☒	☐	
14.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				☐	☒	☐	☐	☐	
15.	Erfolgte die Behandlung standardisiert?				☐	☐	☐	☒	☐	
16.	Erfolgte die Behandlung unabhängig von prognostischen Faktoren?				☐	☒	☐	☐	☐	
D	Prognostische Variablen									
17.	Wurden die prognostischen Variablen genau definiert?				☐	☐	☒	☐	☐	
18.	Wurde die Messmethode für die prognostischen Variablen genau beschrieben?				☐	☐	☒	☐	☐	
19.	Waren die Messmethoden für die prognostischen Variablen, soweit beschrieben, valide?				☒	☐	☐	☐	☐	
20.	Waren die prognostischen Variablen, soweit beschrieben, für einen hohen Anteil der Studienpopulation verfügbar?				☐	☒	☐	☐	☐	
E	Outcome Messung									
21.	Wurden angemessene patientennahe Outcome-Parameter verwendet?				☒	☐	☐	☐	☐	
22.	Waren die Outcome-Parameter genau definiert?				☒	☐	☐	☐	☐	
23.	Wurden die Outcomes, soweit beschrieben, valide und reliabel erfasst?				☒	☐	☐	☐	☐	
24.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?				☐	☐	☒	☐	☐	

Fortsetzung

F	Drop Outs/ fehlende Werte					
25.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☐	☒	☐	☐	☐
26.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern/ fehlende Werte aufgelistet?	☐	☐	☒	☐	☐
27.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☒	☐	☒	☐	☐
28.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht signifikant?	☐	☐	☐	☐	☒
29.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht relevant?	☐	☐	☐	☐	☒
G	Statistische Analyse					
30.	Wurde ein adäquates Verfahren zur Modellbildung verwendet?	☒	☐	☐	☐	☐
31.	Wurden die Ergebnisse der univariaten Analysen präsentiert?	☒	☐	☐	☐	☐
32.	Wurden Konfidenzintervalle oder p-Werte für univariate Analysen angegeben?	☒	☐	☐	☐	☐
33.	Wurden multivariate Analysen durchgeführt?	☒	☐	☐	☐	☐
34.	Wurde die Strategie der Modellbildung beschrieben?	☒	☐	☐	☐	☐
35.	Wurde die Auswahl der prognostischen Faktoren für die Modellbildung begründet?	☒	☐	☐	☐	☐
36.	Wurden alle in die Modellbildung eingehenden prognostischen Faktoren dargestellt?	☒	☐	☐	☐	☐
37.	War der Einfluss von ins Modell gezwungenen Variablen auf die Zielgröße apriori bekannt?	☒	☐	☐	☐	☐
38.	Wurden die Modellannahmen diskutiert?	☒	☐	☒	☐	☐
39.	Wurden die Modellvoraussetzungen geprüft?	☒	☐	☐	☐	☐
40.	Wurde die Anpassungsgüte des Modells bestimmt?	☒	☐	☐	☐	☐
41.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen vorhanden waren, wurden diese als kontinuierlich behandelt?	☐	☐	☐	☒	☐
42.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen kategorisiert wurden, wurde eine Begründung für die Wahl der Schwellenwerte gegeben?	☐	☒	☐	☐	☐
43.	Wurde das Modell mit unabhängigen Daten validiert?	☐	☒	☐	☐	☐
44.	Wurden für alle primären und sekundären Outcomes die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle, p-Werte, Standardfehler) angegeben?	☒	☐	☐	☐	☐
a)	Wurde ein Effektschätzer der Assoziation (OR, RR, HR) berichtet?	☒	☐	☐	☐	☐
b)	Wurde ein Maß für die Unsicherheit dieses Effektmaßes angegeben (p-Wert, Konfidenzintervall, Standardfehler)	☒	☐	☐	☐	☐
c)	Wurde die Differenz der AUC genannt oder ist sie aus den Daten berechenbar?	☒	☐	☐	☐	☐
d)	ist ein Maß für die Unsicherheit der Differenz der AUC genannt?	☐	☒	☐	☐	☐
45.	Wurden nicht adjustierte und adjustierte Ergebnisse für jeden Marker angegeben?	☐	☐	☐	☐	☒
46.	Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☐	☒	☐	☐	☐
47.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐	☐	☐

Fortsetzung

H	Diskussion					
	Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?					
48.	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐	☐	☐
49.	b) Quellen von Verzerrungen (Bias)	☒	☐	☐	☐	☐
50.	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐	☐	☐
51.	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐	☐	☐
52.	Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
53.	Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt ☒			ausgeschlossen ☐	

? = Unklar. NR = Nicht relevant.

Checkliste Prognosestudien	Primärstudien									
Bericht Nr.:										
Titel:	The Value of C-Reactive Protein in Cardiovascular Risk Prediction									
Autoren:	van der Meer, IM									
Quelle:	Arch Intern Med 2003, 163: 1323-1328									
	RCT	☐	nicht randomisiert vergleichend	☐	Kohortenstudie	☒	Fall- Kontrollstudie	☐		
	Querschnitts- studie	☐	Andere	☐	Prospektiv	☒	Retrospektiv	☐		
A	Studienpopulation				Ja	Nein	teil- weise	?	NR	
1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				☒	☐	☐	☐	☐	
2.	Wurde die Auswahl der Studienpopulation dargestellt?				☒	☐	☐	☐	☐	
3.	Wurde der Erkrankungsstatus / Gesundheitszustand valide und reliabel erfasst?				☒	☐	☐	☐	☐	
4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung / des Gesundheitszustandes adäquat beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
5.	Sind die klinischen und demografischen Charakteristika vollständig beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
6.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?				☐	☐	☐	☒	☐	
7.	Wurden die Studienteilnehmer in einem gleichen Stadium im Krankheitsverlauf eingeschlossen?				☒	☐	☐	☐	☐	
8.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?				☒	☐	☐	☐	☐	
B	Rekrutierung und Follow-up									
9.	Wurde der Zeitraum der Rekrutierung angegeben?				☒	☐	☐	☐	☐	
10.	Wurde der Zeitraum des Follow-ups angegeben?				☒	☐	☐	☐	☐	
11.	War der Follow-up lang genug?				☒	☐	☐	☐	☐	
C	Intervention									
12.	Erhielten die Studienteilnehmer eine Behandlung?				☐	☐	☐	☒	☐	
13.	Wurde die Behandlung valide, reliabel und gleichartig erfasst?				☐	☐	☐	☐	☒	
14.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				☐	☐	☐	☐	☒	
15.	Erfolgte die Behandlung standardisiert?				☐	☐	☐	☐	☒	
16.	Erfolgte die Behandlung unabhängig von prognostischen Faktoren?				☐	☐	☐	☐	☒	
D	Prognostische Variablen									
17.	Wurden die prognostischen Variablen genau definiert?				☐	☐	☒	☐	☐	
18.	Wurde die Messmethode für die prognostischen Variablen genau beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
19.	Waren die Messmethoden für die prognostischen Variablen, soweit beschrieben, valide?				☒	☐	☐	☐	☐	
20.	Waren die prognostischen Variablen, soweit beschrieben, für einen hohen Anteil der Studienpopulation verfügbar?				☐	☒	☐	☐	☐	
E	Outcome Messung									
21.	Wurden angemessene patientennahe Outcome-Parameter verwendet?				☒	☐	☐	☐	☐	
22.	Waren die Outcome-Parameter genau definiert?				☐	☒	☐	☐	☐	
23.	Wurden die Outcomes, soweit beschrieben, valide und reliabel erfasst?				☒	☐	☐	☐	☐	
24.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?				☐	☒	☐	☐	☐	

Fortsetzung

F	Drop Outs/ fehlende Werte					
25.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☐	☒	☐	☐	☐
26.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern/ fehlende Werte aufgelistet?	☐	☒	☐	☐	☐
27.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐	☐	☐
28.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht signifikant?	☐	☐	☐	☒	☐
29.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht relevant?	☐	☐	☐	☒	☐
G	Statistische Analyse					
30.	Wurde ein adäquates Verfahren zur Modellbildung verwendet?	☒	☐	☐	☐	☐
31.	Wurden die Ergebnisse der univariaten Analysen präsentiert?	☐	☒	☐	☐	☐
32.	Wurden Konfidenzintervalle oder p-Werte für univariate Analysen angegeben?	☐	☒	☐	☐	☐
33.	Wurden multivariate Analysen durchgeführt?	☒	☐	☐	☐	☐
34.	Wurde die Strategie der Modellbildung beschrieben?	☒	☐	☐	☐	☐
35.	Wurde die Auswahl der prognostischen Faktoren für die Modellbildung begründet?	☒	☐	☐	☐	☐
36.	Wurden alle in die Modellbildung eingehenden prognostischen Faktoren dargestellt?	☒	☐	☐	☐	☐
37.	War der Einfluss von ins Modell gezwungenen Variablen auf die Zielgröße apriori bekannt?	☒	☐	☐	☐	☐
38.	Wurden die Modellannahmen diskutiert?	☐	☒	☐	☐	☐
39.	Wurden die Modellvoraussetzungen geprüft?	☐	☐	☐	☒	☐
40.	Wurde die Anpassungsgüte des Modells bestimmt?	☒	☐	☐	☐	☐
41.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen vorhanden waren, wurden diese als kontinuierlich behandelt?	☐	☐	☐	☒	☐
42.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen kategorisiert wurden, wurde eine Begründung für die Wahl der Schwellenwerte gegeben?	☐	☐	☒	☐	☐
43.	Wurde das Modell mit unabhängigen Daten validiert?	☐	☒	☐	☐	☐
44.	Wurden für alle primären und sekundären Outcomes die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle, p-Werte, Standardfehler) angegeben?					
a)	Wurde ein Effektschätzer der Assoziation (OR, RR, HR) berichtet?	☒	☐	☐	☐	☐
b)	Wurde ein Maß für die Unsicherheit dieses Effektmaßes angegeben (p-Wert, Konfidenzintervall, Standardfehler)	☒	☐	☐	☐	☐
c)	Wurde die Differenz der AUC genannt oder ist sie aus den Daten berechenbar?	☒	☐	☐	☐	☐
d)	ist ein Maß für die Unsicherheit der Differenz der AUC genannt?	☐	☒	☐	☐	☐
45.	Wurden nicht adjustierte und adjustierte Ergebnisse für jeden Marker angegeben?	☐	☐	☐	☐	☒
46.	Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☐	☒	☐	☐	☐
47.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☐	☒	☐	☐	☐

Fortsetzung

H	Diskussion					
	Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?					
48.	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐	☐	☐
49.	b) Quellen von Verzerrungen (Bias)	☐	☒	☐	☐	☐
50.	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐	☐	☐
51.	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐	☐	☐
52.	Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
53.	Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt ☒			ausgeschlossen ☐	

? = Unklar. NR = Nicht relevant.

Checkliste Prognosestudien	Primärstudien									
Bericht Nr.:										
Titel:	C-Reactive Protein and Risk of Cardiovascular Disease in Men and Women From the Framingham Heart Study									
Autoren:	Wilson, PW									
Quelle:	Arch Intern Med 2005, 165: 2473-2478									
	RCT	☐	nicht randomisiert vergleichend	☐	Kohortenstudie	☒	Fall- Kontrollstudie	☐		
	Querschnitts- studie	☐	Andere	☐	Prospektiv	☒	Retrospektiv	☐		
A	Studienpopulation				Ja	Nein	teil- weise	?	NR	
1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?				☒	☐	☐	☐	☐	
2.	Wurde die Auswahl der Studienpopulation dargestellt?				☒	☐	☐	☐	☐	
3.	Wurde der Erkrankungsstatus / Gesundheitszustand valide und reliabel erfasst?				☒	☐	☐	☐	☐	
4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung / des Gesundheitszustandes adäquat beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
5.	Sind die klinischen und demografischen Charakteristika vollständig beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
6.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?				☐	☐	☐	☒	☐	
7.	Wurden die Studienteilnehmer in einem gleichen Stadium im Krankheitsverlauf eingeschlossen?				☒	☐	☐	☐	☐	
8.	Wurde angegeben wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?				☐	☒	☐	☐	☐	
B	Rekrutierung und Follow-up									
9.	Wurde der Zeitraum der Rekrutierung angegeben?				☒	☐	☐	☐	☐	
10.	Wurde der Zeitraum des Follow-ups angegeben?				☒	☐	☐	☐	☐	
11.	War der Follow-up lang genug?				☒	☐	☐	☐	☐	
C	Intervention									
12.	Erhielten die Studienteilnehmer eine Behandlung?				☐	☐	☒	☐	☐	
13.	Wurde die Behandlung valide, reliabel und gleichartig erfasst?				☐	☐	☐	☒	☐	
14.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?				☐	☒	☐	☐	☐	
15.	Erfolgte die Behandlung standardisiert?				☐	☐	☐	☒	☐	
16.	Erfolgte die Behandlung unabhängig von prognostischen Faktoren?				☐	☒	☐	☐	☐	
D	Prognostische Variablen									
17.	Wurden die prognostischen Variablen genau definiert?				☐	☐	☒	☐	☐	
18.	Wurde die Messmethode für die prognostischen Variablen genau beschrieben?				☒	☐	☐	☐	☐	
19.	Waren die Messmethoden für die prognostischen Variablen, soweit beschrieben, valide?				☒	☐	☐	☐	☐	
20.	Waren die prognostischen Variablen, soweit beschrieben, für einen hohen Anteil der Studienpopulation verfügbar?				☒	☐	☐	☐	☐	
E	Outcome Messung									
21.	Wurden angemessene patientennahe Outcome-Parameter verwendet?				☒	☐	☐	☐	☐	
22.	Waren die Outcome-Parameter genau definiert?				☒	☐	☐	☐	☐	
23.	Wurden die Outcomes, soweit beschrieben, valide und reliabel erfasst?				☒	☐	☐	☐	☐	
24.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?				☐	☒	☐	☐	☐	

Fortsetzung

F	Drop Outs/ fehlende Werte					
25.	War die Response-Rate bei Interventions-/ Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☐	☐	☐	☒	☐
26.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern/ fehlende Werte aufgelistet?	☐	☒	☐	☐	☐
27.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐	☐	☐
28.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht signifikant?	☐	☐	☐	☐	☒
29.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese nicht relevant?	☐	☐	☐	☐	☒
G	Statistische Analyse					
30.	Wurde ein adäquates Verfahren zur Modellbildung verwendet?	☒	☐	☐	☐	☐
31.	Wurden die Ergebnisse der univariaten Analysen präsentiert?	☐	☒	☐	☐	☐
32.	Wurden Konfidenzintervalle oder p-Werte für univariate Analysen angegeben?	☐	☒	☐	☐	☐
33.	Wurden multivariate Analysen durchgeführt?	☒	☐	☐	☐	☐
34.	Wurde die Strategie der Modellbildung beschrieben?	☒	☐	☐	☐	☐
35.	Wurde die Auswahl der prognostischen Faktoren für die Modellbildung begründet?	☒	☐	☐	☐	☐
36.	Wurden alle in die Modellbildung eingehenden prognostischen Faktoren dargestellt?	☒	☐	☐	☐	☐
37.	War der Einfluss von ins Modell gezwungenen Variablen auf die Zielgröße apriori bekannt?	☒	☐	☐	☐	☐
38.	Wurden die Modellannahmen diskutiert?	☐	☒	☐	☐	☐
39.	Wurden die Modellvoraussetzungen geprüft?	☐	☐	☐	☒	☐
40.	Wurde die Anpassungsgüte des Modells bestimmt?	☒	☐	☐	☐	☐
41.	Falls kontinuierliche, prognostische Variablen vorhanden waren, wurden diese als kontinuierlich behandelt?	☐	☐	☒	☐	☐
42.	Falls kontinuierliche Variablen kategorisiert wurden, wurde eine Begründung für die Wahl der Schwellenwerte gegeben?	☐	☒	☐	☐	☐
43.	Wurde das Modell mit unabhängigen Daten validiert?	☐	☒	☐	☐	☐
44.	Wurden für alle primären und sekundären Outcomes die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle, p-Werte, Standardfehler) angegeben?	☐	☐	☐	☐	☐
a)	Wurde ein Effektschätzer der Assoziation (OR, RR, HR) berichtet?	☒	☐	☐	☐	☐
b)	Wurde ein Maß für die Unsicherheit dieses Effektmaßes angegeben (p-Wert, Konfidenzintervall, Standardfehler)	☒	☐	☐	☐	☐
c)	Wurde die Differenz der AUC genannt oder ist sie aus den Daten berechenbar?	☒	☐	☐	☐	☐
d)	Ist ein Maß für die Unsicherheit der Differenz der AUC genannt?	☐	☒	☐	☐	☐
45.	Wurden nicht adjustierte und adjustierte Ergebnisse für jeden Marker angegeben?	☐	☐	☐	☐	☒
46.	Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☐	☒	☐	☐	☐
47.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☐	☒	☐	☐	☐

Fortsetzung

H	Diskussion					
	Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?					
48.	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐	☐	☐
49.	b) Quellen von Verzerrungen (Bias)	☒	☐	☐	☐	☐
50.	c) statistische Unsicherheiten	☒	☐	☐	☐	☐
51.	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐	☐	☐
52.	Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
53.	Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐	☐	☐
Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird:		berücksichtigt ☒			ausgeschlossen ☐	

? = Unklar. NR = Nicht relevant.

8.3.2 Effektivitätsstudien

Checkliste methodischen Qualität		
Autoren, Titel und Publikationsorgan: Blake, Ridker, Kuntz: „Projected Life-Expectancy Gains With Statin Therapy for Individuals With Elevated C-Reactive Protein Levels” Journal of the American College of Cardiology 2002; 40: 49-55.		1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt n.r. = nicht relevant
Fragestellung		
1	Wurde die Fragestellung präzise formuliert?	1
2	Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?	1/2
Evaluationsrahmen		
3	Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?	1
4	Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?	1
5	Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?	1
6	Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?	1
7	Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?	1
8	Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?	n.r.
9	Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?	n.r.
10	Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?	n.r.
Analysemethoden und Modellierung		
11	Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?	n.r.
12	Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?	1
12	Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?	1
14	Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?	1
Gesundheitseffekte		
15	Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?	1
16	Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?	1
17	Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)	n.r.
18	Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)	0
19	Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?	n.r.
20	Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?	n.r.
21	Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)	1/2

Fortsetzung

Kosten		
22	Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	n.r.
23	Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	n.r.
24	Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	n.r.
25	Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	n.r.
26	Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	n.r.
27	Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	n.r.
28	Wurde die Währung genannt?	n.r.
29	Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	n.r.
30	Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	n.r.
Diskontierung		
31	Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	n.r.
32	Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	n.r.
33	Wurden die Diskontraten angegeben?	n.r.
34	Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	n.r.
Ergebnispräsentation		
35	Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	0
36	Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37	Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
38	Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	n.r.
39	Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40	Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41	Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
Behandlung von Unsicherheiten		
42	Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43	Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
44	Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45	Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1/2
46	Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1/2
47	Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	n.r.
Diskussion		
48	Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1/2
49	Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1/2
50	Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51	Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1/2
52	Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1/2
53	Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54	Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	1
Schlussfolgerungen		
55	Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56	Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

8.3.3 Ökonomische Studien

Checkliste methodischen Qualität		
Autoren, Titel und Publikationsorgan: Blake, Ridker, Kuntz: „Cost-effectiveness of C-Reactive Protein Screening Followed by Targeted Statin Therapy for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease among Patients without Overt Hyperlipidemia“. Am J Med 2003; 114: 485-494		1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt n.r. = nicht relevant
Fragestellung		
1	Wurde die Fragestellung präzise formuliert?	1
2	Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?	1/2
Evaluationsrahmen		
3	Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?	1
4	Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?	1
5	Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?	1/2
6	Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?	1
7	Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?	1
8	Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?	1
9	Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?	1
10	Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?	1
Analysemethoden und Modellierung		
11	Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?	1
12	Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?	1
12	Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?	1
14	Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?	1
Gesundheitseffekte		
15	Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?	1
16	Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?	1
17	Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)	n.r.
18	Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)	0
19	Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?	1
20	Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?	1
21	Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)	1/2

Fortsetzung

Kosten		
22	Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	1/2
23	Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	1/2
24	Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	1/2
25	Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	1/2
26	Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	1
27	Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	n.r.
28	Wurde die Währung genannt?	1
29	Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	n.r.
30	Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	1
Diskontierung		
31	Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	1
32	Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33	Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34	Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	1
Ergebnispräsentation		
35	Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	0
36	Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37	Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
38	Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39	Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40	Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	0
41	Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
Behandlung von Unsicherheiten		
42	Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43	Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
44	Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45	Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1/2
46	Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47	Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	n.r.
Diskussion		
48	Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1/2
49	Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
50	Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51	Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1/2
52	Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1/2
53	Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54	Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	1
Schlussfolgerungen		
55	Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56	Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

Checkliste methodischen Qualität		
Autoren, Titel und Publikationsorgan: Ess S, Szucs T: „Medical-economical aspects of high sensitivity C-reactive protein assay for the prediction of coronary heart disease. An Analysis in Germany and Italy“ Ital Heart J 2001; 2 (3): 181-188		1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt n r = nicht relevant
Fragestellung		1, ½, 0, nr
1	Wurde die Fragestellung präzise formuliert?	1
2	Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?	1
Evaluationsrahmen		
3	Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?	½
4	Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?	½
5	Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?	½
6	Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?	½
7	Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?	½
8	Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?	1
9	Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?	1
10	Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?	1
Analysemethoden und Modellierung		
11	Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?	n.r.
12	Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?	½
12	Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?	½
14	Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?	1/2
Gesundheitseffekte		
15	Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?	1
16	Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffekt-daten gewählt und eindeutig genannt?	½
17	Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)	n.r.
18	Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)	0
19	Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?	½
20	Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?	0
21	Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)	1/2
Kosten		
22	Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	½
23	Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	0
24	Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	½
25	Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	½
26	Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	½
27	Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	n.r.
28	Wurde die Währung genannt?	1
29	Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	½
30	Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	0

Fortsetzung

Diskontierung		
31	Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	0
32	Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	0
33	Wurden die Diskontraten angegeben?	n.r.
34	Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	0
Ergebnispräsentation		
35	Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	0
36	Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1/2
37	Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1/2
38	Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39	Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1/2
40	Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1/2
41	Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	1
Behandlung von Unsicherheiten		
42	Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1/2
43	Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44	Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45	Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1/2
46	Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47	Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	n.r.
Diskussion		
48	Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1/2
49	Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1/2
50	Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51	Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1/2
52	Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1/2
53	Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54	Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
Schlussfolgerungen		
55	Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1/2
56	Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

Checkliste methodischen Qualität		
Autoren, Titel und Publikationsorgan: Ess S, Szucs T: „Economic Aspects of High-Sensitivity C-Reactive Protein as Predictor of Coronary Heart Disease. An Analysis in France, Spain and Switzerland”. Heart Drug 2002; 2: 61-68		1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt n.r. = nicht relevant
Fragestellung		1, ½, 0, n.r.
1	Wurde die Fragestellung präzise formuliert?	1
2	Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?	1
Evaluationsrahmen		
3	Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?	½
4	Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?	½
5	Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?	½
6	Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?	½
7	Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?	½
8	Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?	1
9	Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?	1
10	Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?	1
Analysemethoden und Modellierung		
11	Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?	n.r.
12	Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?	½
12	Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?	½
14	Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?	½
Gesundheitseffekte		
15	Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?	1
16	Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?	½
17	Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)	n.r.
18	Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)	0
19	Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?	0
20	Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?	n.r.
21	Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)	½
Kosten		
22	Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	½
23	Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	0
24	Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	½
25	Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	½
26	Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	½
27	Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	n.r.
28	Wurde die Währung genannt?	1
29	Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	0
30	Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	0

Fortsetzung

Diskontierung		
31	Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	0
32	Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	0
33	Wurden die Diskontraten angegeben?	n.r.
34	Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	0
Ergebnispräsentation		
35	Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	0
36	Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1/2
37	Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1/2
38	Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39	Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40	Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1/2
41	Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	1
Behandlung von Unsicherheiten		
42	Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1/2
43	Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44	Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45	Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1/2
46	Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47	Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	n.r.
Diskussion		
48	Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1/2
49	Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1/2
50	Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51	Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1/2
52	Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1/2
53	Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54	Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
Schlussfolgerungen		
55	Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1/2
56	Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

8.4 Ausgefüllte Extraktionsbögen

8.4.1 Prädiktionsstudien

Autor und Quelle	Cook 2006, Ann Intern Med 145: 21-29
Bewerterin	RS
Allgemein	
Studienbezeichnung	Women's Health Study
Ort Rekrutierung	Nicht berichtet; laut Rexrode 2000: multizentrische Rekrutierung in Nordamerika
Zeitraum Rekrutierung	Nicht berichtet; laut Rexrode 2000: September 1992-Mai 1995
Fragestellung	Entwicklung und Vergleich globaler kardiovaskulärer Risikoprädiktionsmodelle mit und ohne hs-CRP; Bestimmung der prognostischen Wertigkeit von CRP nach Risikoadjustierung für alle Risikofaktoren des Framingham Risiko Scores und wie ist die Aussagekraft der hierzu herangezogenen Modelle unter verschiedenen Gesichtspunkten zu bewerten?
Studiendesign	
Studientyp	Prospektive Kohortenstudie, Beobachtungsstudie ursprünglich RCT zum Einsatz von Aspirin und Vitamin E zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse ausgewertet als Gesamtkohorte (alle Arme gemeinsam)
Kohortenstudie	
Ein-/Ausschlusskriterien	Nicht berichtet; laut Rexrode 2000: Einschluss: Frauen mit Gesundheitsberufen ab 45 Jahren, registriert in Standesorganisationen und bei Minoritäten zusätzlich durch Zeitungsanzeigen angeworben, ohne: frühere KHK, zerebrovaskuläre Erkrankung, Krebs (ausgenommen nicht-melanöser Hautkrebs) oder andere ernsthafte Erkrankungen, bekannte unerwünschte Nebenwirkungen durch die Einnahme von Vitamin E und Aspirin, zuvor keine Einnahme von Aspirin oder anderen nicht-steroidalen, antientzündlichen Medikamenten mehr als einmal pro Woche, zuvor keine Einnahme von Antikoagulantien oder Kortikoiden sowie keine individuelle Einnahme von Vitamin A, E oder Betakarotin mehr als einmal pro Woche Ausschluss (für prädiktive Modellierung): Vorliegen von Diabetes bei Studieneinschluss
Stichprobenerhebung	Nicht berichtet, laut Rexrode 2000: in Women's Health Study (multizentrische Rekrutierung in Nordamerika): 1.757.247 registrierte weibliche Fachkräfte im Gesundheitswesen wurden angeschrieben, davon antworteten 453.787 (25,8 %), davon erfüllten 65.169 die Einschlusskriterien und waren zur Teilnahme bereit. Diese wurden in einer Run-in-Phase auf Compliance getestet. Nur Personen mit hoher Compliance (mindestens 2/3 der Studienmedikation eingenommen und weiter bereit zur Teilnahme) wurden für die randomisiert. Dies waren 39.876 laut Ridker 2002: 27.939 (Anzahl der Teilnehmer mit ausreichend auswertbaren Blutproben zur Auswertung); N = 26.927 (Nichtdiabetikerinnen)
Eligible Teilnehmeranzahl	39.876 randomisierte Patientinnen laut Ridker 2002: 27.939 (Anzahl der Teilnehmer mit ausreichend auswertbaren Blutproben zur Auswertung); N = 26.927 (Nichtdiabetikerinnen)
Eingeschlossene Teilnehmeranzahl	N = 26.927 (Nichtdiabetikerinnen); N = 15.048 für Modellentwicklung (Frauen ohne Hormonbehandlung)
Ausgewertete Teilnehmeranzahl	N = 26.927 (= Nichtdiabetikerinnen; Anwendung der Daten, gewonnen aus 15.048 siehe oben) bzw. 15.048 (für die Suche nach der besten Modellanpassung)
Dauer Follow-up	Durchschnittlich 10 Jahre

Fortsetzung

Fall-Kontrollstudie	Nicht relevant
Ein-/Ausschlusskriterien Fälle	
Fälle Anzahl	
Fälle Follow-up-Dauer	
Auswahl Kontrollen	
Kontrollen Anzahl	
Kontrollen Follow-up-Dauer	
Technologie	
Hs-CRP-Assay	Hs-CRP-Assay
Hersteller	Denka Seiken, Tokio, Japan
Standard	Nicht berichtet
Lagerungstemperatur	Nicht berichtet; laut Danesh 2004: -70°C
Schwellenwerte	Nicht berichtet
Vergleichstechnologie	
In Analyse einbezogene Risikofaktoren	Alter Bluthochdruckmedikation Gesamtcholesterin HDL-Cholesterin LDL-Cholesterin Gegenwärtiger Raucherstatus Systolischer Blutdruck CRP [BMI (in finalem Modell wegen stat. Nichtsignifikanz ausgeschlossen)]
Risikobestimmung	O. a. Framingham Risikofaktoren in verschiedenen Cox-Regressions-Modellen jeweils mit und ohne CRP Für Risikobestimmung 2 Modelle dargestellt: Modell 1: Alter plus je einen der folgenden Faktoren: Systolischer Blutdruck, ln(hs-CRP), Raucherstatus, ln(HDL-Cholesterin), ln(Gesamtcholesterin), LDL-Cholesterin Modell 2: Alter, Systolischer Blutdruck, Raucherstatus plus je 1 der folgenden Faktoren: ln(hs-CRP), ln(HDL-Cholesterin), ln(Gesamtcholesterin), LDL-Cholesterin
Nähere Angaben	Für systolischen Blutdruck: Interaktionsterm Bluthochdruckmedikation und Blutdruck Interaktionsterme aller Prädiktoren mit Raucherstatus und Alter (nicht, wenn nur marginal statistisch signifikant) LDL-Bestimmung durchgeführt anhand eines direkt-messbaren Assay von Roche Diagnostics
Zielgrößen	Kombinierter Endpunkt kardiovaskuläre Erkrankung, worunter folgende inzidente kardiale und kardiovaskuläre Ereignisse fallen: Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisation, Tod kardiovaskulärer Ursache
Zielgrößendefinition	Bewertung durch Endpunktkomitee nach Krankenaktenbegutachtung
Definition MACE	Nicht berichtet
Definition Tod kardiovaskulärer Ursache	Nicht berichtet; lt. Ridker 2002: keine Definition, bestätigt durch Autopsiebericht, Todesbescheinigung, medizinischen Aufzeichnungen und Informationen, die von Familienmitgliedern mitgeteilt worden sind
Definition Myokardinfarkt	Nicht berichtet; lt. Ridker 2002: wenn die Symptome, den Kriterien der WHO entsprachen und wenn das Ereignis von anormalen Konzentrationen der Herzenzyme begleitet war oder durch EKG bestätigt werden konnte
Definition ischämischer Schlaganfall	Nicht berichtet; lt. Ridker 2002: wenn ein Teilnehmer neu auftretende neurologische Defizite zeigte, die länger als 24 Stunden andauerten
Definition koronare Revaskularisation	Nicht berichtet; lt. Ridker 2002: keine Definition, perkutane koronare Revaskularisation bestätigt durch Krankenhauskrankenakten, auch eingeschlossen: koronare arterielle Bypass-Operation

Fortsetzung

Risikofaktoren Definition	Alter: kontinuierlich Gesamtcholesterin: kontinuierlich HDL-Cholesterin: kontinuierlich Raucherstatus: ja/nein Systolischer Blutdruck (minus 125 und minus 125 quadriert): kontinuierlich Bluthochdruckmedikation (vermutlich binär) LDL-Cholesterin kontinuierlich
Sonstige Bemerkungen	Außerdem: Vergleich zwischen Ergebnis aus finalem Cox-Modell aus der Women's Health Study (mit hs-CRP vs. ohne hs-CRP) sowie zwischen ATP-III Model* (mit hs-CRP vs. ohne hs-CRP) ATP-III-Modell zur Prädiktion „harter“ Endpunkte koronarer Herzkrankheiten inkl. Myokardinfarkt, Tod durch koronare Herzkrankheit: Alter (natürlicher Logarithmus), Gesamtcholesterin (natürlicher Logarithmus), HDL-Cholesterin (natürlicher Logarithmus), systolischer Blutdruck (natürlicher Logarithmus). Endpunkte hier: schwere KHK inkl. ischämischer Schlaganfall, Revaskularisationen

- Executive Summary of The 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). JAMA. 2001; 285:2486-97)

ATP = Adult treatment panel. BMI = Body Mass Index. EKG = Elektrokardiogramm. Hs-CRP = Hochsensitives C-reaktives Protein. HDL = High density lipoprotein. KHK = Koronare Herzkrankheit. LDL = Low density lipoprotein. MACE = Schweres unerwünschtes kardiales Ereignis. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RS = Ruth Schwarzer (Bewerterin). WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Autor und Quelle	Ridker 2002, NEJM 347: 1557-1565
Bewerterin	KG, RS, PSI
Allgemein	
Studienbezeichnung	Women's Health Study
Ort Rekrutierung	Nicht berichtet; laut Rexrode 2000: multizentrische Rekrutierung in Nordamerika
Zeitraum Rekrutierung	November 1992 bis Juli 1995
Fragestellung	Vergleich des prädiktiven Wertes von CRP und LDL-Cholesterin Bestimmung des prädiktiven Wertes dieser Marker zwischen HET- und Nicht-HET-Anwendern Bestimmung der prognostischen Wertigkeit von CRP nach Risikoadjustierung für alle Risikofaktoren des Framingham Risiko Scores
Studiendesign	
Studientyp	Ursprünglich RCT zum Einsatz von Aspirin und Vitamin E zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse ausgewertet als Gesamtkohorte (alle Arme gemeinsam)
Kohortenstudie	
Ein-/Ausschlusskriterien	Einschluss: Frauen mit Gesundheitsberufen ab 45 Jahren, registriert in Ständesorganisationen und bei Minoritäten zusätzlich durch Zeitungsanzeigen angeworben, ohne: frühere KHK, zerebrovaskuläre Erkrankung, Krebs (ausgenommen nichtmelanöser Hautkrebs) oder andere ernsthafte Erkrankungen, bekannte unerwünschte Nebenwirkungen durch die Einnahme von Vitamin E und Aspirin, zuvor keine Einnahme von Aspirin oder anderen nichtsteroidalen antientzündlichen Medikamenten mehr als einmal pro Woche, zuvor keine Einnahme von Antikoagulantien oder Kortikoiden sowie keine individuelle Einnahme von Vitamin A, E oder Betakarotin mehr als einmal pro Woche
Stichprobenerhebung	Nicht berichtet, laut Rexrode 2000: in Women's Health Study (multizentrische Rekrutierung in Nordamerika): 1.757.247 registrierte weibliche Fachkräfte im Gesundheitswesen wurden angeschrieben, davon antworteten 453.787 (25,8 %), davon erfüllten 65.169 die Einschlusskriterien und waren zur Teilnahme bereit. Diese wurden in einer Run-in-Phase auf Compliance getestet. Nur Personen mit hoher Compliance (mindestens 2/3 der Studienmedikation eingenommen und weiter bereit zur Teilnahme) wurden für die Studie randomisiert. Dies waren 39.876 laut Ridker 2002: 27.939 (Anzahl der Teilnehmer mit ausreichend auswertbaren Blutproben)
Eligible Teilnehmeranzahl	Nicht berichtet, laut Rexrode 39.876 randomisierte Patientinnen Ridker 2002: 28.345 Blutproben, davon 27.939 ausreichend auswertbar
Eingeschlossene Teilnehmeranzahl	28.345
Ausgewertete Teilnehmeranzahl	27.939 ausreichend auswertbare Blutproben, davon ohne HET N = 15.745 (56 %), mit HET N = 12.139 (44 %); für Kategorisierung der Verteilung der CRP-Werte nur Probandinnen ohne HET (15.745) ausgewertet; N = 55 ausgeschlossen, da unbekannter Hormonstatus; in stratifizierter Analyse daher N = 27.884 eingeschlossen
Dauer Follow-up	6 Jahre
Fall-Kontrollstudie	Nicht relevant
Ein-/Ausschlusskriterien Fälle	
Fälle Anzahl	
Fälle Follow-up-Dauer	
Auswahl Kontrollen	
Kontrollen Anzahl	
Kontrollen Follow-up-Dauer	

Fortsetzung

Technologie	
hs-CRP-Assay	Hs-CRP-Assay
Hersteller	Denka Seiken
Standard	Nicht berichtet
Lagerungstemperatur	Nicht berichtet, laut Danesh 2004: -70°C
	Bestimmung der Proben aus allen Zentren in einem für Lipid- und CRP-Messungen zertifizierten Labor
Schwellenwerte	Nicht berichtet
Vergleichstechnologie	LDL-Cholesterin
In Analyse einbezogene Risikofaktoren	Alter Höhe des LDL-Cholesterin- und CRP-Spiegels Framingham-Risikoscorefaktoren: Alter, Raucherstatus, BMI, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, HDL- (und LDL-)Cholesterin
Risikobestimmung	Trad. Risikofaktoren siehe oben und HET-Anwendung in Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell
Nähere Angaben	LDL-Bestimmung durchgeführt anhand eines direkt-messbaren Assay von Roche Diagnostics
Zielgrößen	Nicht-fataler MI, nicht-fataler ischämischer Apoplex, koronare Revaskularisationen, Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse; nur Auftreten des ersten Ereignisses wird einbezogen
Zielgrößendefinition	MI, ischämischer Schlaganfall, koronare Revaskularisation, Tod kardiovaskulärer Ursache
Definition MACE	Nicht berichtet
Definition Tod kardiovaskulärer Ursache	keine Definition, bestätigt durch Autopsiebericht, Todesbescheinigung, medizinische Aufzeichnungen und Informationen, die von Familienmitgliedern erhoben wurden
Definition MI	Wenn die Symptome, den Kriterien der WHO entsprachen und wenn das Ereignis von anormalen Konzentrationen der Herzenzyme begleitet war oder durch EKG bestätigt werden konnte
Definition ischämischer Schlaganfall	Wenn ein Teilnehmer neu auftretende neurologische Defizite zeigte, die länger als 24 Stunden andauerten
Definition koronare Revaskularisation	Keine Definition, perkutane koronare Revaskularisation bestätigt durch Krankenhauskrankenakten, auch eingeschlossen: koronare arterielle Bypass-Operation
Risikofaktoren Definition	
	Nicht berichtet
Sonstige Bemerkungen	

BMI = Body Mass Index. EKG = Elektrokardiogramm. HDL = High density lipoprotein. HET = Hormonersatztherapie.
Hs-CRP = Hochsensitives C-reaktives Protein. KG = Kristin Grabein (Bewerterin). KHK = Koronare Herzkrankheit. LDL = Low density lipoprotein. MACE = Schweres unerwünschtes kardiales Ereignis. MI = Myokardinfarkt. NCEP = National Cholesterol Education Program (diesbezügl. Referenz: Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the 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), JAMA 2001;285: 2486-97).
PSI = Petra Schnell-Inderst (Bewerterin). RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. RS = Ruth Schwarzer (Bewerterin).
WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Autor und Quelle	Danesh 2004, NEJM 350: 1387-1397
Bewerterin	PSI, KG, RS
Allgemein	
Studienbezeichnung	Reykjavik-Studie
Ort Rekrutierung	Reykjavik
Zeitraum Rekrutierung	1967-1991
Fragestellung	Welchen zusätzlichen prädiktiven Wert hat die CRP-Konzentration im Vergleich mit anderen Entzündungsmarkern im Hinblick auf das Risiko einer KHK?
Studiendesign	
Studientyp	Eingebettete Fall-Kontrollstudie
Kohortenstudie	
Ein-/Ausschlusskriterien	Komplette Geburtskohorten der Männer der Geburtsjahrgänge 1907-1934 und der Frauen von 1908-1935
Stichprobenerhebung	Totalerhebung
Eligible Teilnehmeranzahl	25.790 (errechnet aus angegebener Response-Rate von 72 %)
Eingeschlossene Teilnehmeranzahl	18.569
Ausgewertete Teilnehmeranzahl	Hinsichtlich Tod und MACE-Ereignissen 99,4 %
Dauer Follow-up	Reykjavik-Studie: 29 Jahre (Mittelwert: 15 Jahre) (Jónsdóttir 1998)
Fall-Kontrollstudie	
Ein-/Ausschlusskriterien Fälle	Teilnehmer mit MACE zwischen Beginn des Follow-up und 31.12.1995 sowie verfügbaren Serumproben
Fälle Anzahl	2.459 (davon 2.083 ohne KHK zur Basiserhebung)
Fälle Follow-up-Dauer	17,5 ± 8,7 Jahre
Auswahl Kontrollen	Von den bis Studienende ohne MI Überlebenden, nach Häufigkeit gematched (nach Kalenderjahr der Rekrutierung, Geschlecht, Alter)
Kontrollen Anzahl	3.969
Kontrollen Follow-up-Dauer	20,6 ± 8,2 Jahre
Technologie	
hs-CRP-Assay	Latex-erweiterte Immunoturbidimetrie (LEIA)
Hersteller	Roche Diagnostics
Standard	WHO 85/506
Lagerungstemperatur	-20°C
Schwellenwerte	Tertilen (< 0,78; 0,78-2,00, > 2,00 mg/l)
Vergleichstechnologie	
In Analyse einbezogene RF	Alter, Geschlecht, CRP, Diabetes, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, Triglyzeride, BMI, Raucherstatus, Konzentrationen anderer Entzündungsmarker, Kalenderjahr der Rekrutierung, Einminutenvolumen, sozioökonomischer Status
Risikobestimmung	Traditionelle RF (siehe oben) und weitere Entzündungsmarker in logistischem Regressionsmodell
Nähere Angaben	
Zielgrößen	MACE: kardialer Tod, nichttödlicher MI
Zielgrößen Definition	KHK: nach ICD (Version unbekannt): 410-414 Nichttödlicher MI: MONICA-Studie
Definition MACE	S. o.
Definition kardialer Tod	Nicht definiert, erhoben anhand von Zentralregistern auf der Basis von Totenscheinen mit ICD-Kode 410-414
Definition MI	Definition laut MONICA-Studie: Symptome, die anhand der Kriterien der WHO beschrieben sind; anormale Plasmaspiegel von Herzenzymen sowie Kriterien des diagnostischen EKG (Quelle angeben)
RF-Definition	Oben genannte RF nicht näher definiert
Sonstige Bemerkungen	Durchführung von Metaanalysen von Studien, die vor Januar 2003 veröffentlicht worden sind (eingeschlossen sind hierin die tatsächliche Gesamtpopulation (d. h. die Kohorten, die nicht auf der Basis einer bereits bestehenden Erkrankung ausgewählt worden sind) mit einem Follow-up von mehr als einem Jahr) unter Zuhilfenahme der Methoden einer systematischen Literaturrecherche. Als Endpunkte wurden hier der nichttödliche MI und Tod durch KHK gewählt.

BMI = Body Mass Index. EKG = Elektrokardiogramm. Hs-CRP = Hochsensitives C-reaktives Protein. ICD = International classification of diseases. KG = Kristin Grabein (Bewerterin). KHK = Koronare Herzkrankheit. MACE = Schweres unerwünschtes kardiales Ereignis. MI = Myokardinfarkt. PSI = Petra Schnell-Inderst (Bewerterin). RF = Risikofaktor. RS = Ruth Schwarzer (Bewerterin). WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Autor und Quelle	Folsom 2006; Arch Int Med 166:1368-1373
Bewerterin	RS, KG
Allgemein	
Studienbezeichnung	The Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)
Ort Rekrutierung	4 US-amerikanische Gemeinden, (The ARIC Investigators 1989)
Zeitraum Rekrutierung	1987-1989
Fragestellung	Untersuchung, ob CRP oder andere neue Risikofaktoren oder -marker über die traditionellen Faktoren hinaus zusätzlich zur Prädiktion von KHK in der ARIC-Studie beitragen können
Studiendesign	
Studientyp	Eingebettete Fallkontrollstudien von Subsets zu 4 Zeitpunkten
Kohortenstudie	
Ein-/Ausschlusskriterien	45-74-jährige Weiße und Afroamerikaner ohne prävalente KHK, Schlaganfall, TIA
Stichprobenerhebung	Zufallsstichprobe für Forsyth County; die nordwestlichen Stadtteile von Minneapolis; Washington County; für die Stadt Jackson wurde lediglich die schwarze Bevölkerung eingeschlossen, multizentrische Rekrutierung
Eligible Teilnehmeranzahl	279.043 (The ARIC Investigators 1989)
Eingeschlossene Teilnehmeranzahl	15.792
Ausgewertete Teilnehmeranzahl	Nicht berichtet
Dauer Follow-up	3 Jahre; insgesamt unterschiedlich, da Subgruppenbildung, bis 1998 (The ARIC Investigators 1998) (s. sonstige Bemerkungen)
Fall-Kontrollstudie	
Ein-/Ausschlusskriterien Fälle	Inzidente KHK (Myokardinfarkt, tödliche KHK, koronare Revaskularisation)
Fälle Anzahl	666 (für CRP-Modell)
Fälle Follow-up-Dauer	CRP-Modell: 7,3 Jahre
Auswahl Kontrollen	Randomisierte stratifizierte Auswahl aus Gesamtkohorte (stratifiziert nach Alter, Geschlecht, Intima-Media-Dicke der Carotis) jeweils zum Zeitpunkt der Bildung der insgesamt 4 Fall-Kohortenstudien
Kontrollen Anzahl	845
Kontrollen Follow-up-Dauer	CRP-Modell: 7,3 Jahre
Technologie	
hs-CRP-Assay	Immunoturbidimetrischer CRP-Latex Assay (Ballantyne 2004)
Hersteller	Denka Seiken unter Nutzung eines Hitachi 911 Analysators (Ballantyne 2004)
Standard	Nicht berichtet, laut Danesh 2004: WHO 85/506
Lagerungstemperatur	-70°C
Schwellenwerte	Als kontinuierliche Variable verwendet
Vergleichstechnologie	
In Analyse einbezogene RF	Trad.: Alter, Raucherstatus, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Medikation mit antihypertensiven Medikamenten, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Diabetes
Risikobestimmung	Traditionelle RF als Einzelfaktoren in Regressionsmodell

Fortsetzung

Zielgrößen	Inzidente KHK (MI, tödliche KHK, koronare Revaskularisation)
Zielgrößendefinition	Erhoben gemäß Leitlinien der NCEP und National High Blood Pressure Education Program und der American Heart Association Council on Epidemiology (im Detail im Appendix von The ARIC Investigators anhand verschiedener der Kombination von EKG-Befunden, dem Vorliegen von Brustschmerzen und Enzymbestimmungen)
Definition MACE	Nicht berichtet
Definition eines eindeutigen kardialen Todes	Kein Tod durch MI und keine bekannte nonatherosklerotisch plausible Todesursache und Brustschmerzen innerhalb von 72 Stunden oder frühere KHK. Definiert weiterhin anhand der Kriterien für Klassifikation eines kardialen Herztodes auf der Basis von folgenden Kombinationen: Brustschmerzen Entwicklung einer KHK (MI oder Angina pectoris) Kein Zeichen eines anderen plausiblen Todesgrundes ICD-9 zugrunde gelegt der Kodierung von Tod nach 410-414, 427.5, 429.2, 799 (White 1996)
Definition eines eindeutigen Todes durch MI	Keine bekannte nonatherosklerotisch plausible Todesursache und dem Tod vorausgehend ein Krankenhausaufenthalt aufgrund eines diagnostizierten MI (White 1996)
Definition eines möglichen kardialen Todes	Kein eindeutig nachgewiesener Tod durch MI oder KHK und keine bekannte nonatherosklerotisch plausible Todesursache und UCOD nach dem ACME (ICD-9-Code 410-414, 427.5, 429.2, 799) (White 1996). Keine bekannten nonatherosklerotischen oder nicht-kardialen Prozesse oder Ereignisse, die vermutlich letal sein könnten. Das Vorhandensein von mind. einem der folgenden Punkte: Brustschmerzen innerhalb der letzten 72 Stunden vor dem Tod bzw. eine Vorgeschichte jemals eine chronische ischämische Herzkrankheit wie einen eindeutigen oder möglichen MI, koronare Insuffizienz, Angina pectoris in Abwesenheit einer valvulären Erkrankung oder einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie (The ARIC Investigators 1989)
Definition eines Nicht-KHK-Todes (unklassifizierbar)	Keine bekannte nonatherosklerotisch plausible Todesursache und unzureichende Informationen für die Klassifikation (White 1996).
Definition nichttödlicher MI	Hospitalisierter MI, erhoben durch Krankenhausakten: Auftreten von diagnostisch relevanten EKG-Ableitungen Diagnostisch relevante EKG-Ableitungen und abnormale Enzyme Herzschmerzen und abnormale Enzyme und: Auftreten von ST-T-Ableitungen oder Equivokale Ableitungen Wenn diese Kriterien nicht erfüllt sind, dann handelt es sich um einen wahrscheinlichen, einen Verdacht auf, oder keinen MI (The ARIC Investigators) Nicht-hospitalisierter MI (in der ARIC-Basisstudie basierend auf einem Vergleich sukzessiver EKG), durch Befragungen von Ärzten und Familienangehörigen, Eingangsuntersuchung, Verifizierung evtl. stationärer Untersuchung, 3-Jahresuntersuchung, jährliche Telefonbefragung (The ARIC Investigators 1989)
Definition Revaskularisation	Nicht berichtet

Fortsetzung

RF-Definition	Bluthochdruck nach ICD-9-Code 401-402: Ja/nein: systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg, diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg, oder Einnahme von antihypertensiver Medikation in den vergangenen 2 Wochen (Ballantyne 2004) Systolischer Blutdruck: kontinuierlich Gesamtcholesterin (< 200, $200-280$, ≥ 280 mg/dL) HDL-Cholesterin (< 35, $35-49$, $50-60$, ≥ 60 mg/dL) Ballantyne 2004: Raucherstatus (gegenwärtig Zigaretten rauchend oder Nichtraucher), von Interviewer erhoben durch standardisierten, validierten Fragebogen Ballantyne 2004: Diabetes mellitus (Ja/Nein), Nüchternblutglukose ≥ 126 mg/dL, nichtnüchtern erhobener Blutglukosewert ≥ 200 mg/dL, ärztliche Diagnose gemäß ICD-9-Code 250, oder Einnahme von antidiabetischer Medikation in den letzten 2 Wochen
Sonstige Bemerkungen	Bildung von 4 Subgruppen zu 4 unterschiedlichen Zeiten des Follow-up für je eine Fall-Kohortenstudie; bezüglich. Follow-up keine Angaben zu Unterscheidung zw. Fällen und Kontrollen Gruppe 1: 1. Untersuchung mit Follow-up bis 31.12.1991 (Median Follow-up: 3.2 Jahre; AUC nach 3 Jahren) Gruppe 2: 1. Untersuchung mit Follow-up bis 31.12.1993 (Median Follow-up: 5.2 Jahre) Gruppe 3: 2. Untersuchung mit Follow-up bis 31.12. (Median Follow-up: 4.6 Jahre) Gruppe 4: 2. Untersuchung mit Follow-up bis 31.12.1998 (Median Follow-up: 7.3 Jahre) (für CRP-Modell)

ACME = Automated classification of medical entities (automatische Klassifikation medizinischer Entitäten). AUC = Area under the curve. CRP = C-reaktives Protein. EKG = Elektrokardiogramm. HDL = High density lipoprotein. ICD = International classification of diseases. KG = Kristin Grabein (Bewerterin). KHK = Koronare Herzkrankheit. LDL = Low density lipoprotein. MACE = Schweres unerwünschtes kardiales Ereignis. MI = Myokardinfarkt. NCEP = National Cholesterol Education Program. RF = Risikofaktor. RS = Ruth Schwarzer (Bewerterin). UCOD = Underlying cause of death (zugrunde liegende Todesursache). WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Autor und Quelle	Koenig 2004 ; Circulation 109:1349-1353
Bewerterin	KG, RS, PSI
Allgemein	
Studienbezeichnung	MONICA/KORA Augsburg Cohort Study
Ort Rekrutierung	Raum Augsburg (Stadt und 2 Nachbarbezirke)
Zeitraum Rekrutierung	1984-85 (S1), 1989-1990 (S2), 1994-1995 (S3)
Fragestellung	Welches Potential hat die Messung des CRP zur Modifizierung der Risikoprädiktion basierend auf dem FRS in einer großen Population weißer Männer mittleren Alters ohne kardiovaskuläres Ereignis?
Studiendesign	
Studientyp	3 Querschnittsstudien zu unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten mit gemeinsamer Follow-up-Untersuchung
Querschnittsstudien	
Ein-/Ausschlusskriterien	Weißer Männer und Frauen dt. Nationalität zwischen 25-74 Jahren ohne prävalente MI in 3 Fall-Kontrollstudien: 1984-1985 (S1), 1989-1990 (S2), 1994-1995 (S3)
Stichprobenerhebung	Zufallsstichprobe
Eligible Teilnehmeranzahl	Ca. 17.439 (errechnet aus Response-Rate von 77 %)
Eingeschlossene Teilnehmeranzahl	13.428 (Männer und Frauen)
Ausgewertete Teilnehmer	Nicht relevant
Dauer Follow-up	Unterschiedlich, zwischen 3 und 14 Jahren
Hier analysierte Subpopulation	
Ein-/Ausschlusskriterien Fälle	Weißer Männer dt. Nationalität zwischen 45-74 Jahren (Response: 80 %) ohne prävalente MI
Eingeschlossene Teilnehmeranzahl	3.667 (990 aus S1, 27 %), (1.324 aus S2, 36 %), (1.353 aus S3, 37 %); Response: 80 %
Ausgewertete Teilnehmeranzahl	3.435
Follow-up-Dauer	6,6 Jahre im Durchschnitt
Technologie	
hs-CRP-Assay	hs-immunoradiometrisches Assay
Hersteller	Abbott Laboratories (Hutchinson 2002)
Standard	Nicht berichtet, laut Hutchinson 2002: WHO International Reference Standard for CRP Immunoassay, 85/506
Lagerungstemperatur	-70°C
Schwellenwerte	< 1,0; 1,0-3,0, > 3,0 mg/L
Vergleichstechnologie	
In Analyse einbezogene Risikofaktoren	Alter, BMI, Raucherstatus (ja/nein), Bluthochdruck (Schwellenwert: 140/90 mmHg), Alkohol (0; 0,1-39,9 vs. $\geq$ 40 g/d), körperliche Aktivität (inaktiv vs. aktiv, d. h. $\geq$ 1 h pro Untersuchungseinheit (Im Text: Season), Diabetes (ja/nein), Bildung (Anzahl Ausbildungs- und Schuljahre) Querschnittsstudiengruppe (S1, S2, S3)
Risikobestimmung	FRS nach der Gleichung von Wilson 1998 Risikostratifizierung nach FRS (3- und 5-stufig 3 Kategorien: < 6 %, 6-19 %; $\geq$ 20 %; 5 Kategorien: < 6 %, 6-10 %, 11-14 %, 15-19 %, $\geq$ 20 % in 10 Jahren) und als kontinuierliche Variablen
Zielgrößen	Kombinierte Ereignisse aus inzidentem tödlichem und nichttödlichem akutem MI und plötzlichem Herztod

Fortsetzung

Zielgrößendefinition	
Definition MACE	
Definition kardialer Tod (inklusive tödlicher MI)	Keine Definition angegeben, validiert durch Autopsiebericht, Todesbescheinigungen, Krankenakte, Bericht des letzten behandelnden Arztes
Definition MI	Kardiale Enzyme, typische EKG-Veränderungen in Anlehnung an MONICA-Manual (WHO MONICA Project Principal Investigators 1988) Nachweisbare EKG-Veränderungen oder Symptome typisch oder atypisch, oder inadäquat beschrieben zusammen mit glaubhaften EKG-Veränderungen und anormalen Enzymen oder Symptome von typischen und anormalen Enzymen mit ischämischen oder nicht ableitbaren EKG oder EKG nicht verfügbar oder tödlicher Ausgang, Frage nach plötzlich oder nicht, mit bloßem Auge erkennbarem MI und/oder mit koronarem Verschluss in jüngster Vergangenheit nachgewiesen durch Autopsie (Löwel 1991)
Risikofaktorendefinition	
	Raucherstatus (hier ja/nein, d. h. ja: gegenwärtig Raucher, nein: noch niemals geraucht), erhoben mit Fragebogen über gegenwärtigen und früheren Raucherstatus und Anzahl der Zigaretten pro Tag (Keil 1998) Bluthochdruck (Schwellenwert: 140/90 mmHg), erhoben mit Hawksley Random Zero Sphygmomanometer (Blutdruckmessgerät) mit standardisierten Methoden (Keil 1998) Alkohol (0; 0,1-39,9 vs. ≥ 40 g/d) körperliche Aktivität (inaktiv vs. aktiv, d. h. ≥ 1 h pro Untersuchungseinheit (im Text: Season), Diabetes (ja/nein), selbst berichtet (Keil 1998) Blutdruck: Bewusstsein über Bluthochdruck, antihypertensive Medikamenteneinnahme und/oder Werte über 160 mmHg systolisch oder oder 95 mmHg diastolisch (Keil 1998) Körpergröße (ohne Schuhe) (Keil 1998) Gewicht (ohne Schuhe und schwere Kleidung) (Keil 1998)
Sonstige Bemerkungen	

BMI = Body Mass Index. CRP = C-reaktives Protein. EKG = Elektrokardiogramm. FRS = Framingham-Risikoscore. H = Stunde.
Hs = Hochsensitiv. KG = Kristin Grabein (Bewerterin). MACE = Schweres unerwünschtes kardiales Ereignis. MI = Myokardinfarkt. PSI = Petra Schnell-Inderst (Bewerterin). RS = Ruth Schwarzer (Bewerterin). WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Autor und Quelle	St-Pierre 2005, Atherosclerosis 182: 315-321
Bewerterin	KG, RS
Allgemein	
Studienbezeichnung	Québec Cardiovascular Study
Ort Rekrutierung	7 Städte rund um die Stadt Québec (Lamarche 1995)
Zeitraum Rekrutierung	1973, Reevaluation 1975, 1980 und 1985
Fragestellung	Sind CRP, Fibrinogen und Interleukin-6 voneinander unabhängige Risikofaktoren für eine ischämische Herzerkrankung?
Studiendesign	
Studientyp	Prospektive Kohortenstudie
Kohortenstudie	
Ein-/Ausschlusskriterien	Einschluss: kanadische Männer 35-64 Jahre, vollständiges metabolisches Profil inkl. Entzündungsparameter vorhanden, Ausschluss von Patienten mit früherer ischämischer Herzerkrankung
Stichprobenerhebung	Follow-up-Kohorte einer Zufallsstichprobe (55,1 % der ursprünglich Teilnehmenden), multizentrische Rekrutierung
Eligible Teilnehmeranzahl	2.185 (55,1 % der Teilnehmer von 1974)
Eingeschlossene Teilnehmeranzahl	2.177
Ausgewertete Teilnehmeranzahl	1.982
Dauer Follow-up	13 Jahre
Fall-Kontrollstudie	Nicht relevant
Ein-/Ausschlusskriterien Fälle	
Fälle Anzahl	
Fälle Follow-up-Dauer	
Auswahl Kontrollen	
Kontrollen Anzahl	
Kontrollen Follow-up-Dauer	
Technologie	
hs-CRP-Assay	Latex-angereicherter turbidimetrischer Immunoassay (LEIA)
Hersteller	Behring Diagnostics, Westwood, Massachussetts
Standard	Nicht berichtet, laut Danesh 2004: WHO 85/506
Lagerungstemperatur	-80°C
Schwellenwerte	Quartile oder 1,0 mg/l bzw. 3,0 mg/l
Vergleichstechnologie	
In Analyse einbezogene Risikofaktoren	Alter, BMI, systolischer Blutdruck, Typ 2 Diabetes, Raucherstatus (mehr als 20 Zigaretten/Tag vs. andere), Einnahme von Medikamenten zu Studienbeginn (Ja/nein), Triglyzeride, LDL- und HDL-Cholesterin
Risikobestimmung	Interleukin-6 (Quartile), Fibrinogen (Quartile)
Nähere Angaben	Interleukin-6 Plasmaspiegel mit kommerziell erhältlichem Quantikine HS Immunoassay ELISA kit (R & D Systems Inc., Minneapolis, Minnesota) und Kalibratoren (Diluent HD6F) Fibrinogenkonzentrationen durch Thrombingerinnungsfaktorzeit-Assay
Zielgrößen	Auftreten eines ersten KHK-Ereignisses, Ereignisse: kardialer Tod und nichttödlicher MI

Fortsetzung

Zielgrößendefinition	
Definition MACE	./.
Definition MI	Basierend auf einem Ableitungs-EKG in Andeutung einer myokardialen Nekrose (Minnesota Code 1-1) oder Vorliegen von ≥ 2 Kriterien folgender Art: Veränderungen im EKG korrespondierend zu einer myokardialen Ischämie (Minnesota Code 1-2-1 bis 1-2-5 und 1-2-7) oder Änderungen in der Erregungsrückbildung (Code 9-2 und 5-1 oder 5-2); anormale Enzyme definiert über einen Wert der Gesamtkreatinphosphokinase mindestens 2-mal über dem oberen Limit eines normalen Laborwerts und typische retrosternale Brustschmerzen, die über 20 Minuten andauern und keine Erleichterung durch Ruhe oder Nitroglycerin oder durch beides erfahren. Verblindete (bez. Risikostatus oder anderer klinischer Daten) Auswertung aller EKG durch denselben Kardiologen (Lamarche 1995)
Definition kardialer Tod	Kardialer Tod bestätigt als plötzlich, wenn er innerhalb einer Stunde nach dem Auftreten von Symptomen oder wenn er angekündigt oder ohne einen anderen ersichtlichen Grund, der den Tod erklären könnte, auftrat (Lamarche 1995) Ein MI wurde als tödlich bezeichnet, wenn die Kriterien für einen MI erfüllt waren und der Tod innerhalb von 4 Wochen seit Auftreten des MI eintrat oder wenn der akute MI durch eine Autopsie bestätigt werden konnte (Lamarche 1995). Tod durch KHK, anders als ein fataler MI und plötzlicher Tod wurde als nicht-plötzlicher Tod definiert (Lamarche 1995).
Risikofaktoren Definition	Teilweise nicht berichtet, hier teilweise ergänzt mit den im Artikel verwendeten Referenzen Typ 2 Diabetes: selbst berichtet, durch 2 x postalisch versandten Fragebogen, verblindet validiert durch Kardiologen über Überprüfung der Krankenhausakten Einnahme von hypolipidämischen Medikamenten (zumeist Clofibrate und Cholestyramine): (Ja/nein) Raucher: hier zusammengefasst zu mehr als 20 Zigaretten/Tag vs. andere), ursprünglich laut Dagenais 1990: niemals geraucht, Ex-Raucher (mind. 1 Jahr vor Screening aufgehört), nur Zigarren- oder Pfeifenraucher, Raucher zw. 1-20 Zigaretten/Tag, Raucher mit über 20 Zigaretten/Tag systolischer Blutdruck: < 125, 125-132, 133-140, 141-152, > 152 mmHg Triglyzeride: 12-Stunden-Blutproben (nüchtern) zu Studienbeginn zur umgehenden Analyse aller Lipid- und Apolipoprotein-Messungen LDL- und HDL-Cholesterin; nur Serumcholesterol bei Dagenais 1990 spezifiziert: < 4,14, 4,14-4,67, 4,68-5,13, 5,14-5,68, > 5,68 mmol/L
Sonstige Bemerkungen	

BMI = Body Mass Index. CRP = C-reaktives Protein. EKG = Elektrokardiogramm. HDL = High density lipoprotein. Hs = Hochsensitiv. KG = Kristin Grabein (Bewerterin). KHK = Koronare Herzkrankheit. LDL = Low density lipoprotein. MACE = Schweres unerwünschtes kardiales Ereignis. MI = Myokardinfarkt. RS = Ruth Schwarzer (Bewerterin). WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Autor und Quelle	Van der Meer 2003, Ann Intern Med. 163: 1323-1328
Bewerterin	KG, RS
Allgemein	
Studienbezeichnung	Rotterdam-Studie
Ort Rekrutierung	Ommoord (Vorort von Rotterdam)
Zeitraum Rekrutierung	1990-1993
Fragestellung	Welche zusätzliche Prädiktionskraft hat die Messung des CRP-Spiegels im Vergleich zu traditionellen Risikomarkern für das Risiko, an einem MI zu erkranken?
Studiendesign	
Studientyp	In populationsbasierte Kohortenstudie eingebettete Fall-Kontrollstudie
Kohortenstudie	
Ein-/Ausschlusskriterien	Männer und Frauen ab 55 Jahren
Stichprobenerhebung	Totalerhebung in einem Stadtviertel
Eligible Teilnehmeranzahl	10.235 (berechnet aus Response-Rate), laut Hofman 1991 11.854
eingeschlossene Teilnehmer Anzahl	7.983 (Response-Rate: 78 %)
Ausgewertete Teilnehmeranzahl	Nicht berichtet
Dauer Follow-up	Nicht berichtet
Fall-Kontrollstudie	
Ein-/Ausschlusskriterien Fälle	Eingeschlossen wurden Fälle ohne MI in der Anamnese zur Basiserhebung, die einen ersten MI innerhalb des Follow-up erlitten, sowie Kontrollen, die bis zum Studienende ohne MI blieben und nicht verstarben
Fälle Anzahl	157 (mit unvollständigen Daten: 203)
Fälle Follow-up-Dauer	5-8 Jahre (errechnet)
Auswahl Kontrollen	Pro Fall Auswahl von 3 Kontrollen ohne MI in der Vorgeschichte und lebend bis zum Ende des Follow-up
Kontrollen Anzahl	Vollständige Daten für n = 500
Kontrollen Follow-up-Dauer	Siehe oben
Technologie	
hs-CRP-Assay	(1) In-house Enzym Immuno Assay bzw. (2) nephelometrische Methode
Hersteller	(1) Dako, Glostrup, Dänemark (2) Dade-Behring, Marburg, Deutschland
Standard	Nicht berichtet
Lagerungstemperatur	-80°C
Schwellenwerte	Quartilsbildung für CRP (< 0,82 mg/L, 0,82-1,68 mg/L, 1,68-3,02 mg/L, > 3,02 mg/L)
Vergleichstechnologie	
In Analyse einbezogene Risikofaktoren	Modell 1: Alter, Alter quadriert, Geschlecht Modell 2: Alter, Alter quadriert, Geschlecht, Raucherstatus und BMI Modell 3: Alter, Alter quadriert, Geschlecht, Raucherstatus, BMI, Hypertonie, Diabetes, familiäre Vorgeschichte eines MI, Gesamtcholesterin, HDL-C
Risikobestimmung	2 Risikofunktionen (1) Modell 1 (RF in Routinediagnostik): Alter, Geschlecht, Raucherstatus, BMI, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, familiäre Vorgeschichte bez. MI vor dem 65. Lj., Gesamtcholesterin, HDL-C (2) Framingham-Risikoscore: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, Gesamtcholesterin, HDL-C, links-ventrikuläre Hypertrophie in EKG

Fortsetzung

Zielgrößen	MI
Zielgrößendefinition	Keine Angabe, ob tödlich bzw. nichttödlich
Definition MACE	Nicht berichtet
Definition kardialer Tod	Nicht berichtet
Definition MI	Keine Definition, Auftreten gemeldet durch Allgemeinärzte im Distrikt, Verifizierung anhand von Patientenakten, Arztbriefe, Entlassungsberichte (falls Krankenhausaufenthalt) Einheitliche Codierung gemäß ICD-10
RF-Definition	Familiäre Vorbelastung: MI bei Eltern, Kindern, Geschwistern vor dem 65. Lj. Bluthochdruck: systolisch: > 160 mmHg und/oder diastolisch $\geq$ 100 mmHg und/oder die Einnahme von antihypertensiver Medikamente Diabetes mellitus: Verabreichung von Blutglukose senkender Medikation und/oder Serum Glukosewerten (nicht nüchtern) von $\geq$ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) Gesamtcholesterin: ähnlich wie oben (Schwellenwert*: > 282 mg/dl bzw. > 7,3 mmol/L) HDL-C: Schwellenwert*: < 42 mg/dl bzw. < 1,1 mmol/L Raucherstatus: aktuell rauchend ja/nein BMI: Gewicht in kg geteilt durch die quadrierte Körpergröße in cm (Schwellenwert*: 28.4)
Sonstige Bemerkungen	*Schwellenwerte bei Risikofaktorendefinition für log. Regression angegeben

BMI = Body Mass Index. CRP = C-reaktives Protein. EKG = Elektrokardiogramm. HDL-C = High density-Cholesterin. ICD = International classification of diseases. KG = Kristin Grabein (Bewerterin). Lj. = Lebensjahr. MACE = Schweres unerwünschtes kardiales Ereignis. MI = Myokardinfarkt. RF = Risikofaktor. RS = Ruth Schwarzer (Bewerterin).

Autor und Quelle	Wilson 2005, Arch Intern Med. 165:2473-2478
Bewerterin	RS, PSI
Allgemein	
Studienbezeichnung	Framingham Heart Study (Framingham Cohort und second generation Framingham Offspring Study)
Ort Rekrutierung	Framingham, Massachusetts
Zeitraum Rekrutierung	Nicht berichtet; genannter Referenzzeitraum/-punkt der seit 1948 bzw. 1971 laufenden Kohortenstudien: Original Framingham Cohort Study: 1980, (Rost 2001: im 16. Untersuchungszyklus) Offspring Study: 1991-1995 im 5. Untersuchungszyklus)
Fragestellung	Welchen Wert im Sinn zusätzlicher prognostischer Information im Vergleich zu traditioneller Risikobestimmung hat die Bestimmung von CRP in einem Gemeindesetting, um zukünftige schwere kardiovaskuläre Erkrankungen und schwere KHK vorherzusagen?
Studiendesign	
Studientyp	Prospektive Kohortenstudie
Kohortenstudie	
Ein-/Ausschlusskriterien	Einschluss: Männer und Frauen (1948: 30-62 Jahre) aus der Original-Framingham-Kohorte, (Ergänzung aus Cupples 1988: die mindestens 30 Tage nach Einschluss überleben) und der Offspring-Kohorte mit Nachkommen und deren Lebenspartnern frei von kardiovaskulären Erkrankungen zum Einschlusszeitpunkt Ausschluss nicht berichtet; in Cupples 1988: Original-Framingham-Kohorte: Prävalenz eines kardiovaskulären Ereignisses
Stichprobenerhebung	Totalerhebung
Eligible Teilnehmeranzahl	Original-Framingham-Kohorte: nicht berichtet; aus Kannel 1979: aus der Bevölkerung von 10.000 Personen im Ort 6.507 untersucht Offspring-Kohorte: nicht berichtet laut Kannel 1979: 6.338
Eingeschlossene Teilnehmeranzahl	Original-Framingham-Kohorte: nicht berichtet; laut Kannel 1979: 4.494 (69 % von 6.507; 2.336 Männer und 2.873 Frauen zu Studienbeginn 1948) plus 715 Freiwillige = 5.209 Offspring-Kohorte: nicht berichtet 3.798 Teilnehmer des Untersuchungszyklusses 5 (1991-1995), davon 3.696 (97 %) mit CRP-Testung (Wang 2002)
Ausgewertete Teilnehmeranzahl	4.446 (2.497 Frauen, 1.949 Männer), davon aus der Original-Framingham-Kohorte: 1.136 (433 Männer, 703 Frauen) Offspring-Kohorte: 3.310 (1.516 Männer, 1.794 Frauen)
Dauer Follow-up	8 Jahre, z. T. extrapoliert auf 10 Jahre
Fall-Kontrollstudie	Nicht relevant
Ein-/Ausschlusskriterien Fälle	
Fälle Anzahl	
Fälle Follow-up-Dauer	
Auswahl Kontrollen	
Kontrollen Anzahl	
Kontrollen Follow-up-Dauer	

Fortsetzung

Technologie	
hs-CRP-Assay	Enzym Immunoassay
Hersteller	Hemagen Diagnostics Inc., Columbia, Maryland, später: Dade Behring Inc (Deerfield, Ill)
Standard	Nicht berichtet
Lagerungstemperatur	-20°C
Schwellenwerte	Terzile (< 1,0 mg/L; 1,0-3,0 mg/L; > 3,0mg/L)
Vergleichstechnologie	Trad. Risikofaktoren gemäß FRS
In Analyse einbezogene Risikofaktoren	Modellvariante 1: Alter, Geschlecht (Modell allein mit CRP wurde nicht gerechnet) Modellvariante 2: Alter, Geschlecht: systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin/HDL-Ratio, Diabetes mellitus, Raucherstatus (Zigaretten), Bluthochdruckbehandlung
Risikobestimmung	Gesamtcholesterin/HDL-Ratio traditionelle Risikofaktoren 10-Jahres-Risiko für vaskuläre Ereignisse (3-stufiges KHK-Risiko: > 10 %, 10-19,99 %, ≥ 20 %) gemäß der o. a. trad. Risikofaktoren pro CRP-Terzil
Zielgrößen	1) schwere kardiale Ereignisse 2) schwere kardiovaskuläre Ereignisse 3) alle kardiovaskulären Ereignisse Alle Ereignisse durch ein spezielles, mit 3 Ärzten besetztes Zielgrößenkomitee begutachtet.
Zielgrößendefinition	
1) Definition schwere kardiale Ereignisse	MI oder Tod durch KHK
Definition MI	Nicht berichtet; laut Cupples 1988: Alter, früherer/akuter oder vorübergehender MI, ärztlicherseits festgestellt oder nicht. Im Detail: Akuter oder kürzlicher MI: serielle EKG-Veränderungen wie ST-Streckenhebungen assoziiert mit terminaler Inversion der T-Wellen und dem Verlust des initialen QRS-Potentials (= Entwicklung pathologischer Q-Wellen von ≥ 0,04 Sekunden), gefolgt von seriellen Veränderungen zurück zum Normalzustand. Älterer MI: stabiles Muster inkl. pathologischer Q-Welle von ≥ 0,04 Sekunden oder Verlust des initialen QRS-Potentials (R-Welle) bei Personen, bei denen dies nicht erwartet wurde Vorübergehender MI (mit und ohne Symptome): Veränderungen einer früheren EKG-Spur, die die Entwicklung eines Verlustes des R-Wellen-Potentials oder ein pathologisches Auftreten von Q-Wellen, anderweitig nicht erklärbar anzeigt; schwerwiegender wenn mit T-Wellen assoziiert (siehe Anmerkungen) Nicht festgestellter MI: symptomloser Verlauf, Diagnose erst im Nachhinein nach wiederholten Untersuchungen
KHK	Nicht berichtet; laut Cupples 1988: MI, koronare Insuffizienz, Angina pectoris, nicht-plötzlicher/plötzlicher Tod durch KHK
Definition Tod durch KHK	Nicht berichtet; laut Cupples 1988: plötzlich oder nicht-plötzlich Plötzlich: Todesschein und zusätzliche Informationen aus Krankenhausakten, von Ärzten, Pathologen, Leichenbeschauern, Familie; Überprüfung aller Informationen von Ärztepanel Nicht plötzlich: wenn a) terminale Episode > 1 Stunde, b) vorhandene Informationen als wahrscheinliche Todesursache KHK vermuten lässt und kein anderer Grund beschrieben ist; Review-Panel entscheidet anhand früherer Informationen und Informationen über finale Krankheit
2) Definition schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Schwere KHK, Schlaganfall oder Tod durch Schlaganfall

Fortsetzung

Zielgrößendefinition	
Definition Schlaganfall	Nicht berichtet; laut Cupples: plötzlicher Beginn eines lokalisierbaren neurologischen Defizits (= Hemiparese, Aphasie, homonyme Hemianopie) Formen: a) intraparenchymatöse Hemorrhagie: erforderlich: fokales Defizit assoziiert mit Bewusstseinsveränderungen, oft mit Kopfschmerzen konfirmatorisch: Bereich von gesteigerter Verschattung im CT übereinstimmend mit Blut oder dem Vorhandensein von blutiger spinaler Flüssigkeit b) subarachnoidale Hemorrhagie: minimale Diagnosekriterien: Zeichen von meningealer Irritation assoziiert mit blutiger spinaler Flüssigkeit unter gesteigertem Druck mit/ohne anderen lokalisierbaren neurologischen Defiziten c) Gehirnerkrankung: kardiale Ursache: atriale Fibrillation, rheumatische Herzerkrankung mit mitraler Stenose, kürzlichem MI oder Herzklappenersatz mit/ohne Auftreten von verschiedenen vaskulären territorialen Infarkten oder systemischer Embolie in Extremitäten oder inneren Organen Überprüfung durch Krankenhausakten, klinische Protokolle, Autopsieberichte durch Neurologen und Ärztekonsil der Studie
Definition Tod durch Schlaganfall	Nicht berichtet; laut Cupples 1988: Verweis auf „Definition Schlaganfall“
3) Definition alle kardiovaskulären Ereignisse	Schwere kardiovaskuläre Erkrankung, AP, koronare Insuffizienz, Claudicatio intermittens oder kongestive Herzinsuffizienz
Definition AP	Nicht berichtet; laut Cupples 1988: kurzes wiederkehrendes Unbehagen in der Brust von bis zu 15 Minuten Dauer, ausgelöst durch körperliche oder emotionale Belastung, abgeschwächt durch Ruhe oder Nitroglyzerin; Überprüfung durch 2 Ärzte, die nach Patientenbefragung übereinstimmen. Diagnose basiert auf subjektiven Manifestationen ohne Einbezug von abnormen EKG-Spuren. Wenn keine anderen KHK-Manifestationen in gleicher/vorhergehender Untersuchung, wird dies als komplikationslose AP bezeichnet
Definition koronare Insuffizienz	Nicht berichtet
Definition Claudicatio intermittens	Nicht berichtet; laut Cupples 1988: Minimum Kriterien der komplett subjektiven Diagnose: Krampfartige Missbefindlichkeit in der Wade provoziert durch Gehen, nicht zu Beginn der Strecke, Schmerzbeginn früher bei schnellerem Gehen oder aufwärts und Rückbildung innerhalb weniger Minuten nach Ruhe Erhoben durch strukturierte Interviews durch Ärzte, verifiziert durch 2. Meinung

Fortsetzung

Zielgrößendefinition	
Definition kongestive Herzinsuffizienz	Nicht berichtet; laut Cupples 1988: Diagnose definitiv bei Vorliegen von mindestens 2 schweren oder 1 schweren und 1 leichteren Kriterium: Schwere Kriterien: a) Paroxysmale nächtliche Dyspnoe b) Erweiterte Halsvenen c) Rasselgeräusche d) Zunehmende Herzgröße (Röntgen) e) Akute pulmonale Ödeme festgehalten in Krankenhausakten f) Ventrikulärer S₃-Galopp g) Zunehmender Venendruck (> 16 cm H₂O des rechten Vorhofes) h) Kreislaufzeit > 24 Sekunden Arm bis Zunge i) Hepatojugulärer Reflux j) Pulmonale Ödeme, viszerale Verstopfung, Kardiomegalie bei Autopsie leichtere Kriterien: a) Bilaterale Knöchelödeme b) Nächtlicher Husten c) Dyspnoe bei normaler Anstrengung d) Hepatomegalie e) Pleuraerguss f) Abnahme der Vitalkapazität von 1/3 des Maximums g) Tachykardie von ≥ 120 Schläge/ Minute
Risikofaktoren Definition	Alter: in 10 Jahres-Kategorien Syst. Blutdruck: Effekteinheit: 10 mmHg (nach JNC-V-Kategorien) Gesamtcholesterin/HDL-C-Ratio: 1 Einheit (NCEP ATP II-Kategorien) Diabetes: Ja/nein (bei Eingangsuntersuchung und 2 klinischen Untersuchungen erhoben: Behandlung mit Insulin oder oralen hypoglykämischen Substanzen, oder: Blutglukosebestimmung, Nüchternblutglukosewerte (diabetisch, wenn mind. 126 mg/dl bzw. $\geq 6,99$ mmol/L)) Raucherstatus gegenwärtig: ja/nein (bei Eingangsuntersuchung Erhebung des Zigarettenkonsums innerhalb der letzten 12 Monate, der dann zur Beurteilung der Gegenwart herangezogen wird) Bluthochdruckbehandlung: ja/nein (unter Berücksichtigung von Bluthochdruckmedikation)
Sonstige Bemerkungen	Zu Definition MI: Ab 1956: Anstieg von SGOT auf mindestens 60 Einheiten bei anhaltenden ischämischen Brustschmerzen in der Vorgeschichte Ab 1962: plus pathologischer Anstieg von LDH > 500 Einheiten Später: SGOT ≥ 50 und LDH ≥ 200 Einheiten

AP = Angina pectoris. CRP = C-reaktives Protein. EKG = Elektrokardiogramm. FRS = Framingham Risikoscore. H₂O = Wasser. HDL = High density lipoprotein. JNC-V = Fifth Joint National Committee on Hypertension. KHK = Koronare Herzkrankheit. LDH = Laktose Dehydrogenase. MI = Myokardinfarkt. NCEP ATP II: National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel II. SGOT = Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase.

8.4.2 Effektivitätsstudien

Blake, Ridker, Kuntz: "Projected Life-Expectancy Gains With Statin Therapy for Individuals With Elevated C-Reactive Protein Levels" Journal of the American College of Cardiology 2002; 40: 49-55.

1 Fragestellung und Evaluationsrahmen

1.1 Technologie

Anwendung einer Statinbehandlung nach Risikostratifizierung mit LDL und CRP nach Einteilung in drei Risikoprofile: Gruppe mit niedrigem LDL und niedrigem CRP oder Gruppe mit niedrigem LDL und hohem CRP oder hohem LDL (und egal ob hohes oder niedriges CRP).

Verglichene Strategien für jede Gruppe getrennt:

Strategie 1: keine Statinbehandlung (nur Diät)

Strategie 2: Statinbehandlung

1.2 Fragestellung

Profitieren Personen mit LDL unterhalb der Behandlungsgrenze aber mit erhöhtem CRP-Spiegel hinsichtlich ihrer Lebenserwartung von einer Statintherapie?

1.3 Perspektive

Nicht relevant, da hier nur medizinische Effektivität und keine ökonomischen Gesichtspunkte

1.4. Zeithorizont

Lebenslang

1.5 Art der ökonomischen Evaluation

Keine

2 Studiendesign und Studien- bzw. Zielpopulation

2.1 Studientyp

Entscheidungsanalytische Modellierung

2.2 Datierung der zugrunde liegenden Daten

Die Autoren verwenden für ihre Modellannahmen 25 Quellen von 1978 bis 2001.

1978: zwei Publikationen

1981: eine Publikation

1982: eine Publikation

1984: eine Publikation

1986: zwei Publikationen

1987: zwei Publikationen

1989: eine Publikation

1993: eine Publikation

1994: eine Publikation

1995: eine Publikation

1996: vier Publikationen

1997: eine Publikation

1998: drei Publikationen

2000: eine Publikation

2001: drei Publikationen

Population entspricht der aus der AFCAPS/TexCAPS Studie, daraus auch jährliche generelle MI-Inzidenz (Downs 1998; Ridker 2001), Berechnung der speziellen MI-Raten für spezielle Gruppen anhand Alter und Geschlecht anhand populationsbasierter Studien (US Department of Health and Human Services. The Framingham Study NIH Publication 1987; Elveback 1986)

Effektivität der Statintherapie bei erhöhtem CRP: AFCAPS (Ridker 2001)

Schlaganfallrisiko nach Alter und Geschlecht: populationsbasierte Studien (Shepherd 1995; Wilhelmsen 1986; Hjermann 1981; Frick 1987; Frantz 1989; Dorr 1978; Anonymous. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results 1984; Anonymous. Committee of of Principal Investigators. 1978; MRFIT 1982; Brown 1996, Atkins 1993, Bucher Ann Intern Med 1998)

Aufteilung dieser Schlaganfallraten nach CRP-Levels (Physicians Health Study (Ridker 1997)

Effektivität der Statintherapie für Schlaganfall (WOSCOPS: Shepherd 1995)

Erhöhtes Risiko für MI nach Schlaganfall und Schlaganfall nach MI (Sacks 1996, CAPRIE 1996)

Annahme, dass alle nach MI Statine mit entsprechender Effektivität erhalten (Sacks 1996, LIPID Study Group 1998)

Mortalität

Berechnung der Rate des tödlichen MI innerhalb eines Jahres nach Alter und Geschlecht und folglich jährliche KHK-spezifische Mortalitätsraten nach Alter und Geschlecht mittels Coronary Heart Disease Policy Model (Tsevat 2001); Stinnet In: Gold Cost-Effectiveness in Health Medicine 1996)

Schlaganfall-spezifische Mortalität nach Alter (WOSCOPS Shepherd 1995; Oster 1994)

Hintergrundmortalität US-Sterbetafel (Anderson 2001 National Center for Health Statistics)

2.3 Studien-/Zielpopulation

In Anlehnung an Studienpopulation der AFCAPS/TexCAPS-Studie gemäß medianen LDL und CRP-Spiegeln:

Gruppe 1: LDL < 149 mg/dl und CRP < 0,16 mg/dl (niedriges LDL/niedriges CRP)

Gruppe 2: LDL < 149 mg/dl und CRP ≥ 0,16 mg/dl (niedriges LDL/hohes CRP)

Gruppe 3: LDL ≥ 149 mg/dl und egal welcher CRP-Spiegel (hohes LDL)

Basisfall: repräsentativer AFCAPS/TexCAPS Patient -> 58-jähriger Mann

2.4 Setting

USA, keine weiteren Angaben

2.5 Spezifikation der Technologie

Nicht näher spezifiziert

3 Gesundheitseffekte

3.1 In der Synthese untersuchte klinische Parameter

Tödlicher oder nichttödlicher MI, tödlicher oder nichttödlicher Schlaganfall, Tod durch andere Ursache

3.2 Annahmen

Population entspricht der aus der AFCAPS/TexCAPS Studie, daraus auch jährliche generelle MI-Inzidenz 5,6 pro 1.000 Personenjahre, Annahme: Bezug auf Altersgruppe 55 bis 64 Jahre (Downs 1998, Ridker 2001)

Alle Gruppen erhalten Ernährungsberatung

Risiko MI bei niedrigem LDL/niedrigem CRP: Männer 0,00074 bis 0,00610; Frauen 0,00018-0,00427 (US Department of Health and Human Services. The Framingham Study NIH Publication 1987; Elveback 1986)

RR von MI niedriges LDL/hohes CRP und hohes LDL/niedriges CRP: 2,17; hohes LDL und hohes CRP: 2,37 (Ridker 2001)

Statintherapie mindert Risiko bei niedrigem LDL und hohem CRP um 45 %, 0 % bei niedrigem CRP (Ridker 2001)

Rate tödlicher MI: Männer: 0,031-0,509 und Frauen 0,023-0,455(alters-adjustiert) Coronary Heart Disease Policy Model (Tsevat 2001); Stinnet In: Gold Cost-Effectiveness in Health Medicine. 1996

Jährliche Mortalitätsrate post-MI Männer 0,014-0,099, Frauen 0,011-0,108 (Tsevat 2001; Stinnet In: Gold Cost-Effectiveness in Health Medicine. 1996)

Jährliche Schlaganfallrate: 2,0 pro 1.000 Personenjahre (siehe neun populationsbasierte Studien bei Schlaganfallrisiko) -> Annahme: Männer 55 bis 64 Jahre

Schlaganfallrisiko von 0,00017 bis 0,0087 (niedriges CRP und niedriges LDL) bei Männern und 0,00017 bis 0,0057 bei Frauen (populationsbasierte Studien (Shepherd 1995; Wilhelmsen 1986; Hjermann 1981; Frick 1987; Frantz 1989; Dorr 1978; Anonymous. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results 1984; Anonymous. Committee of Principal Investigators. 1978; MRFIT 1982; Brown 1996, Atkins 1993, Bucher 1998)

RR von Schlaganfall bei hohem CRP im Vergleich zu niedrigem: 1,3 (Aufteilung der Schlaganfallraten nach CRP-Spiegeln (Physicians' Health Study (Ridker 1997, Ridker 2000)

Schlaganfall-Präventionsbeitrag der Statine unabhängig von CRP-Spiegel 10 % (Shepherd 1995)

Alle Patienten erhalten nach MI Statine unabhängig von LDL und CRP, Statine reduzieren Schlaganfallrisiko um 22 % (Sacks 1996, LIPID Study Group 1998)

Mortalität: 10 bis 20 % unmittelbar nach Schlaganfall (Oster 1994, Shepherd 1995)

Jährliche Mortalitätsratio nach Schlaganfall: 2,67 (Oster 1994)

Erhöhtes RR eines tödlichen Schlaganfall nach MI: 1,50/4,0 (nichttödlich/tödlich) (Sacks 1996)

Erhöhtes RR eines MI nach Schlaganfall: 1,40/2,36 (nichttödlich/tödlich) (CAPRIE Steering Committee 1996)

Hintergrundmortalität je nach Alter und Geschlecht anhand US-Lifetables (Anderson 1998, National Center for Health Statistics 2001)

3.3 Berücksichtigung von Primärstudien: Studiendesigns und Ein-/Ausschlusskriterien

K. A.

3.4 Quellen und Suchstrategie bei der Literaturrecherche

K. A.

3.5 Validitäts- bzw. Qualitätskriterien bei der Bewertung der Primärstudien

K. A.

3.6 Methoden der Bewertung von Relevanz und Validität bzw. Qualität der Primärstudien

K. A.

3.7 Methoden der Extraktion von Daten aus den Primärstudien

3.8 Anzahl berücksichtigter Primärstudien

Von den Autoren keine Zahl angegeben: Summe vom HTA-Autorenteam ermittelt:

zu den Modellannahmen: Die Autoren verwenden für ihre Modellannahmen 25 Quellen von 1978 bis 2001.

3.9 Methode der Synthese der gesundheitsbezogenen Parameter

Entscheidungsanalytische Modellierung (Markov-Modell)

3.10 Untersuchung der Heterogenität der gesundheitsbezogenen Parameter

Entfällt (hier keine Metaanalyse)

3.11 Ergebnisse der Synthese

58-jährige Männer und Frauen mit erhöhten CRP-Spiegeln aber nicht behandlungsbedürftigem LDL-Spiegel gewinnen mit Statinbehandlung im Gegensatz zu keiner Behandlung an Lebenserwartung.

3.12 Effektmaße für die ökonomische Analyse

Keine ökonomische Analyse

4 Kosten

4.1 Berücksichtigte Ressourcenveränderungen

Nicht relevant

4.2 Beschreibung des Mengengerüsts

Nicht relevant

4.3 Monetäre Bewertung des Mengengerüsts

Nicht relevant

4.4 Währung

Nicht relevant

5 Diskontierung

Nicht relevant

6 Ergebnisse

6.1 Ermittelte Gesundheitseffekte

Ergebnisse für Basisfall:

Altersspezifische Gewinne an Lebenserwartung durch die Statintherapie bei Männern und Frauen der Gruppe niedriges LDL/hohes CRP:

LE = Lebenserwartung (nur im Folgenden)

Männer:

35 J: LE in J ohne Behandlung: 38,60; gewonnene Monate durch Behandlung: 10,2

45 J: LE in J ohne Behandlung: 29,93; gewonnene Monate durch Behandlung: 9,4

55 J: LE in J ohne Behandlung: 21,88; gewonnene Monate durch Behandlung: 7,4

65 J: LE in J ohne Behandlung: 14,96; gewonnene Monate durch Behandlung: 5,3

75 J: LE in J ohne Behandlung: 9,51; gewonnene Monate durch Behandlung: 3,4

Frauen:

35 J: LE in J ohne Behandlung: 44,77; gewonnene Monate durch Behandlung: 7,9

45 J: LE in J ohne Behandlung: 35,43; gewonnene Monate durch Behandlung: 7,7

55 J: LE in J ohne Behandlung: 26,57; gewonnene Monate durch Behandlung: 7,0

65 J: LE in J ohne Behandlung: 18,69; gewonnene Monate durch Behandlung: 5,8

75 J: LE in J ohne Behandlung: 12,16; gewonnene Monate durch Behandlung: 3,8

Männer haben höhere Gewinne als Frauen gleicher Altersgruppe (höhere Risiken)

Gewinne nehmen mit Alter ab wegen Abnahme verbleibender Lebenszeit

Postmenopausale Frauen profitieren mehr als Männer im gleichen Alter, u. a. aufgrund höherer

Lebenserwartung von Frauen gegenüber Männern insgesamt

Für einen 58-jährigen Mann aus der niedrigen LDL/hohes CRP-Gruppe:

LE 19,7 Jahre ohne Behandlung und 20,3 Jahre mit Statinen (6,6 Monate Gewinn)

Für eine 58-jährige Frau aus der Niedrigen LDL/hohes CRP-Gruppe:

LE 24,1 Jahre ohne Behandlung und 24,7 Jahre mit Statinen (6,4 Monate Gewinn)

Ähnliche Gewinne auch bei 58-jährigen aus der hohen LDL-Gruppe: 6,7 Monate bei Männern und 6,6 bei Frauen.

Dagegen bei niedrigem LDL/niedrigem CRP: nur bescheidene Gewinne: jeweils 0,6 Monate für Männer und Frauen.

6.2 Ermittelte Kosten

Nicht relevant

6.3 Synthese von Kosten und Effekten

Nicht relevant

7 Behandlung von Unsicherheiten

Sensitivitätsanalyse im Sinn einer klinisch plausiblen Variation der Basisparameter;

Risiko-MI: 0,50 bis 3-mal Basisfall

RR-MI: Niedriges LDL/hohes CRP: 1,3 bis 3,9

Hohes LDL/niedriges CRP: 1,3 bis 3,9

Hohes LDL/hohes CRP: 1,4 bis 4,2

Wirksamkeit bei der Prävention von MI (% Reduktion):

niedriges LDL/niedriges CRP: 0 bis 20 %

hohes LDL oder hohes CRP: 30 bis 60 %

Tödliche MI-Rate: 0,5 bis 2,0-mal Basisfall

Jährliche Mortalität nach MI: 0,5 bis 2,0-mal Basisfall

Schlaganfallrisiko in niedrig LDL/niedrig CRP-Gruppe 0,5 bis 3,0-mal Basisfall

Relatives Schlaganfallrisiko bei hohem CRP: 1,1 bis 2,0

Wirksamkeit von Statintherapie bei Schlaganfallprävention (% Reduktion): 5 bis 30

Tödliche Schlaganfallrate: 0,5 bis 2,0-mal Basisfall

Wirksamkeit von Statinen zur Schlaganfallprävention nach MI: 0,1 bis 0,5

Erhöhtes Schlaganfallrisiko nach MI: 1 bis 5

Erhöhtes Risiko von MI nach Schlaganfall: 1 bis 5

Hochsensitive Parameter: MI-Rate und Wirksamkeit der Statine, das Risiko für MI herabzusetzen, mit diesen Parametern:

Zwei-Wege-Sensitivitätsanalyse MI-Rate und Wirksamkeit der Statine bei Gruppe niedriges LDL/hohes CRP, Schwankungen der LE-Gewinne zwischen 2,5 und 18 Monaten. Bei Erhöhung von MI-Rate und Erhöhung der Wirksamkeit von Statinen -> mehr LE-Gewinne mit Statintherapie,

Effektgröße ähnlich für Männer und Frauen

Moderate Sensitivität: jährliche Mortalitätsrate nach MI, Wirksamkeit der Statine zur Schlaganfallprävention und jährliches Schlaganfallrisiko

Andere Parameter nicht sensitiv (LE-Gewinne weniger als zwei Wochen)

Um konservative Annahmen hinsichtlich eines Nutzens für Individuen der Gruppe niedriges LDL/hohes CRP im Vergleich zur Gruppe mit hohem LDL, zu treffen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt mit MI- und Schlaganfallrisiken für niedriges LDL/hohes CRP Reduzierung auf 1,3 und 1,1 und für Gruppe mit hohem LDL: Erhöhung auf viertes und zweites Ergebnis: LE-Gewinne für Männer und Frauen 3,5 und 3,4 Monate für niedriges LDL/hohes CRP und LE-Gewinnen von 8,2 sowie 8,2 Monaten für Männer und Frauen in der Gruppe für hohes Cholesterin

In der AFCAPS/TexCAPS-Studie wurde: kein Nutzen der Statintherapie in der Gruppe niedriges LDL/niedriges CRP gefunden: trotzdem in Sensitivitätsanalysen, Annahme: Wirksamkeit der Statintherapie von 20 %: LE Gewinne für Individuen mit niedrigem LDL/niedrigem CRP: 1,9 Monate für 58-jährige Männer und Frauen

Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse nicht genau mit Werten sondern nur anhand von Diagrammen angegeben

8 Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

8.1 Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse

Limitation: AFCAPS/TexCAPS-Population hatte niedrige HDL-Spiegel, obwohl relativ niedriges Risiko (bezüglich Rauchen, Diabetes, Bluthochdruck, 17 % prophylaktische Aspirineinnahme), daher WOSCOPS: MI-Rate doppelt so hoch (wenn MI-Rate höher, dann erwarteter Gewinn durch Statine höher!) -> dies könnte man als Limitation interpretieren, war von den Autoren jedoch als Argument angeführt worden, um die Konservativität ihrer Annahmen zu belegen

Effekt der Statine als „Class effect“ gewertet, aber vielleicht gibt es Statine, die einen höheren antiinflammatorischen Effekt besitzen?

Annahme, dass Effekte von Statinen für niedriges LDL/hohes CRP ähnlich wie für LDL (aus AFCAPS/TexCAPS): auch bei Reduktion für erstere Gruppe noch deutliche Gewinne

8.2 Bemerkungen hinsichtlich Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)

Aussage der Autoren, dass klinischer Nutzen der Statine für Individuen mit LDL-Spiegeln auf eine Vielzahl von erwachsenen US-Amerikanern zutreffen.

8.3 Schlussfolgerungen

Die LE-Gewinne unter Statintherapie bei 58-jährigen Männern und Frauen mit niedrigem LDL und hohen CRP-Spiegeln betragen 6,5 Monaten, was mit den Gewinnen vergleichbar ist, die man erhält wenn man Patienten mit hohem LDL behandeln würde.

Ein CRP-Screening bei Personen mit nicht behandlungsbedürftigem Cholesterin (unter 160 mg/dl nach NCEP-Richtlinien, hier 149 mg/dl) scheint vor diesem Hintergrund sinnvoll.

Weitere randomisierte Studien zu Statingabe bei Personen ohne offenkundige Hyperlipidämie notwendig.

9 Kommentar

Positiv: Vergleich der Gewinne an LE mit Statintherapie im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden aus anderen medizinischen Fachbereichen.

10 Ähnliche Publikationen/Originalpublikationen/Technische Berichte

AFCAPS/TexCAPS-Studie: Downs 1998 ist der Kernartikel, da vor allem die Charakteristika der Studienpopulation aber auch andere Parameter daraus entnommen wurden.

Weiterhin: Blake/Ridker/Kuntz: Potential Cost-effectiveness of C-Reactive Protein Screening Followed by Targeted Statin Therapy for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease among Patients without Overt Hyperlipidemia" AM J Med 2003; 114: 485-494 (weiteres Modell aus dieser Arbeitsgruppe)

8.4.3 Ökonomische Studien

Blake, Ridker, Kuntz: Potential Cost-effectiveness of C-Reactive Protein Screening Followed by Targeted Statin Therapy for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease among Patients without Overt Hyperlipidemia. In: Am J Med 2003; 114:485-494.

1 Fragestellung und Evaluationsrahmen

1.1 Technologie

Anwendung eines CRP-Tests zur Risikostratifizierung für KHK mit Behandlungskonsequenzen in augenscheinlich gesunder Studienpopulation ohne offenkundige Hyperlipidämie nach NCEP-Richtlinien (Primärprävention) mit Statintherapie als Folge bei erhöhtem CRP-Wert

Verglichene Strategien:

- Strategie 1: kein Screening, keine Statinbehandlung
- Strategie 2: CRP-Screening mit anschließender Statintherapie bei erhöhtem CRP-Spiegel ($\geq 0,16$ mg/dL)
- Strategie 3: Statintherapie für alle ohne CRP-Test

1.2 Fragestellung

Ermittlung der Kosten-Effektivität der Anwendung eines CRP-Tests bei Patienten ohne offenkundige Hyperlipidämie (nach NCEP-Guidelines) zur Risikostratifizierung bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse mit Statinbehandlung bei erhöhtem CRP im Vergleich zu keinem Test (entweder Statine für alle oder keine Behandlung) anhand eines Markovmodells

1.3 Perspektive

Perspektive ist gesamtgesellschaftlich.

1.4 Zeithorizont

Lebenslang

1.5 Art der ökonomischen Evaluation

KEA und KNA

2 Studiendesign und Studien- bzw. Zielpopulation

2.1 Studientyp

Entscheidungsanalytische Modellierung

2.2 Datierung der zugrunde liegenden Daten

Folgende Quellen wurden für die Annahmen bezüglich der Gesundheitseffekte herangezogen (18 Quellen von 1990 bis 2001):

1990: eine Publikation

1993: zwei Publikationen

1994: eine Publikation

1995: drei Publikationen

1996: drei Publikationen

1997: eine Publikation

1998: vier Publikationen

2001: zwei Publikationen

und eine nicht-datierbare Quelle (US-Sterbetafeln)

Folgende Quellen wurden für die Annahmen bezüglich der Kosten herangezogen (13 Quellen aus den Jahren 1994 bis 2001), einige dieser Quellen wurden auch für die Annahmen bezüglich der Effekte verwendet:

1994: eine Publikation

1995: drei Publikationen

1996: zwei Publikationen (davon ein Lehrbuch)

1997: eine Publikation (Bericht)

1998: zwei Publikationen

2000: eine Publikation (Buch)

2001: eine Publikation und zwei elektronische Datenquellen

Außerdem entstammt eine Annahme einer persönlichen Kommunikation bzw. einer nicht-datierten Quelle (Consumer Price Index)

- Population entspricht der aus der AFCAPS/TexCAPS Studie, daraus auch 10-Jahres-Risiko für KHK-Ereignisse (Downs 1998, Ridker 2001)
- Diätetische Beratung für alle (Downs 1998)
- Anteil von MI an allen KHK-Ereignissen: AHA 2001
- Jährliche MI-Raten bei CRP hoch oder niedrig: Ridker 2001
- Adjustierung der jährlichen MI-Raten nach Alter und Geschlecht: anhand von Daten aus populationsbasierten Studien (AHA 2001 und Anderson 1990)
- Effektivität der Statintherapie bei erhöhtem CRP: AFCAPS (Ridker 2001)
- Schlaganfallrisiko nach Alter und Geschlecht: populationsbasierte Studien (AHA 2001, Brown 1996, Atkins 1993, Bucher 1998)
- Aufteilung dieser Raten nach CRP-Spiegeln (Physicians' Health Study (Ridker 1997))

- Effektivität der Statintherapie für Schlaganfall (WOSCOPS: Shepherd 1995)
- Erhöhtes Risiko für MI nach Schlaganfall und Schlaganfall nach MI (Sacks 1996, CAPRIE 1996)
- Annahme, dass alle nach MI Statine mit entsprechender Effektivität erhalten (Sacks 1996, LIPID Study Group 1998)
- Mortalität:
- Unmittelbare bei MI aus Krankenhaussterberaten 1993 bis 1995 und jährliche KHK-spezif. Mortalitätsrate (Goldberg 1998)
- Schlaganfall-spezifische Mortalitätsrate (Oster 1994 und Shepherd 1995)
- Hintergrundmortalität: US-Sterbetafel nach Alter und Geschlecht
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität Nutzwerte für Gesunde (Fryback 1993)
- Post MI und Postschlaganfall-Nutzwerte (Mark 1995, Gage 1995)
- Nutzwerte „Post-MI und Post-Schlaganfall“: Berechnung Multiplikation beider Nutzwerte
- Kostendaten:
- Direkte Kosten in Basisfall-Analyse für alle Strategien
- Lebenszeitkosten MI (Stinnet in Gold CE in Health and Medicine 1996), Akutkosten Schlaganfall und jährliche Kosten nach Schlaganfall (Gage 1995), nach Alter (Oster 1994)
- Statintherapie (Drug Topics Red Book, 2000; AWP in: The Pink Sheet 1997, Ridker 2001, Ridker 1998, Tsevat 1995)
- Compliance-Raten (Shepherd 1995, Downs 1998, Sacks 1996)
- Kosten für zwei weitere Praxisbesuche und zwei Leberfunktionstests im ersten Jahr der Behandlung für Patienten mit Statinbehandlung (Clinical Diagnostic Laboratory Fee Schedule 2001; National Physician Fee Schedule Relative Value File 2001)

2.3 Studienpopulation/Zielpopulation

Hypothetische Kohorte (keine Anzahl gegeben) von Männern und Frauen ohne offenkundige Hyperlipidämie (LDL < 149 mg/dL) aber mit erniedrigtem HDL-Spiegel

Base-case: 58-Jahre alte Männer mit obigem Charakteristikum

2.4 Setting

USA (wegen der Annahme eines zusätzlichen Praxisbesuchs für den CRP-Test, vermutlich ambulant, keine weiteren Angaben)

2.5 Spezifikation der Technologie

Nicht näher spezifiziert

3 Gesundheitseffekte

3.1 In der Synthese untersuchte klinische Parameter

MI, Schlaganfall, Tod

3.2 Annahmen

- Population entspricht der aus der AFCAPS/TexCAPS Studie, daraus auch 10-Jahres-Risiko für KHK-Ereignisse (pro 1.000 Personenjahre, hier für Alter 58) (Downs 1998, Ridker 2001, Alters- und Geschlechtsadjustierung anhand von Daten aus populationsbasierten Studien: AHA 2001 und Anderson 1990)
- Männer mit niedrigem CRP-Spiegel: 2,90 (5 % 10-Jahres-Risiko)
- Männer mit hohem CRP-Spiegel: 6,30 (11 % 10-Jahres-Risiko)
- Frauen mit niedrigem CRP-Spiegel: 1,00
- Frauen mit hohem CRP-Spiegel: 2,17
- Alle Altersgruppen hoher CRP: RR 2,2 (unklar, ob aus den oben angegebenen Quellen)
- Schwellenwerte für CRP (0,16 mg/dL und niedrige Cholesterinspiegel (149 mg/dL) fußen ebenfalls auf den Medianen der AFCAPS/TexCAPS-Studie (Downs 1998)
- Wirksamkeit der Statintherapie zur Prävention von MI
- Für niedriges CRP: 0 % Reduktion
- Für hohes CRP: 45 % Reduktion (Ridker 2001)
- Rate tödlicher MI (hier für Alter 58)
- Männer: 0,03 bis 0,22
- Frauen: 0,03 bis 0,22 (Goldberg 1998 aus Krankenhaussterberaten 1993 bis 1995)
- Jährliche Mortalitätsrate Post-MI (pro 1.000 Personenjahre für Alter 58, aus Goldberg 1998)
- Männer: 19 bis 47
- Frauen: 19 bis 47
- Schlaganfallrisiko (pro 1.000 Personenjahre, für Alter 58, aus Physicians' Health Study Ridker 1997, AHA 2001, Brown 1996, Annahme, dass Schlaganfallrisiko unabhängig von LDL-Spiegel ist: Atkins 1993, Bucher 1998):
- Männer mit niedrigem CRP: 1,74
- Männer mit hohem CRP: 2,21
- Frauen mit niedrigem CRP: 0,91
- Frauen mit hohem CRP: 1,18
- Wirksamkeit der Statintherapie bei Schlaganfallprävention
- Niedriges und hohes CRP: 10 % (aus WOSCOPS-Studie Shepherd 1995)
- Rate tödlichen Schlaganfalls (für Alter 58): 0,1-0,2 (aus Shepherd 1995 und Oster 1994) (10 bis 20 % aller Schlaganfälle mit tödlichem Ausgang)
- Jährliche Mortalität nach Schlaganfall: 2,67 (aus Oster 1994)
- Erhöhtes RR eines Schlaganfalls nach MI: 4 (aus Sacks 1996)
- Effektivität einer Statintherapie zur Schlaganfallprävention nach MI: 22 % Reduktion (Sacks 1996, 1998)
- Erhöhtes RR eines tödlichen Schlaganfalls nach MI: 1,50 (aus Sacks 1996)
- Erhöhtes RR eines MI nach Schlaganfall: 1,40 (aus CAPRIE-Steering Committee 1996)

- Erhöhtes RR eines tödlichen MI nach Schlaganfall: 2,36 (aus CAPRIE-Steering Committee 1996)
- Dietätische Beratung für alle (Shepherd 1995; Downs 1998)
- -10-Jahres-Risiko für KHK unter Personen mit niedrigem LDL(< 149 mg/dL): 8,7 % (AFCAPS, Downs 1998)
- Anteil von MI an allen KHK-Ereignissen: 54 % (AHA 2001)
- Annahme, dass alle nach MI Statine mit entsprechender Effektivität erhalten (Sacks et al. 1996, LIPID Study Group 1998) -> Reduktion des Schlaganfallrisikos um 22 %
- Hintergrundmortalität: US-Sterbetafeln nach Alter und Geschlecht
- 25 % der nichttödlichen Schlaganfälle moderat bis schwer, 33 % hinterlassen kein residuales Defizit (Gage 1995)

Nutzwerte:

- Nutzwerte für Personen ohne kardiovaskuläre Ereignisse nach Alter und Geschlecht (Fryback 1993)
- Post-MI: 0,90 (Mark 1995)
- Post-Schlaganfall: 0,74 (Gage 1995)
- Post-MI und Post-Schlaganfall: 0,67 (Multiplikation aus den beiden Nutzwerten Post-MI und Post-Schlaganfall)

Annahmen für Kosten siehe Kapitel 4.1 berücksichtigte Ressourcenveränderungen

3.3 Berücksichtigung von Primärstudien: Studiendesigns und Ein-/Ausschlusskriterien

K. A.

3.4 Quellen und Suchstrategie bei der Literaturrecherche

K. A.

3.5 Validitäts- bzw. Qualitätskriterien bei der Bewertung der Primärstudien

K. A.

3.6 Methoden der Bewertung von Relevanz und Validität bzw. Qualität der Primärstudien

K. A.

3.7 Methoden der Extraktion von Daten aus den Primärstudien

K. A.

3.8 Anzahl berücksichtigter Primärstudien

Von den Autoren keine Zahl angegeben: Summe vom HTA-Autorenteam ermittelt:

Zu Gesundheitseffekten: 18 Quellen (davon mindestens ein Bericht, zwei Metaanalysen und zwei entscheidungsanalytische Modelle).

Zu den Kosten: 13 Quellen (davon eine persönliche Kommunikation, zwei elektronische Quellen, ein Lehrbuch, ein Buch und ein Bericht, drei entscheidungsanalytische Modelle)

3.9 Methode der Synthese der gesundheitsbezogenen Parameter

Entscheidungsanalytische Modellierung (Markov-Modell)

3.10 Untersuchung der Heterogenität der gesundheitsbezogenen Parameter

Entfällt (hier keine Metaanalyse)

3.11 Ergebnisse der Synthese

Im Basisfall ist ein CRP-Screening +/- Statintherapie medizinisch effektiver, sowohl hinsichtlich der Lebenserwartung als auch der qualitätsadjustierten Lebenserwartung, als kein Screening, jedoch weniger effektiv als die Behandlung aller mit Statinen. Die gleiche Reihenfolge ergibt sich auch für die Kosten: am günstigsten ist die Strategie ohne Screening, gefolgt von der Strategie mit Screening und selektiver Statintherapie und anschließend der Statintherapie für alle (detaillierte Ergebnisaufstellung im Kapitel 6 Ergebnisse).

3.12 Effektmaße für die ökonomische Analyse

KEA: Gewonnene Lebensjahre

KNA: QALY

4 Kosten

4.1 Berücksichtigte Ressourcenveränderungen:

Direkte medizinische Kosten für CRP-Test, Statintherapie, Akut- und Folgekosten für MI und Schlaganfall, Produktionsausfälle nicht mitberücksichtigt

4.2 Beschreibung des Mengengerüsts

Nicht explizit beschrieben, jedoch zum Teil herleitbar über Angaben zu Parametern

4.3 Monetäre Bewertung des Mengengerüsts

Kosten (Basisfallanalyse):

- Jährliche Kosten von Statin: 1.295 USD (Drug Topics Red Book 2000)
- Kosten eines CRP-Tests: ca. 25 USD, da jedoch angenommen wird, dass ein weiterer Praxisbesuch zum CRP-Test notwendig ist, werden 100 USD veranschlagt (persönliche Kommunikation mit Rifai 2001)
- Kosten von zwei Praxisbesuchen und Leberfunktionstests: 146 USD (Clinical Diagnostic Laboratory Fee Schedule, 2001 und National Physician Fee Schedule Relative Value File, 2001)
- Lebenszeitkosten eines MI: 37.030 bis 83.290 USD (Alter/Geschlecht!) (Stinnett In Gold 1996)
- Akutkosten eines Schlaganfalls: 16.780 USD (Oster 1994 und Gage 1995)

- Jährliche Kosten nach einem Schlaganfall (altersspezifisch): 19.600 USD (Oster 1994 und Gage 1995)
- Diskontierungsrate 3 % (Gold 1996)
- Keine Produktivitätsausfälle berücksichtigt und Annahme dass Zeitkosten der Patienten vernachlässigbar sind (keine Quelle)
- Genaues Vorgehen zur Berechnung der jährlichen Kosten der Statintherapie: der Mittelwert des Durchschnittseinkaufspreises (Drug Topics Red Book 2000) für Lovastatin (40 mg) und Pravastatin (40 mg) wurde um 18,3 % reduziert, um einer Überschätzung der eigentlichen Medikamentenankaufspreise von Markenerzeugnissen durch die Durchschnittseinkaufspreise Rechnung zu tragen (The Pink Sheet 1997)
- Auswahl von Pravastatin und Lovastatin, weil gezeigt wurde, dass diese Statine das kardiovaskuläre Risiko in Patienten mit hohen CRP-Spiegeln senken können (Ridker 2001 und Ridker ((CARE) 1998)
- Zuschlag einer monatliche Rezeptgebühr von 6,25 USD (Tsevat 1995) auf den Arzneimittelpreis
- Compliance-Rate 71 % nach fünf Jahren (Shepherd 1995, Downs 1998), und Annahme, dass sie sich danach nicht ändert (Sacks 1996)
- Für Patienten mit MI wurde eine Compliance-Rate angenommen, die der aus der CARE-Studie entspricht (Sacks 1996)
- Kosten für zwei weitere Praxisbesuche und zwei Leberfunktionstests im ersten Jahr der Behandlung für Patienten mit Statinbehandlung (Clinical Diagnostic Laboratory Fee Schedule 2001, National Physician Fee Schedule Relative Value File 2001)
- Alle Kosten inflationiert zu 2.000 USD über Consumer price index - medical care component

4.4 Währung

USD (Bezugsjahr 2000)

5 Diskontierung

3 % jährliche Diskontierungsrate

6 Ergebnisse

6.1 Ermittelte Gesundheitseffekte

Ergebnisse für Basisfall:

Männer ohne CRP-Screening: Lebenserwartung 14,471/QALY 12.217

Männer mit Screening +/- Statine: LE 14,577/ QALY 12,323

Männer mit Statinen für alle: LE 14,589/ QALY 12,336

Frauen ohne CRP-Screening: LE 16,766/QALY 13,910

Frauen mit Screening +/- Statine: LE 16,843/QALY 13,983

Frauen mit Statinen für alle: LE 16,855/QALY 13,995

6.2 Ermittelte Kosten

Ergebnisse für Basisfall:

Männer ohne CRP-Screening: 9.500 USD

Männer mit Screening +/- Statine: 14.600 USD

Männer mit Statinen für alle: 21.100 USD

Frauen ohne CRP-Screening: 7.500 USD

Frauen mit Screening +/- Statine: 14.400 USD

Frauen mit Statinen für alle: 22.000 USD

6.3 Synthese von Kosten und Effekten

Im Vergleich zur Strategie 1 (ohne Screening) hat ein Screening mit Behandlungskonsequenz eine Kosten-Nutzwert-Ratio bei 58-jährigen Männern von 48.100 USD pro QALY und bei 58-jährigen Frauen 94.400. Im Vergleich zur Screeningstrategie hat die Behandlung aller eine Kosten-Nutzwert-Ratio von 506.100 USD pro QALY bei Männern und 637.500 bei Frauen.

Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Ratio: Männer 48.100 USD pro gewonnenem Lebensjahr und Frauen mit 89.500 (Screening zu kein Screening) und 535.400 bei Männern und 655.200 bei Frauen (Behandlung aller zu Screening).

Die Ergebnisse zur Sensitivitätsanalyse sind im Abschnitt 7 Behandlung von Unsicherheiten detailliert aufgeführt.

Analyse, welche Ereignisse für die beobachtete Verbesserung der Lebenserwartung verantwortlich sind:

Nach zehn Jahren ohne Screeningstrategie: 17 % aller Patienten verstarben an anderen Ursachen, 5 % erlitten MI, Schlaganfall oder beides, aber überlebten, 78 % blieben ereignisfrei.

Nach zehn Jahren unter Screeningstrategie und Statinen verstarben 12 % an anderen Ursachen, 3 % erlitten MI, Schlaganfall oder beides aber überlebten und 85 % blieben ereignisfrei.

Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Ratio in Euro/QALY (kosteneffektiver mit zunehmendem Alter und bei männlichem Geschlecht):

Männer:

35 J: 99.400 USD

45 J: 65.400 USD

55 J: 48.800 USD

65 J: 42.600 USD -> Minimalwert der Kosten-Effektivität in der Analyse

75 J: 45.900 USD

85 J: 63.200 USD

Frauen:

35 J: 207.300 USD -> Maximalwert der Kosten-Effektivität in der Analyse

45 J: 142.100 USD

55 J: 99.900 USD

65 J: 75.200 USD

75 J: 71.900 USD

85 J: 72.000 USD

Die IKER sind niedriger bei Männern als bei Frauen aufgrund des höheren Risikos kardiovaskulärer Ereignisse bei Männern insbesondere im jüngeren Alter.

Am kosteneffektivsten präsentiert sich das Screening für 65-jährige Männer (42.600 USD/QALY) und am wenigsten kosteneffektiv für 35-jährige Frauen (207.300 USD/QALY)

7 Behandlung von Unsicherheiten

Ausgiebige Sensitivitätsanalysen (Ein-Weg und Drei-Weg) mit Wahrscheinlichkeiten, Kosten und Nutzwerten und ihre Auswirkungen auf die IKER.

Hochsensitive Parameter:

RR eines MI (oder 10-Jahres-Risiko einer KHK)

Kosten einer Statintherapie

Wirksamkeit einer Statintherapie bei der Prävention von MI in Personen mit hohem CRP

Ergebnisse der Ein-Weg-Sensitivitätsanalyse mit ausgewählten Variablen bei 58-jährigem Mann, Auswirkung auf Kosten-Effektivitäts-Ratio in USD/QALY:

- Variable jährliches MI-Risiko: Spannweite: 0,5 bis 3 x Basisfall -> 11.800 bis 91.500
- Variable Kosten der Statintherapie: Spannweite: 500 bis 1.500 USD -> 11.200 bis 57.600
- Wirksamkeit der Statintherapie bei MI-Prävention: 30 bis 60 % -> 34.200 bis 74.300
- Nutzwert nach MI: 0,6 bis 1 -> 39.100 bis 74.700
- Erhöhtes MI-Risiko verbunden mit hohem CRP: 1,5- bis dreifach -> 38.100 bis 63.300
- Diskontierungsrate: 0 bis 5 % -> 34.600 bis 59.600
- Preis eines kardiovaskulären Ereignisses: 0,5 bis 2 x Basisfall -> 34.400 bis 55.000
- Wirksamkeit der Statintherapie bei der Schlaganfallprävention: 5 bis 30 % -> 33.900 bis 53.200
- Jährliche Mortalität nach MI: 0,5 bis 2 x Basisfall -> 39.900 bis 56.700
- Jährliches Schlaganfallrisiko: 0,5 bis 3 x Basisfall -> 43.900 bis 50.900
- Rate tödlicher MI: 0,5 bis 2 x Basisfall -> 37.900 bis 52.900
- Nutzwert nach MI/Schlaganfall: 0,4 bis 0,9 -> 47.300 bis 50.000
- Preis eines CRP-Screeningtests: 25 bis 150 USD -> 47.400 bis 48.600
- Nutzwert nach Schlaganfall: 0,5 bis 1 -> 47.900 bis 49.000

Drei-Weg-Sensitivitätsanalyse der drei aus der Ein-Weg-Sensitivitätsanalyse als hochsensitiv hervorgegangenen Parameter für jeweils 58-jährige Männer und Frauen:

- Baseline-10-Jahres-Risiko eines MI: 5 bis 25 %
- Jährliche Kosten der Statintherapie: 500 bis 1.500 USD
- Wirksamkeit von Statintherapie bei Prävention von MI: 30 bis 60 %

Ergebnis:

- Screening erweist sich als zunehmend kosteneffektiv für Männer und Frauen, wenn das 10-Jahres-Risiko für KHK ansteigt, die Kosten der Statintherapie sinken oder die Effektivität ansteigt

- Für Hochrisikopatienten (wie 58-jährige Männer, die rauchen und Bluthochdruck haben (mit einem prognostizierten Risiko 23 %) wird ein CRP-Screening dann kostensparend, wenn die jährlichen Kosten der Statintherapie auf 500 USD reduziert werden sowie eine Effektivität von 45 % und größer angenommen wird
- Für Niedrigrisikopatienten: Screening relativ kosteneffektiv falls jährliche Kosten der Statintherapie unter 1.000 USD
- Falls Kosten der Statintherapie auf 1 USD gesenkt, inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Ratio 4.900 USD/QALY für 58-jährige Männer und 19.600 für gleichaltrige Frauen
- Falls zu direkten medizinischen Kosten noch Kosten für elektive Revaskularisation mit entweder perkutaner koronarer Intervention oder koronarer Bypass-Operation hinzugekommen werden (Quelle dafür: Gotto Am J Cardiol 2000) ergäbe sich für 58-jährigen Mann eine IKER von 40.100 USD/QALY und für gleichaltrige Frauen 87.300
- Gemäß AFCAPS/TexCAPS-Studie wurde eine Aspirinbehandlungsrate von 17 % im Basisfall angenommen: würde man die Rate auf 90 % erhöhen, so ergäbe sich ein niedrigeres Grundrisiko, weshalb die IKER für Männer und Frauen auf 69.100 und 127.700 USD/QALY steigen würden
- Falls nicht, wie im Basisfall, angenommen wird, dass Statine bei Personen mit niedrigen CRP- und LDL-Spiegeln nicht wirksam sind, sondern die Effektivität bis 45 % erhöht wird, ergibt sich für die Strategie der Behandlung aller mit Statinen eine Verbesserung der IKER auf 101.400 und 180.800 USD/QALY für Männer und Frauen

Mittelmäßig sensitive Parameter:

Nutzwerte von Post-MI

Diskontierungsrate:

Kosten der kardiovaskulären Ereignisse

Wirksamkeit der Statine zur Schlaganfallprävention

Insensitive Parameter:

Variationen aller anderen Parameter innerhalb des klinisch plausiblen Ranges

8 Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

8.1 Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse

-> Allgemein: Annahmen konservativ!

- Sensitivitätsanalyse zeigt hohe Sensitivität der Ergebnisse gegenüber den Parametern RR einer MI, Kosten einer Statintherapie und Wirksamkeit der Statine bei Prävention von MI bei hohem CRP -> RR von MI beruhte auf AFCAPS-Studie = Niedrigrisikopopulation -> bei Risikosteigerung könnte sich auch die IKER von Screening verbessern, ebenso könnte man damit rechnen, dass es kostengünstigere aber ebenso wirksame Statine gibt oder das Patent ausläuft
- Oder geringere Dosen verwendet werden
- Potenzielle Nebenwirkungen der Statine (Exzessmortalität) nicht miteingerechnet (gestützt auf frühere Daten, die gute Verträglichkeit bestätigt haben)
- Weiterhin nicht berücksichtigt: anderweitiger Nutzen der Statintherapie auf andere kardiovaskuläre Ergebnisparameter (Revaskularisationsprozeduren für Patienten ohne MI)
- Datenmangel: keine Einflüsse von Statinen auf andere kardiovaskuläre Ergebnisse miteingerechnet (z. B. Revaskularisierungen bei Patienten ohne MI)

8.2 Bemerkungen hinsichtlich Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)

- Keine Angaben zur Modellvalidierung, obwohl Hinweis, dass Ergebnisse ähnlich denen der AFCAPS-Studie waren
- AFCAPS-Population ist Niedrigrisikopopulation, daher Annahmen konservativ

8.3 Schlussfolgerungen

Ein CRP-Screening mit Konsequenzen für eine anschließende Statintherapie ist bei männlichen und weiblichen Patienten mittleren Alters ohne offenkundige Hyperlipidämie (mit moderatem bis hohem Risiko) im Sinn einer Primärprävention relativ kosteneffektiv, in einigen Fällen sogar kostensparend

9 Kommentar

Grafische Modelldarstellung plausibel, Aufführung aller Parameter in Tabellen, schlüssige Diskussion

10 Ähnliche Publikationen/Originalpublikationen/Technische Berichte

AFCAPS/TexCAPS-Studie: Downs 1998 ist wichtigste Publikation, die für die Modellannahmen verwendet wurde, da vor allem die Charakteristika der Studienpopulation aber auch andere Parameter daraus entnommen wurden.

Weiterhin: Blake/Ridker/Kuntz: "Projected Life-Expectancy Gains with Statin Therapy for Individuals With Elevated C-Reactive Protein Levels" Journal of the American College of Cardiology 2002, Vol. 40, Nr.1 (weiteres Modell aus dieser Arbeitsgruppe)

ESS, SZUCS: „Medical-economical aspects of high sensitivity C-reactive protein assay for the prediction of coronary heart disease. An analysis in Germany and Italy.“ Ital Heart J 2001; 2(3): 181-188.

1 Fragestellung und Evaluationsrahmen

1.1 Technologie

Anwendung eines CRP-Tests zur Risikostratifizierung für KHK mit Behandlungskonsequenzen in zwei verschiedenen Fällen:

- a) In augenscheinlich gesunder Studienpopulation (Primärprävention) mit Aspirin- oder Statintherapie als Folge bei erhöhtem CRP-Wert
- b) In Studienpopulation mit vorangegangenen MI oder instabiler AP mit Statintherapie (Sekundärprävention) als Folge bei erhöhtem CRP-Wert

Verglichene Strategien:

- a) Primärpräventionsmodell: drei verglichene Strategien:
 - A) Kein CRP-Test, therapeutische Verordnung von Cholesterin-senkender medikamentöser Therapie allein von Lipidspiegel und An- oder Abwesenheit anderer Risikofaktoren abhängig (keine genauere Beschreibung!)
 - B) CRP-Test alle zwei Jahre, alle, die in Strategie A unabhängig von CRP Statine erhalten haben, erhielten sie auch hier. Bei Männern mit CRP-Serumspiegeln > 3 mg/l (CRP-positiv), Grenzlipidspiegeln und weniger als zwei Risikofaktoren erhalten eine Statinbehandlung. CRP-positive Individuen mit LDL-Titer < 4,11 mmol/l oder Gesamtcholesterinspiegel < 5,11 mmol/l (wünschenswerte Lipidspiegel) erhalten eine Aspirinbehandlung.
 - C) CRP-Test alle zwei Jahre, alle, die in Strategie A unabhängig von CRP Statine erhalten haben, erhielten sie auch hier. Die beiden anderen Gruppen (siehe oben) bekommen Aspirin.

- b) Sekundärpräventionsmodell: zwei verglichene Strategien:
- A) Kein CRP-Test. Behandlung aller Patienten mit Pravastatin
- B) CRP-Test alle sechs Monate. Bei erhöhtem CRP-Wert: Pravastatingabe

1.2 Fragestellung

Ermittlung der Kosten-Effektivität der Anwendung eines CRP-Tests zur Risikostratifizierung mit Behandlungskonsequenzen im Vergleich zu keinem Test anhand jeweils eines entscheidungsanalytischen Modells zur Primär- und eines zur Sekundärprävention

1.3 Perspektive

Perspektive ist gesamtgesellschaftlich laut Autoren (nur direkte medizinische Kosten berücksichtigt)

1.4 Zeithorizont

Fünf Jahre

1.5 Art der ökonomischen Evaluation

KEA (Primärpräventionsmodell) und KNA (Sekundärpräventionsmodell)

2 Studiendesign und Studien- bzw. Zielpopulation

2.1 Studientyp

Entscheidungsanalytische Modellierung

2.2 Datierung der zugrunde liegenden Daten

Für das Primärpräventionsmodell wurden folgende Quellen aus folgenden Jahren herangezogen:

1982: eine Publikation

1987: eine Publikation

1989: vier Publikationen

1993: drei Publikationen

1995: zwei Publikationen

1996: zwei Publikationen

1997: eine Publikation

1998: eine Publikation

2000: eine Publikation und zwei elektronische Datenquellen, von denen eine Daten von 1996 enthielt.

Insgesamt sechzehn Publikationen von 1982 bis 2000.

Für das Sekundärpräventionsmodell wurden folgende Quellen aus folgenden Jahren herangezogen:

1996: eine Publikation

1997: ein Lehrbuch

1998: eine Publikation

1999: eine Publikation

Kostendaten entstammen folgenden Quellen und Jahren:

1997: eine Publikation

1998: eine Publikation

2000: eine Publikation

und eine nicht aufgeführte und daher nicht datierbare Internetquelle

a) Primärprävention:

- Studienpopulation/Auswahl der Kohortenaufteilung:
- National Health and Nutrition Examination Survey (Johnson 1993)
- Prävalenzdaten zu Cholesterinspiegeln bei europäischen Erwachsenen:
- Seven Countries Studie (Verschuren 1995, Menotti 1996) und andere Studien (Seidell 1989, Spagnolo 1989, Döring 1989)
- Risikofaktoreneinteilung Studienpopulation Cholesterinspiegel am Grenzniveau nach zwei oder mehr Risikofaktoren bzw. weniger als zwei: NCEP Expert Panel 1993
- Annahme einer Statintherapie bei hohen Lipid- oder Grenzniveau mit zwei oder mehr Risikofaktoren : Richtlinien von NCEP JAMA 1993
- Berechnung der Wahrscheinlichkeiten kardiovaskulärer Ereignisse über fünf Jahre für jede Gruppe:
- aus epidemiologischen Daten mehrerer Primärpräventionsstudien:
- (Physicians' Health Study 1989, WOSCOPS-Studie: Shepherd 1995, MRFIT-Studie: Kuller 1996 und 1982, Helsinki Heart Study: Frick 1987, Roivainen 2000) mit Anpassung an Gegebenheiten der Länder Deutschland und Italien unter Verwendung der Alters-, Geschlechts- und krankheitsspezifischen Mortalität (WHO Statistical Information Site 2000 für 1996)
- Effektivität von Aspirin bei hohem CRP, RR kardiovaskulärer Ereignisse zu senken: Ridker 1997
- Effektivität von Statinen bei hohem CRP, RR kardiovaskulärer Ereignisse zu senken: Ridker 1998
- Prävalenzdaten zu Serum-CRP-Spiegeln: persönliche Kommunikation mit Kluft, Leiden, Niederlande und Expertenpanel
- Daten zur Lebenserwartung: OECD Health Data 2000

b) Sekundärprävention:

- Daten zur Studienpopulation sowie Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses oder keines Ereignisses:
- CARE-Studie, doppelblind über fünf Jahre (Sacks 1996)
- Inzidenzdaten zu rekurrenten kardiovaskulären Ereignissen bei höchstem und niedrigstem Quintil von CRP sowie Entwicklung unter Pravastatingabe:
- Ridker 1998 und 1999
- Prävalenz des erhöhten CRP:
- Ridker 1998
- Daten zu Nutzwerten für MI und andere kardiovaskuläre Ereignisse: Quelle unklar

d) Kostendaten:

Aus Veröffentlichungen von Szucs 2000, Obermann 1997, Gianetti 1998 und Expertenmeinung, weiterhin aus Rote Liste Deutschland (Statintherapie) und persönliche Kommunikation Dade Behring (CRP-Test)

2.3 Studienpopulation/Zielpopulation

a) Primärprävention:

- Drei Kohorten von je 100.000 Männern:
 - 35 bis 44 Jahre
 - 45 bis 54 Jahre
 - 55 bis 64 Jahre
- Jede Kohorte untergliedert nach: Serum-Gesamtcholesterin und LDL-Spiegel in drei weitere Kohorten: hohe Lipidspiegel (Gesamtcholesterin > 7,8 mmol/l oder LDL > 4,9 mmol/l)
- Grenzwertige Lipidspiegel (Gesamtcholesterin zwischen 5,11 und 7,8 mmol/l oder LDL zwischen 4,11 und 4,90 mmol/l)
- Optimale Lipidspiegel (Gesamtcholesterin < 5,11 mmol/l oder LDL < 4,11 mmol/l)
- ➔ Unklarheit bezüglich des Wortes „oder“: wie verhält es sich beispielsweise, wenn jemand bezüglich des Gesamtcholesterins als grenzwertig und hinsichtlich LDL als zu hoch eingestuft wird? Zu welcher Kategorie gehört dieser?
- Weiterhin: Unterteilung der Kohorte mit Grenzwert-Lipidniveau in Personen mit zwei oder mehr weiteren Risikofaktoren bzw. weniger als zwei weiteren Risikofaktoren (Beschreibung der Risikofaktoren in NCEP JAMA 1993).

-> Annahme: Statinbehandlung derer mit hohen Lipidspiegeln sowie derer mit grenzwertigen Spiegeln und zwei oder mehr anderweitigen Risikofaktoren

b) Sekundärprävention:

Patienten mit einer Anamnese von MI sowie durchschnittlichem Lipidspiegel (Gesamtcholesterin < 4,52 mmol/l). Kohorte von 10.000 Patienten mit den gleichen Charakteristika wie in der CARE-Studie

2.4 Setting

Einerseits italienisches andererseits deutsches Gesundheitssystem. Genaue Angaben, welche Screening/Behandlungen als ambulant oder stationär angenommen wurden, fehlen im Text.

2.5 Spezifikation der Technologie

Keine nähere Spezifikation des CRP-Tests an sich, da man auf publizierte Daten als Quelle für die Modellparameter zurückgreift. Da Prävalenzdaten zu CRP-Spiegeln aus Ridker 1998 einfließen, wird von der dort beschriebenen Technologieanwendung ausgegangen. Der Diskussion entnehmbar: hs-CRP-Assay.

Insgesamt lehnen sich die Interventionsstrategien an die Leitlinien des NCEP Expert Panel 1993 an.

3 Gesundheitseffekte

3.1 In der Synthese untersuchte klinische Parameter

Primärpräventionsmodell:

- Kardiovaskulärer Tod: Tod durch KHK oder tödlicher MI oder tödlicher ischämischer Schlaganfall
- MI: nichttödlicher MI
- Andere kardiovaskuläre Ereignisse: instabile oder schwere stabile AP, die eine Angiografie, PTCA oder koronare Bypass-Operation erfordert oder nichttödlicher ischämischer Schlaganfall

Sekundärpräventionsmodell:

tödliches koronares Ereignis oder nichttödlicher MI

3.2 Annahmen

a) Primärprävention:

-> Daten zur Studienpopulation und Auswahl der Kohortenaufteilung:

Aus dem National Health and Nutrition Examination Survey (Johnson 1993)

Prävalenzdaten zu Cholesterinspiegeln bei europäischen Erwachsenen (keine Zahlen genannt):

Seven Countries Studie (JAMA 1995 Verschuren, und J Cardiovasc Risk 1996 Menotti) und andere Studien (Am J Epidemiol 1989 Seidell, Eur J Epidemiol 1989 Spagnolo und Soz Präventivmed 1989 Döring)

Risikofaktoreneinteilung der Studienpopulation mit Cholesterinspiegel am Grenzniveau nach zwei oder mehr Risikofaktoren bzw. weniger als zwei: Verweis auf NCEP Expert Panel JAMA 1993)

Annahme einer Statintherapie bei hohen Lipidspiegeln oder Grenzniveaus mit zwei oder mehr Risikofaktoren : Richtlinien von NCEP JAMA 1993

-> Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei Eintritt eines Ereignisses um

- Einen Tod durch KHK handelt: 0,15
- Einen nichttödlichen MI handelt: 0,50
- Ein anderes kardiovaskuläres Ereignis handelt: 0,35 (Quelle unklar)

-> Berechnung der Wahrscheinlichkeiten kardiovaskulärer Ereignisse über fünf Jahre für jede Gruppe („Gruppe“ nicht näher spezifiziert, daher unklar, was damit gemeint ist): aus epidemiologischen Daten mehrerer Primärpräventionsstudien: (Physicians' Health Study 1989, WOSCOPS: Shepherd 1995, MRFIT: Kuller 1996 und JAMA 1982, Helsinki Heart Study: Frick 1987, Roivainen 2000) mit Anpassung an Gegebenheiten der Länder Deutschland und Italien unter Verwendung der Alters-, Geschlechts- und krankheitsspezifischen Mortalität (WHO Statistical Information Site 2000 für 1996)

-> Risikoreduktion durch Aspirin bei erhöhtem CRP: 60 % (Ridker 1997)

-> Risikoreduktion durch Statine bei erhöhtem CRP: 80 % (Ridker 1998)

-> Prävalenz erhöhter CRP-Spiegel pro Altersgruppe (persönliche Kommunikation mit Kluft, Leiden, Niederlande und einem Expertenpanel):

- 35 bis 44 J: 10 %

- 45 bis 54 J: 20 %

- 55 bis 64 J: 30 %

-> Mortalitätsraten für kardiovaskuläre Erkrankungen und Lebenserwartung (im Folgenden LE) von Männern in Deutschland nach Altersgruppen (WHO Statistical Information Website 2000):

- 35 bis 44: 28/100.000 (M) und 35,9 J bei Alter 40 J (LE)

- 45 bis 54: 132/100.000 (M) und 27,6 J bei Alter 50 J (LE)

- 55 bis 64: 330/100.000 (M) und 18,8 J bei Alter 60 J (LE)

-> Mortalitätsraten für kardiovaskuläre Erkrankungen und Lebenserwartung von Männern in Italien nach Altersgruppen (WHO Statistical Information Website 2000):

- 35 bis 44: 22,2/100.000 (M) und 37,3 J bei Alter 40 J (LE)

- 45 bis 54: 94/100.000 (M) und 28,5 J bei Alter 50 J (LE)

- 55 bis 64: 250,6/100.000 (M) und 19,6 J bei Alter 60 J (LE)

-> Berechnung der LYS nach Formel: (Anzahl der verhinderten Todesfälle * Lebenserwartung in diesem Alter)

b) Sekundärprävention

Studienpopulation entspricht der CARE-Studie (Sacks 1996), siehe Punkt 2.3 b)

Prävalenz hoher CRP-Spiegel: 40 % (Ridker 1998)

Anteil rekurrenter Ereignisse bei hohem CRP, die unter Pravastatingabe verhindert werden können: 54 %

Anteil rekurrenter Ereignisse bei niedrigem CRP, die unter Pravastatingabe verhindert werden können: 25 % (unter der Voraussetzung, dass die beiden Gruppen (niedriges und hohes CRP) identische Spiegel bezüglich LDL, Gesamtcholesterin und Triglyzeriden besitzen)

Bei erhöhtem CRP RR rekurrenter Ereignisse 75 % höher als bei niedrigem.

-> Quelle: Ridker 1998 und 1999

c) Kostendaten:

Aus Veröffentlichungen: Szucs 2000, Obermann 1997, Gianetti 1998 und Expertenmeinung, weiterhin aus Rote Liste Deutschland (Statintherapie) und persönliche Kommunikation Dade Behring (CRP-Test)

3.3 Berücksichtigung von Primärstudien: Studiendesigns und Ein-/Ausschlusskriterien

K. A.

3.4 Quellen- und Suchstrategie bei der Recherche

K. A.

3.5 Validitäts- bzw. Qualitätskriterien bei der Bewertung von Primärstudien

K. A.

3.6 Methoden der Bewertung von Relevanz und Validität bzw. Qualität der Primärstudien

K. A.

3.7 Methoden der Extraktion von Daten aus den Primärstudien

K. A.

3.8 Anzahl berücksichtigter Primärstudien

Hier angegeben Summe berücksichtigter Studien (könnten auch Reviews oder Metaanalysen sein).

Autoren geben keine Zahl an, Summe vom HTA-Autorenteam ermittelt:

Primärpräventionsmodell: 15 Primärstudien, ein Kommentar, OECD-Gesundheitsdaten und statistische Information der WHO

Sekundärpräventionsmodell: drei Primärstudien und ein Lehrbuch

Kostendaten: drei Primärstudien und Rote Liste

3.9 Methode der Synthese gesundheitsbezogener Parameter

Entscheidungsanalytische Modellierung

3.10 Untersuchung der Heterogenität der gesundheitsbezogenen Parameter

Entfällt (hier keine Metaanalyse)

3.11 Ergebnisse der Synthese

Strategie B effektiver als Strategie C. Und beide effektiver als A.

Reduktion steigt mit Alter an, da Serum-CRP-Spiegel über 3 mg/l und Ereignisrate mit dem Alter zunimmt

Detaillierte Ergebnisse unter 6

3.12 Effektmaße für die ökonomische Analyse

KEA: gewonnene Lebensjahre

KNA: QALY

4 Kosten

4.1 Berücksichtigte Ressourcenveränderungen

Direkte medizinische Kosten: Kosten für CRP-Test, für Statinbehandlung, Aspirinbehandlung, Kosten für kardiovaskulären Tod, MI (inklusive Follow-up-Kosten) und andere kardiovaskuläre Ereignisse

4.2 Beschreibung des Mengengerüsts

K. A.

4.3 Monetäre Bewertung des Mengengerüsts

K. A., da Mengengerüst hier nicht aufgelistet, aber folgende Kosten gingen ein, die Quellen waren im Einzelnen nicht zuzuordnen:

Kosten für CRP-Test (4 x der Verkaufspreis des Tests): 3,80 Euro (D), 7,50 Euro (I) -> ohne Erklärung

Statinbehandlung: 870 Euro (D), 830 Euro (I) pro Patientenjahr der Behandlung

Analog für Aspirin: 23 Euro (D), 20 Euro (I)

Kardiovaskulärer Tod: 3730 Euro (D), 2580 Euro (I)

MI (inklusive Follow-up-Kosten): 15300 Euro (D), 11400 Euro (I)

Andere kardiovaskuläre Ereignisse: 4700 Euro (D), 3890 Euro (I)

4.4 Währung

Euro (Bezugsjahr fehlt)

5 Diskontierung

K. A.

6 Ergebnisse

6.1 Ergebnisse für Primärpräventionsmodell

6.1.1 Ermittelte Gesundheitseffekte

- Angabe der (gewonnenen Lebensjahre):

Deutschland:

Strategie B:

35 bis 44 J: 431 Life year saved (LYS)

45 bis 54 J: 3.367 LYS

55 bis 64 J: 5.640 LYS

Strategie C:

35 bis 44 J: 287 LYS

45 bis 54 J: 2.926 LYS

55 bis 64 J: 4324 LYS

Italien:

Strategie B:

35 bis 44 J: 485 LYS

45 bis 54 J: 3.078 LYS

55 bis 64 J: 5.449 LYS

Strategie C:

35 bis 44 J: 224 LYS

45 bis 54 J: 2.629 LYS

55 bis 64 J: 4.018 LYS

- Gesamtanzahl kardiovaskulärer Ereignisse über fünf Jahre in einer Kohorte von 300.000 deutschen Männern gemäß Alter im Primärpräventionsmodell:

Strategie A:

35 bis 44 J: 934

45 bis 54 J: 4.400

55 bis 64 J: 11.000

Strategie B:

35 bis 44 J: 842

45 bis 54 J: 3.483

55 bis 64 J: 9.000

Strategie C:

35 bis 44 J: 882

45 bis 54 J: 3.690

55 bis 64 J: 9.440

- Gesamtanzahl kardiovaskulärer Ereignisse über fünf Jahre in einer Kohorte von 300.000 italienischen Männern gemäß Alter im Primärpräventionsmodell:

Strategie A:

35 bis 44 J: 740

45 bis 54 J: 3.134

55 bis 64 J: 8.351

Strategie B:

35 bis 44 J: 658

45 bis 54 J: 2.414

55 bis 64 J: 6.500

Strategie C:

35 bis 44 J: 699

45 bis 54 J: 2.629

55 bis 64 J: 6.986

- Reduktion der Gesamtanzahl von kardiovaskulären Ereignissen über fünf Jahre in einer Kohorte von 300.000 deutschen Männern nach Alter im Primärpräventionsmodell in % für Strategien B und C im Vergleich zu Strategie A:

Strategie B:

35 bis 44 J: Reduktion um 12 %

45 bis 54 J: Reduktion um 18 %

55 bis 64 J: Reduktion um 21 %

Strategie C:

35 bis 44 J: Reduktion um 7 %

45 bis 54 J: Reduktion um 14,5 %

55 bis 64 J: Reduktion um 16,2 %

- Reduktion der Gesamtanzahl von kardiovaskulären Ereignissen über fünf Jahre in einer Kohorte von 300.000 italienischen Männern nach Alter im Präventionsmodell in % für Strategien B und C im Vergleich zu Strategie A:

Vergleich zu Strategie A:

Strategie B: 35 bis 44 J:

Reduktion um 11,7 %

45 bis 54 J: Reduktion um 18,3 %

55 bis 64 J: Reduktion um 22,2 %

Strategie C:

35 bis 44 J: Reduktion um 6,30 %

45 bis 54 J: Reduktion um 14,5 %

55 bis 64 J: Reduktion um 16,3 %

Strategie B effektiver als Strategie C. Und beide effektiver als A.

Reduktion steigt mit Alter an, da Serum-CRP-Spiegel über 3 mg/l und Ereignisrate mit dem Alter zunimmt.

6.1.2 Ermittelte Kosten

Nur im (relativ ungenauen) Diagramm dargestellt, genaue Zahlen nicht angegeben.

Ergebnisse für Italien (Kohorte von 300.000 Männern):

Strategie B ist für alle drei Altersgruppen über fünf Jahre gesehen die teuerste Strategie:

35 bis 44 J: ca. 40 Mio. Euro

45 bis 54 J: ca. 85 Mio. Euro

55 bis 64 J: ca. 150 Mio. Euro

Zwischen Strategie A und C gibt es über die Altersgruppen hinweg kaum Unterschiede im Diagramm. Nur bei der höchsten Altersgruppe sieht man einen merklichen Unterschied: A ist teurer als C.

Strategie A:

35 bis 44 J: ca. 26 Mio. Euro

45 bis 54 J: ca. 50 Mio. Euro

55 bis 64 J: ca. 95 Mio. Euro

Strategie C:

35 bis 44 J: ca. 27 Mio. Euro

45 bis 54 J: ca. 50 Mio. Euro

55 bis 64 J: ca. 90 Mio. Euro

Ergebnisse für Deutschland (Kohorte von 300.000 Männern):

Auch hier der gleiche Trend wie bei Italien, nur mit anderen zugehörigen Werten im Diagramm:

Strategie B durchweg teuerste Strategie:

35 bis 44 J: ca. 50 Mio. Euro

45 bis 54 J: ca. 110 Mio. Euro

55 bis 64 J: ca. 235 Mio. Euro

Strategie A:

35 bis 44 J: ca. 35 Mio. Euro

45 bis 54 J: ca. 75 Mio. Euro

55 bis 64 J: ca. 195 Mio. Euro

Strategie C

35 bis 44 J: ca. 40 Mio. Euro

45 bis 54 J: ca. 70 Mio. Euro

55 bis 64 J: ca. 175 Mio. Euro

6.1.3 Synthese von Kosten und Effekten

Inkrementelle Kosten-Effektivität der Strategie B gegenüber A in Deutschland:

35 bis 44 J: 44.630 Euro/gewonnenem Lebensjahr

45 bis 54 J: 10.217 Euro/gewonnenem Lebensjahr

55 bis 64 J: 7.760 Euro/gewonnenem Lebensjahr

Inkrementelle Kosten-Effektivität der Strategie C gegenüber A in Deutschland:

35 bis 44 J: 5.318 Euro/gewonnenem Lebensjahr

45 bis 54 J: kostensparend

55 bis 64 J: kostensparend

Inkrementelle Kosten-Effektivität der Strategie B gegenüber A in Italien:

35 bis 44 J: 36.270 Euro/gewonnenem Lebensjahr

45 bis 54 J: 16.950 Euro/gewonnenem Lebensjahr

55 bis 64 J: 9.905 Euro/gewonnenem Lebensjahr

Inkrementelle Kosten-Effektivität der Strategie C gegenüber A in Italien:

35 bis 44 J: 11.203 Euro/gewonnenem Lebensjahr

45 bis 54 J: kostensparend

55 bis 64 J: kostensparend

Inkrementelle Kosten-Effektivität nimmt mit wachsendem Alter zu, da Zahl verhinderter Tode und kardiovaskulärer Ereignisse mit dem Alter ansteigt.

6.2 Ergebnisse für Sekundärpräventionsmodell

- Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse über fünf Jahre hinweg in einer Kohorte von 10.000 Patienten mit einer Geschichte von MI oder instabiler AP sowie hohen CRP-Spiegeln mit und ohne Pravastatinbehandlung:

Kardiovaskulärer Tod: Pravastatin nach CRP-Test: 420 vs. Placebo 580

MI: 832 Pravastatin nach CRP-Test vs. Placebo 1.125

Andere: 1.290 Pravastatin nach CRP-Test vs. Placebo 1.705

- IKER von Pravastatinbehandlung ohne Test (Strategie I) und mit CRP-Test (Strategie II) gegenüber keiner Behandlung:

Deutschland:

- Strategie I: 16.397 Euro/QALY
- Strategie II: 6.123 Euro/QALY

Italien:

- Strategie I: 16.417 Euro/QALY
- Strategie II: 6.830 Euro/QALY

CRP-Test mit anschließender Pravastatinbehandlung zeigt weit bessere IKER als Pravastatinbehandlung für alle.

7 Behandlung von Unsicherheiten

Statistische Analyse: Kohortensimulation

Sensitivitätsanalyse im Primärpräventionsmodell für Parameter „Preis des Tests“ und „Preis kardiovaskulärer Ereignisse“

Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (jeweils Strategien B oder C gegen A):

Italien:

Variation des Parameters „Preis des Tests“ und sein Einfluss auf die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Ratio (Euro/gerettete Lebensjahre):

Preis des Tests 50 % höher:

Strategie B:

35 bis 44 J: 45.675

45 bis 54 J: 10.350

55 bis 64 J: 7.840

Strategie C:

35 bis 44 J: 6.885

45 bis 54 J: kostensparend

55 bis 64 J: kostensparend

Preis des Tests 100% höher:

Strategie B:

35 bis 44 J: 46.770

45 bis 54 J: 10.452

55 bis 64 J: 7.924

Strategie C:

35 bis 44 J: 8.540

45 bis 54 J: kostensparend

55 bis 64 J: kostensparend

Variation des Parameters „Preis kardiovaskulärer Ereignisse“ und sein Einfluss auf die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Ratio (Euro/gerettete Lebensjahre):

Preis kardiovaskulärer Ereignisse 30 % höher:

Strategie B:

35 bis 44 J: 4.4014

45 bis 54 J: 9.429

55 bis 64 J: 6.736

Strategie C:

35 bis 44 J: 4.795

45 bis 54 J: kostensparend

55 bis 64 J: kostensparend

Preis kardiovaskulärer Ereignisse 30 % niedriger:

Strategie B:

35 bis 44 J: 45.246

45 bis 54 J: 11.004

55 bis 64 J: 8.785

Strategie C:

35 bis 44 J: 5.841

45 bis 54 J: kostensparend

55 bis 64 J: kostensparend

Deutschland

Variation des Parameters „Preis des Tests“ und sein Einfluss auf die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Ratio (Euro/gerettete Lebensjahre):

Preis des Tests 50 % höher:

Strategie B:

35 bis 44 J: 38.200

45 bis 54 J: 12.232

55 bis 64 J: 10.077

Strategie C:

35 bis 44 J: 15.392

45 bis 54 J: 375

55 bis 64 J: kostensparend

Preis des Tests 100 % höher:

Strategie B:

35 bis 44 J: 40.139

45 bis 54 J: 12.536

55 bis 64 J: 10.249

Strategie C:

35 bis 44 J: 19.581

45 bis 54 J: 807

55 bis 64 J: kostensparend

Variation des Parameters „Preis kardiovaskulärer Ereignisse“ und sein Einfluss auf die IKER (Euro/gerettete Lebensjahre):

Preis kardiovaskulärer Ereignisse 30 % höher:

Strategie B:

35 bis 44 J: 35.885

45 bis 54 J: 11.390

55 bis 64 J: 9.126

Strategie C:

35 bis 44 J: 10.777

45 bis 54 J: kostensparend

55 bis 64 J: kostensparend

Preis kardiovaskulärer Ereignisse 30 % niedriger:

Strategie B:

35 bis 44 J: 36.660

45 bis 54 J: 12.464

55 bis 64 J: 10.684

Strategie C:

35 bis 44 J: 11.629

45 bis 54 J: 478

55 bis 64 J: kostensparend

-> Laut Aussage der Autoren sei der Preis des Tests als Parameter deshalb robust, weil der Preis, um die ganze Kohorte zu testen (0,95 Mio. Euro in Deutschland und 1,88 Mio. Euro in Italien) weniger als 2 % der Ereigniskosten in der Kohorte 45 bis 54 Jahre und sogar weniger als 1 % in der Kohorte 55 bis 64 Jahre in Deutschland ausmacht.

Keine Sensitivitätsanalyse im Sekundärpräventionsmodell

8 Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

8.1 Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse

- Schwächen entscheidungsanalytischer Modellierung allgemein:

Zusammenfügen von Daten aus ganz vielen unterschiedlichen Studien und Studienpopulationen

- Zwei Hauptschwächen speziell dieser Studie von Autoren genannt:

a) Einige Annahmen bedürfen weiterer Forschung: Prävalenz von CRP-Spiegeln über 3 mg/l bei gesunden erwachsenen Europäern und differenzielle Effektivität der Prävention von Aspirin und Statinen (hier verwendete Daten beruhen auf eingebetteten Fall-Kontrollstudien)

b) Keine Kosten-Effektivität bei Frauen und Alten ermittelt -> exponentieller Anstieg kardiovaskulärer Erkrankungsinzidenz bei letzteren

8.2 Bemerkungen hinsichtlich Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)

- Es gibt laut Autoren auf dem Gebiet Kosten-Effektivität der Statine keine einheitlichen Ergebnisse aus anderen Studien. D. h. dass IKER stark variieren, die meisten Autoren aber ähnliche Schlüsse

ziehen wie vorliegende Studie.

- Frauen und Alte wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen, was sich negativ auf die Generalisierbarkeit der Studie auswirkt.

8.3 Schlussfolgerungen

Sowohl auf dem Gebiet der Primär- als auch der Sekundärprävention kann ein CRP-Test dazu beitragen, dass Hochrisikoindividuen besser bestimmt werden können, was letztendlich in eine Strategie aus Behandlung und Test mündet, die mit besseren Ergebnissen verbunden ist und als kosteneffektivere Strategie gewertet werden kann.

9 Kommentar

Kaum Transparenz bezüglich Kostenerhebung, keine detaillierte Darstellung der Kosten, kein Vergleich der Strategien B und C, nur beide vs. A. Keine Beschreibung des Modells, keine Modellvalidierung, nur teilweise kritische Diskussion der Ergebnisse.

Genaueres siehe Qualitätsbewertung

10 Ähnliche Publikationen/Originalpublikationen/Technische Berichte

Von gleicher Arbeitsgruppe, vermutlich gleiches Modell zu Schweiz, Spanien und Frankreich, weiterhin entstammen mehrere bedeutsame Annahmen der CARE-Studie (Ridker 1998)

ESS, SZUCS: „Economical Aspects of High-Sensitivity C-Reactive Protein as Predictor of Coronary Heart Disease – An Analysis in France, Spain and Switzerland”, Heart Drug 2002; 2: 61-68.

1 Fragestellung und Evaluationsrahmen

1.1 Technologie

Anwendung eines CRP-Tests zur Risikostratifizierung für KHK mit Behandlungskonsequenzen in anfangs gesunder Studienpopulation (Primärprävention) mit Aspirin- oder Statintherapie als Folge bei erhöhtem CRP-Wert

Verglichene Strategien:

- A) Kein CRP-Test, therapeutische Verordnung von Cholesterin-senkender medikamentöser Therapie allein vom Lipidspiegel und der An- oder Abwesenheit anderer Risikofaktoren abhängig. Männer mit hohen Lipid- oder Grenzlipidspiegeln und zugleich zwei oder mehr anderen Risikofaktoren (Rauchen, Bluthochdruck, niedriges HDL, positive Familienanamnese für KHK, Alter über 40) erhielten Statine.
- B) CRP-Test, alle, die in Strategie A unabhängig von CRP Statine erhalten haben, erhielten sie auch hier. Männer mit CRP-Serumspiegeln > 3 mg/l (CRP-positiv), Grenzlipidspiegeln und weniger als zwei Risikofaktoren erhalten eine Statinbehandlung mit Pravastatin oder Lovastatin. CRP-positive Individuen mit LDL-Titer $< 4,11$ mmol/l oder Gesamtcholesterinspiegel $< 5,11$ mmol/l (wünschenswerte Lipidspiegel) erhalten eine Aspirinbehandlung.
- C) CRP-Test, alle, die in Strategie A unabhängig von CRP Statine erhalten haben, erhielten sie auch hier. Die beiden anderen Gruppen (siehe oben) erhalten Aspirin.

1.2 Fragestellung

Ermittlung der Kosten-Effektivität der Anwendung eines CRP-Tests zur Risikostratifizierung mit Behandlungskonsequenzen im Vergleich zu keinem Test anhand eines entscheidungsanalytischen

Modells zur Primärprävention in den Ländern Frankreich, Schweiz und Spanien.

1.3 Perspektive

Perspektive ist gesamtgesellschaftlich laut Autoren.

1.4 Zeithorizont

Fünf Jahre

1.5 Art der ökonomischen Evaluation

KEA

2 Studiendesign und Studien- bzw. Zielpopulation

2.1 Studientyp

Entscheidungsanalytische Modellierung

2.2 Datierung der zugrunde liegenden Daten

Für die Modellannahmen wurden zwölf Quellen aus den Jahren 1987 bis 2000 und für die Kostendaten fünf Quellen aus den Jahren 1997 bis 2000 verwendet.

- Studienpopulation/Auswahl der Kohortenaufteilung:
- National Health and Nutrition Examination Survey (Johnson 1993)
- Prävalenzdaten zu Cholesterinspiegeln bei europäischen Erwachsenen:
- Seven Countries Studie (Verschuren 1995 und Menotti 1996)
- Risikofaktoreneinteilung der Studienpopulation nach Cholesterinspiegel: am Grenzniveau Einteilung in zwei Gruppen: zwei oder mehr Risikofaktoren bzw. weniger als zwei und Annahme einer Statintherapie bei hohen Lipidspiegeln oder Grenzwerten mit zwei oder mehr Risikofaktoren: Richtlinien von NCEP JAMA 1993
- Berechnung der Wahrscheinlichkeiten kardiovaskulärer Ereignisse über fünf Jahre für jede Gruppe: aus epidemiologischen Daten mehrerer Primärpräventionsstudien: (Physicians' Health Study 1989, WOSCOPS: Shepherd 1995, MRFIT: JAMA 1997, Helsinki Heart Study: Frick 1987) mit Anpassung an Gegebenheiten der Länder Frankreich, Spanien und Schweiz unter Verwendung der Alters-, Geschlechts- und krankheitsspezifischen Mortalität (WHO Statistical Information Site 2000)
- Effektivität von Aspirin bei hohem CRP, RR kardiovaskulärer Ereignisse zu senken: Ridker 1997
- Effektivität von Statinen bei hohem CRP, RR kardiovaskulärer Ereignisse zu senken (Ridker 1998)
- Prävalenzdaten zu Serum-CRP-Spiegeln: persönliche Kommunikation mit Koenig, Ulm, in Anlehnung an MONICA-Studie
- Daten zur Lebenserwartung: OECD Health Data 2000
- e) Kostendaten:

Aus Veröffentlichungen:

Detournay 2000, Montagne 2000, Pelc 1997, Plans-Rubio 1998 und Szucs et Gutzwiller 1998 und Expertenmeinungen von Kardiologenmitgliedern aus dem CRP-Expertenpanel, persönliche Kommunikation mit Dr. Wagner, Dade Behring (CRP-Test).

2.3 Studienpopulation/Zielpopulation

- Drei Kohorten von je 100.000 Männern: 35 bis 44 Jahre
45 bis 54 Jahre
55 bis 64 Jahre
- Jede Kohorte untergliedert nach: Serum-Gesamtcholesterin und LDL-Spiegel in drei weitere Kohorten: hohe Lipidspiegel (Gesamtcholesterin > 7,8 mmol/l oder LDL > 4,9 mmol/l)
- Grenzwertige Lipidspiegel (Gesamtcholesterin zwischen 5,11 und 7,8 mmol/l oder LDL zwischen 4,11 und 4,90 mmol/l)
- Optimale Lipidspiegel (Gesamtcholesterin < 5,11 mmol/l oder LDL < 4,11 mmol/l).
- ➔ Hier Unklarheit bezüglich der Gruppeneinteilung aufgrund der Verwendung des Wortes „oder“: in welche Kategorie gehört jemand, der anhand seines Gesamtcholesterins als grenzwertig und anhand seines LDL-Spiegels als zu hoch eingeordnet wird?
- Weiterhin: Unterteilung der Kohorte mit grenzwertigen Lipidspiegeln in Personen mit zwei oder mehr weiteren Risikofaktoren bzw. weniger als zwei weiteren Risikofaktoren (Risikofaktoren: Rauchen, Bluthochdruck, niedriges HDL-Niveau, Familienanamnese für KHK und Alter über 40).

-> Annahme: Statinbehandlung derer mit hohen Lipidspiegeln sowie derer mit grenzwertigen Spiegeln und zwei oder mehr anderweitigen Risikofaktoren laut Richtlinien

2.4 Setting

Gesundheitssysteme dreier Länder: Frankreich, Spanien und Schweiz. Genaue Angaben, welche Screening/Behandlungen als ambulant oder stationär angenommen wurden, sind nicht angegeben.

2.5 Spezifikation der Technologie

Keine nähere Spezifikation des CRP-Tests an sich, da man auf publizierte Daten für die Modellierung zurückgreift. Der Diskussion entnehmbar: hs-CRP-Bestimmung. Insgesamt lehnen sich die Interventionsstrategien an die Richtlinien (NCEP Expert Panel 1993) an.

3 Gesundheitseffekte

3.1 In der Synthese untersuchte klinische Parameter

- Kardiovaskulärer Tod: Tod durch KHK oder tödlicher MI
- MI: nichttödlicher MI

Andere kardiovaskuläre Ereignisse: instabile oder schwere stabile AP, die eine Angiografie, PTCA oder koronare Bypass-Operation erfordert

3.2 Annahmen

- Daten zur Studienpopulation/Auswahl der Kohortenaufteilung:

National Health and Nutrition Examination Survey (Johnson 1993), genaue Annahmen siehe Kapitel

2.3 Studienpopulation

- Prävalenzdaten zu Cholesterinspiegeln bei europäischen Erwachsenen:

Seven Countries Studie (Verschuren 1995, und Menotti 1996), keine Zahlen angegeben

- Risikofaktoreneinteilung der Studienpopulation bei Cholesterinspiegel am Grenzniveau anhand weiterer Risikofaktoren : Einteilung in zwei Gruppen -> zwei oder mehr Risikofaktoren bzw. weniger als zwei und Annahme einer Statintherapie bei hohen Lipidspiegeln oder Grenzniveau mit zwei oder mehr Risikofaktoren: Richtlinien von NCEP 1993

- Berechnung der Wahrscheinlichkeiten kardiovaskulärer Ereignisse über fünf Jahre für jede Gruppe (keine näheren Angaben, ob sich Gruppe auf Alters- oder Interventionsstrategiegruppe bezieht):

aus epidemiologischen Daten mehrerer Primärpräventionsstudien:

(Physicians' Health Study 1989, WOSCOPS: Shepherd 1995, MRFIT 1997, Helsinki Heart Study: Frick 1987) mit Anpassung an Gegebenheiten der Länder Frankreich, Spanien und Schweiz unter Verwendung der Alters-, Geschlechts- und krankheitsspezifischen Mortalität (WHO Statistical Information Site 2000)

Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei Eintritt eines Ereignisses um

- Einen Tod durch KHK handelt: 0,15
- Einen nichttödlichen MI handelt: 0,50
- ein anderes kardiovaskuläres Ereignis handelt: 0,35 (Quelle unklar)

Risikoreduktion durch Aspirin bei erhöhtem CRP: 60 % (Ridker1997)

Risikoreduktion durch Statine bei erhöhtem CRP: 80 % (Ridker 1998)

Prävalenz erhöhter CRP-Spiegel pro Altersgruppe in der Gesamtbevölkerung (persönliche Kommunikation, Prof. Koenig, Ulm):

- 35 bis 44 J: 17 %
- 45 bis 54 J: 23 %
- 55 bis 64 J: 30 %

Mortalitätsraten für kardiovaskuläre Erkrankungen und Lebenserwartung von Männern in Frankreich nach Altersgruppen (WHO Statistical Information und OECD Health Data 2000):

- 35 bis 44: 15,1/100.000 (M) und 36,7 J bei Alter 40 J (LE)
- 45 bis 54: 42,5/100.000 (M) und 29,5 J bei Alter 50 J (LE)
- 55 bis 64: 113,9/100.000 (M) und 20,0 J bei Alter 60 J (LE)

Mortalitätsraten für kardiovaskuläre Erkrankungen und Lebenserwartung von Männern in Spanien nach Altersgruppen (WHO Statistical Information und OECD Health Data 2000):

- 35 bis 44: 18,0/100.000 (M) und 37,1 J bei Alter 40 J (LE)
- 45 bis 54: 59,3/100.000 (M) und 28,3 J bei Alter 50 J (LE)
- 55 bis 64: 164,1/100.000 (M) und 19,9 J bei Alter 60 J (LE)

Mortalitätsraten für kardiovaskuläre Erkrankungen und Lebenserwartung von Männern in der Schweiz nach Altersgruppen (WHO Statistical Information und OECD Health Data 2000):

- 35 bis 44: 13,3/100.000 (M) und 38,2 J bei Alter 40 J (LE)
- 45 bis 54: 49,4/100.000 (M) und 30,5 J bei Alter 50 J (LE)
- 55 bis 64: 149,3/100.000 (M) und 20,5 J bei Alter 60 J (LE)

Berechnung der LYS nach Formel: (Anzahl der verhinderten Todesfälle*Lebenserwartung in mittlerem Alter der Kohorte)

3.3 Berücksichtigung von Primärstudien: Studiendesigns und Ein-/Ausschlusskriterien

K. A.

3.4 Quellen und Suchstrategie bei der Literaturrecherche

K. A.

3.5 Validitäts- bzw. Qualitätskriterien bei der Bewertung der Primärstudien

K. A.

3.6 Methoden der Bewertung von Relevanz und Validität bzw. Qualität der Primärstudien

K. A.

3.7 Methoden der Extraktion von Daten aus den Primärstudien

K. A.

3.8 Anzahl berücksichtigter Primärstudien

Für Modellannahmen:

1987: eine Publikation

1989: eine Publikation

1993: zwei Publikationen

1995: zwei Publikationen

1996: eine Publikation

1997: zwei Publikation

1998: eine Publikation

2000: zwei elektronische Quellen

Für Kostendaten:

1997: eine Publikation

1998: zwei Publikationen

2000: zwei Publikationen

Summe berücksichtigter Quellen allgemein von Autoren nicht angegeben, vom HTA-Autorenteam wurden insgesamt zwölf Quellen für die Modellannahmen gezählt. Für die Kostendaten wurden fünf Quellen gefunden.

3.9 Methode der Synthese der gesundheitsbezogenen Parameter

Entscheidungsanalytische Modellierung

3.10 Untersuchung der Heterogenität der gesundheitsbezogenen Parameter

Entfällt (hier keine Metaanalyse)

3.11 Ergebnisse der Synthese

Strategie B effektiver als Strategie C. Und beide effektiver als A.

Detaillierte Ergebnisse siehe unter Punkt 6.

3.12 Effektmaße für die ökonomische Analyse

Kosten pro gewonnenem Lebensjahr, laut Autoren inkrementelle Kosten zwischen Strategie B und C verglichen mit inkrementellen Outcomes (LYS) zwischen B und C, findet sich jedoch in den Ergebnissen so nicht wieder: Hier werden beide Strategien mit A verglichen.

4 Kosten

4.1 Berücksichtigte Ressourcenveränderungen

Direkte Kosten: Kosten für CRP-Test, für Statinbehandlung, Aspirinbehandlung, Kosten für kardiovaskulären Tod, MI (inklusive Follow-up-Kosten) und andere kardiovaskuläre Ereignisse.

4.2 Beschreibung des Mengengerüsts

K. A. ,Mengengerüst anhand der Modellannahmen teilweise nachvollziehbar

4.3 Monetäre Bewertung des Mengengerüsts

K. A. da Mengengerüst hier nicht aufgelistet, aber folgende Kosten gingen ein:

Kosten für CRP-Test (4 x der Verkaufspreis des Tests): 1,22 Euro (F), 2 Euro (E), 0,83 Euro (CH)

Statinbehandlung: 886 Euro (F), 893 Euro (E), 889 Euro (CH) pro Patientenjahr der Behandlung

Analog für Aspirin: 36 Euro (F), 33 Euro (E), 39 Euro (CH)

Kardiovaskulärer Tod: 4.440 Euro (F), 2.315 Euro (E), 4.840 Euro (CH)

MI (inklusive Follow-up-Kosten): 13.321 Euro (F), 8.360 Euro (E), 15.830 Euro (CH)

Andere kardiovaskuläre Ereignisse: 5.833 Euro (F), 3.490 Euro (E), 5.550 Euro (CH)

K. A. zu Art der Kosten (administrative oder Marktpreise etc.)

Kosten für kardiovaskuläre Ereignisse entstammen für Frankreich den Quellen Detournay 2000, Montagne 2000 und Pelc 1997; für Spanien Plans-Rubio 1998 und für die Schweiz Szucs et Gutzwiller 1998

4.4 Währung

Euro, kein Bezugsjahr, keine Angaben zur Währungskonversion von Schweizer Franken in Euro

5 Diskontierung

K. A.

6 Ergebnisse

6.1 Ermittelte Gesundheitseffekte

Kumulative Anzahl von kardiovaskulären Ereignissen über fünf Jahre in einer Kohorte von 100.000 französischen Männern nach Alter für die Strategien A, B und C:

Strategie A:

35 bis 44 J: 766

45 bis 54 J: 2.334

55 bis 64 J: 5.666

Strategie B:

35 bis 44 J: 670

45 bis 54 J: 1.923

55 bis 64 J: 4.453

Strategie C:

35 bis 44 J: 714

45 bis 54 J: 2.000

55 bis 64 J: 4.748

Kumulative Anzahl von kardiovaskulären Ereignissen über fünf Jahre in einer Kohorte von 100.000 spanischen Männern nach Alter für die Strategien A, B und C:

Strategie A:

35 bis 44 J: 760

45 bis 54 J: 2.534

55 bis 64 J: 7.366

Strategie B:

35 bis 44 J: 665

45 bis 54 J: 2.088

55 bis 64 J: 5.790

Strategie C:

35 bis 44 J: 708

45 bis 54 J: 2.172

55 bis 64 J: 6.173

Kumulative Anzahl von kardiovaskulären Ereignissen über fünf Jahre in einer Kohorte von 100.000 Schweizer Männern nach Alter für die Strategien A, B und C:

Strategie A:

35 bis 44 J: 640

45 bis 54 J: 2.660

55 bis 64 J: 6.266

Strategie B: 3

5 bis 44 J: 560

45 bis 54 J: 2.197

55 bis 64 J: 4.925

Strategie C:

35 bis 44 J: 596

45 bis 54 J: 2.285

55 bis 64 J: 5.251

Strategie B effektiver als Strategie C. Und beide effektiver als A.

Im Text stehen Zahlen zu % Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, jedoch unklar, auf welches Land bezogen oder ob es sich bei den Altersgruppen 45 bis 54 J und 55 bis 64 J um einen Mittelwert aus allen Ländern handelt, eine Beschreibung wäre hier zur Aufklärung wichtig gewesen:

-> Zahlen ohne Beschreibung dazu, für welche Länder sie gelten, nachgerechnet vom HTA-Autorenteam: gelten für alle Länder

35 bis 44 J: Reduktion 7 bis 12 % (HTA-Autorenteam: Zahlen für beide Strategien B und C)

45 bis 54 J: Reduktion 17,6 % (B) und 14,3 % (C)

55 bis 64 J: Reduktion 21,4 % (B) und 16,2 % (C)

6.2 Ermittelte Kosten

Nur im (relativ ungenauen) Diagramm dargestellt (genaue Zahlen nicht dargestellt).

Ergebnisse für Frankreich:

Strategie B ist für alle drei Altersgruppen über fünf Jahre gesehen die teuerste Strategie:

35 bis 44 J: ca. 50 Mio. Euro

45 bis 54 J: ca. 100 Mio. Euro

55 bis 64 J: ca. 175 Mio. Euro

Zwischen Strategie A und C gibt es über die Altersgruppen hinweg kaum Unterschiede im Diagramm. Nur bei der höchsten Altersgruppe sieht man einen merklichen Unterschied: A ist teurer als C.

Strategie A:

35 bis 44 J: ca. 29 Mio. Euro

45 bis 54 J: ca. 57 Mio. Euro

55 bis 64 J: ca. 108 Mio. Euro

Strategie C:

35 bis 44 J: ca. 30 Mio. Euro

45 bis 54 J: ca. 58 Mio. Euro

55 bis 64 J: ca. 102 Mio. Euro

Ergebnisse für Spanien:

Auch hier ein ähnlicher Trend wie bei Frankreich:

Strategie B durchweg teuerste Strategie:

35 bis 44 J: ca. 42 Mio. Euro

45 bis 54 J: ca. 85 Mio. Euro

55 bis 64 J: ca. 140 Mio. Euro

Strategie A:

35 bis 44 J: ca. 25 Mio. Euro

45 bis 54 J: ca. 40 Mio. Euro

55 bis 64 J: ca. 75 Mio. Euro

Strategie C

35 bis 44 J: ca. 27 Mio. Euro

45 bis 54 J: ca. 43 Mio. Euro

55 bis 64 J: ca. 75 Mio. Euro

Ergebnisse für die Schweiz:

Strategie B durchweg teuerste Strategie:

35 bis 44 J: ca. 43 Mio. Euro

45 bis 54 J: ca. 100 Mio. Euro

55 bis 64 J: ca. 173 Mio. Euro

Strategie A

35 bis 44 J: ca. 25 Mio. Euro

45 bis 54 J: ca. 60 Mio. Euro

55 bis 64 J: ca. 120 Mio. Euro

Strategie C

35 bis 44 J: ca. 26 Mio. Euro

45 bis 54 J: ca. 60 Mio. Euro

55 bis 64 J: ca. 115 Mio. Euro

6.3 Synthese von Kosten und Effekten

Kosten-Effektivität von Strategie B gegenüber A in Frankreich:

35 bis 44 J: 39430 Euro/gewonnenem Lebensjahr

45 bis 54 J: 25134 Euro/gewonnenem Lebensjahr

55 bis 64 J: 18413 Euro/gewonnenem Lebensjahr

Kosten-Effektivität von Strategie C gegenüber A in Frankreich:

35 bis 44 J: 9260 Euro/gewonnenem Lebensjahr

45 bis 54 J: 513 Euro/gewonnenem Lebensjahr

55 bis 64 J: kostensparend

Kosten-Effektivität von Strategie B gegenüber A in Spanien:

35 bis 44 J: 36620 Euro/gewonnenem Lebensjahr

45 bis 54 J: 22915 Euro/gewonnenem Lebensjahr

55 bis 64 J: 13790 Euro/gewonnenem Lebensjahr

Kosten-Effektivität von Strategie C gegenüber A in Spanien:

35 bis 44 J: 11370 Euro/gewonnenem Lebensjahr

45 bis 54 J: 1950 Euro/gewonnenem Lebensjahr

55 bis 64 J: kostensparend

Kosten-Effektivität von Strategie B gegenüber A in der Schweiz:

35 bis 44 J: 39390 Euro/gewonnenem Lebensjahr

45 bis 54 J: 18590 Euro/gewonnenem Lebensjahr

55 bis 64 J: 13327 Euro/gewonnenem Lebensjahr

Kosten-Effektivität der Strategie C gegenüber A in der Schweiz:

35 bis 44 J: 9170 Euro/gewonnenem Lebensjahr

45 bis 54 J: 270 Euro/gewonnenem Lebensjahr

55 bis 64 J: kostensparend

Kosten-Effektivität nimmt mit wachsendem Alter zu, da Zahl verhinderter Tode und kardiovaskulärer Ereignisse mit dem Alter zunimmt.

7 Behandlung von Unsicherheiten

Statistische Analyse: Kohortensimulation

Sensitivitätsanalyse für Parameter „Preis des Tests“ und „Preis kardiovaskulärer Ereignisse“

- laut Autoren beide Parameter robust

Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse IKER (Euro pro gewonnenem Lebensjahr) der Strategie B und C gegenüber A:

Frankreich:

Preis des Tests 50 % höher:

Strategie B: 35 bis 44 J: 46.020

45 bis 54 J: 25.480

55 bis 64 J: 18.403

Strategie C: 35 bis 44 J: 11.457

45 bis 54 J: 939

55 bis 64 J: kostensparend

Preis des Tests 100 % höher:

Strategie B: 35 bis 44 J: 41.813

45 bis 54 J: 25.826

55 bis 64 J: 18.776

Strategie C: 35 bis 44 J: 13.647

45 bis 54 J: 1.365

55 bis 64 J: kostensparend

Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % höher:

Strategie B: 35 bis 44 J: 38.920

45 bis 54 J: 24.270

55 bis 64 J: 17.160

Strategie C: 35 bis 44 J: 8.750

45 bis 54 J: kostensparend

55 bis 64 J: kostensparend

Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % niedriger:

Strategie B: 35 bis 44 J: 39.940

45 bis 54 J: 25.996

55 bis 64 J: 19.702

Strategie C: 35 bis 44 J: 9.777

45 bis 54 J: 1.376

55 bis 64 J: kostensparend

Spanien:

Preis des Tests 50 % höher:

Strategie B: 35 bis 44 J: 38.514

45 bis 54 J: 23.444

55 bis 64 J: 14.006

Strategie C: 35 bis 44 J: 14.848

45 bis 54 J: 2.603

55 bis 64 J: 198

Preis des Tests 100 % höher:

Strategie B: 35 bis 44 J: 40.405

45 bis 54 J: 23.972

55 bis 64 J: 14.218

Strategie C: 35 bis 44 J: 18.326

45 bis 54 J: 3.253

55 bis 64 J: 479

Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % höher:

Strategie B: 35 bis 44 J: 36.313

45 bis 54 J: 22.509

55 bis 64 J: 13.215

Strategie C: 35 bis 44 J: 11.061

45 bis 54 J: 1.546

55 bis 64 J: kostensparend

Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % niedriger:

Strategie B: 35 bis 44 J: 36.932

45 bis 54 J: 23.322

55 bis 64 J: 14.371

Strategie C: 35 bis 44 J: 11.681

45 bis 54 J: 2.359

55 bis 64 J: 495

Schweiz:

Preis des Tests 50 % höher:

Strategie B:

35 bis 44 J: 40.365

45 bis 54 J: 18.803

55 bis 64 J: 13.435

Strategie C:

35 bis 44 J: 10.960

45 bis 54 J: 524

55 bis 64 J: kostensparend

Preis des Tests 100 % höher:

Strategie B:

35 bis 44 J: 41.340

45 bis 54 J: 19.011

55 bis 64 J: 13.544

Strategie C:

35 bis 44 J: 12.752

45 bis 54 J: 780

55 bis 64 J: kostensparend

Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % höher:

Strategie B:

35 bis 44 J: 38.835

45 bis 54 J: 17.901

55 bis 64 J: 12.294

Strategie C:

35 bis 44 J: 8.613

45 bis 54 J: kostensparend

55 bis 64 J: kostensparend

Kosten kardiovaskulärer Ereignisse 30 % niedriger:

Strategie B: 35 bis 44 J: 39.940

45 bis 54 J: 19.288

55 bis 64 J: 14.359

Strategie C:

35 bis 44 J: 9.721

45 bis 54 J: 961

55 bis 64 J: kostensparend

8 Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren

8.1 Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse

- Schwächen entscheidungsanalytischer Modellierung allgemein:
Zusammenfügen von Daten aus ganz vielen unterschiedlichen Studien und Studienpopulationen
- Zwei Hauptschwächen speziell dieser Studie von Autoren genannt:
 - a) Einige Annahmen bedürfen weiterer Forschung: Prävalenz von CRP-Spiegeln über 3 mg/l bei gesunden erwachsenen Europäern und differenzielle Effektivität der Prävention von Aspirin und Statinen (hier verwendete Daten beruhen auf eingebetteten Fall-Kontrollstudien)
 - b) Keine Kosten-Effektivität bei Frauen und Alten ermittelt -> exponentieller Anstieg kardiovaskulärer Erkrankungsinzidenz bei letzteren

8.2 Bemerkungen hinsichtlich Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)

- Es gibt auf dem Gebiet Kosten-Effektivität der Statine keine einheitlichen Ergebnisse aus anderen Studien. D. h. dass IKER stark variieren, die meisten Autoren aber auch zu dem Ergebnis kommen, dass das Patienten-Risikoprofil großen Einfluss auf IKER hat.
- Generalisierbarkeit eingeschränkt, da keine Frauen und Ältere in der Analyse berücksichtigt wurden.

8.3 Schlussfolgerungen

Hs-CRP kann einen kosteneffektiven Marker darstellen, um erhöhte Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse besser vorherzusagen, speziell bei Personen ab 45 und älter. Zusätzlich kann es die Effektivität von gegenwärtig verfügbaren Therapien dadurch steigern, dass Patienten mit höherem Risiko dafür ausgewählt werden.

9 Kommentar

- Kaum Transparenz bei Kostenerhebung, keine detaillierte Darstellung der Kosten, keine Angaben zu Kostenbezugsjahr und Währungskonversion
- Unklarheiten bezüglich der Kohortenaufteilung der Studienpopulation
- Analyse der Ergebnisse nicht wie im Methodenteil angekündigt anhand eines Vergleiches von B und C, sondern nur Vergleich von B oder C mit A
- Diskussion gleicht fast wörtlich derjenigen im Artikel von 2001, Ergebnisinterpretation daher nicht ganz zu den Resultaten passend
- Keine Modellbeschreibung, fehlende Validierung
- Kritische Diskussion der Ergebnisse unvollständig
- .

10 Ähnliche Publikationen/Originalpublikationen/Technische Berichte

- Von gleicher Arbeitsgruppe, vermutlich gleiches Modell für Deutschland und Italien: Ess S, Szucs T: Medical-economical aspects of high sensitivity C-reactive protein assay for the prediction of coronary heart disease. An Analysis in Germany and Italy". In: Ital Heart J 2001; 2 (3): 181-188.
- CARE-Studie: Ridker 1998 (bedeutsame Annahmen daraus entnommen)

8.5 Tabellen zum methodischen Teil

Tabelle 67: Berechnung der Anzahl der Freiheitsgrade

Berechnung der Anzahl der Freiheitsgrade		
Studie	Variablen	
Cook 2006	CRP, Alter, systolischer Blutdruck, systolischer Blutdruck quadriert, antihypertensive Medikation, Rauchen (gegenwärtig), HDL, Gesamtcholesterin (alle kontinuierlich)	8 + 1
Danesh. 2004	CRP, Alter, Geschlecht, Rekrutierungszeit, Gesamtcholesterin, Rauchen (ja/nein), systolischer Blutdruck	7 + 1
Folsom 2006	CRP (kontinuierlich), Alter (kontinuierlich), Rasse (schwarz, weiß), Geschlecht, Gesamtcholesterin (kontinuierlich), HDL (kontinuierlich), systolischer Blutdruck (kontinuierlich), antihypertensive Medikation (ja/nein), Rauchstatus ja/nein, Diabetes (ja/nein)	10 + 1
Koenig 2004	Modell B: CRP 3 Kategorien Framingham-Risikoscore (3 Kategorien) Modell C: CRP 3 Kategorien Framingham-Risikoscore (5 Kategorien)	Modell B: 4 + 1 Modell C: 6 + 1
Ridker 2002	CRP in Quintilen + Alter, Rauchen, Blutdruck in Kategorien, Diabetes ja/nein, HDL- und LDL-Level	Nicht berechenbar, mindestens 11, 16 angegeben (S. 1560 2. Spalte)
St-Pierre 2005	CRP hoch/niedrig, Alter, BMI, systolischer Blutdruck, Rauchen, Diabetes, Medikamentengebrauch, LDL, HDL, Triglyceride (log)	Nicht berechenbar, mindestens 11
van der Meer 2003	CRP, Alter, quadriertes Alter, Geschlecht, Rauchen, BMI, Bluthochdruck, Diabetes, Vorgeschichte MI, Gesamtcholesterin, HDL	Nicht berechenbar, mindestens 12
Wilson 2005	CRP Terzilen, Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin/HDL-Verhältnis, Diabetes, Rauchen, Blutdruckbehandlung	9 + 1 (Intercept)

BMI = Body Mass Index. CRP = C-reaktives Protein. HDL = High density lipoprotein. MI = Myokardinfarkt.

8.6 Tabellen zum gesundheitsökonomischen Teil

Tabelle 68: Kosten und Effekte in Originalwährung in der Studie von Blake 2003

Studie	Land	Strategie	Altersgruppe	Gesamtkosten pro Strategie oder pro Kopf	Gesundheitseffekte
Blake 2003	USA			Pro Kopf, in Originalwährung	Restlebens-erwartung in Jahren und QALY (in Klammern)
			58-jährige Männer		
		1		9.500 USD	14,471 (12,217)
		2		14.600 USD	14,577 (12,323)
		3		21.100 USD	14,589 (12,336)
			58-jährige Frauen		
		1		7.500 USD	16,766 (13,910)
		2		14.400 USD	16,843 (13,983)
		3		22.000 USD	16,855 (13,995)

QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD = US-amerikanischer Dollar.

Strategie 1: kein Test, keine Behandlung.

Strategie 2: Test und selektive Behandlung.

Strategie 3: Statine für alle.

Tabelle 69: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation in Originalwährung in der Studie von Ess 2001

Studie	Land	Altersgruppe	Strategie	Δ Kosten	Δ Effekt	IKER in Euro QALY Euro/LJ	Schlussfolgerung der Autoren
Ess 2001, Primärpräventionsmodell		35-44/45-54/55-64		(Referenzstrategie A)	Gewonnene Lebensjahre im Vergleich zu Strategie A	.	Sowohl auf dem Gebiet der Primär- als auch der Sekundärprävention kann ein CRP-Test dazu beitragen, dass Hochrisikopersonen besser bestimmt werden können, was letztendlich in eine Strategie aus Test und Behandlung mündet, die mit besseren Ergebnissen verbunden ist und als kosteneffektivere Strategie gewertet werden kann.
	Deutschland		A	K. A.			
			B	K. A.	431/3.367/ 5.640*	44.630/10.217/ 7.760 Euro/LJ*	
			C	K. A.	287/2.926/ 4.324*	5.318 Euro/LJ/kostensparend/kostensparend*	
	Italien		A	K. A.			
			B	K. A.	485/3.078/ 5.449*	36.270/16.950/ 9.905 Euro/LJ*	
			C	K. A.	224/2.629/ 4.018*	11.203 Euro/LJ/ kostensparend/kostensparend*	

Fortsetzung

Ess 2001 Sekundärpräventionsmodell							
	Deutschland	K. A.	Pravastatin für alle	K. A.	K. A.	16.397 Euro/QALY	
			CRP-Test und Behandlung	K. A.	K. A.	6.123 Euro/QALY	
	Italien	K. A.	Pravastatin für alle	K. A.	K. A.	16.417 Euro/QALY	
			CRP-Test und Behandlung	K. A.	K. A.	6.830 Euro/QALY	

*Drei aufeinanderfolgende Werte gelten für die Altersgruppen 35-44, 45-54 und 55-64 Jahre, Referenzstrategie ist A.

Strategie A: Vergleichstechnologie, kein Test, Statinbehandlung von Lipidstatus abhängig.

Strategie B: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel je nach Lipidspiegel und Risikofaktoren mit Statin oder Aspirin.

Strategie C: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel mit Aspirin.

CRP = C-reaktives Protein. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. K. A. = Keine Angabe. LJ = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr.

Tabelle 70: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation in Originalwährung in der Studie von Ess 2002

Studie	Land	Altersgruppe	Strategie	Δ Kosten	Δ Effekt	IKER in Euro/QALY Euro/LJ	Schlussfolgerung der Autoren
Ess 2002							Hs-CRP kann einen kosteneffektiven Marker darstellen, um erhöhte Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse besser vorherzusagen, speziell bei Personen ab 45 und älter. Zusätzlich kann es die Effektivität von gegenwärtig verfügbaren Therapien dadurch steigern, dass Patienten mit höherem Risiko gezielt dafür ausgewählt werden.
		35-44/45-54/55-64			LJ im Vergleich zu Strategie A		
	Frankreich		A	K. A.	K. A.		
			B	K. A.	K. A.	39.430/25.134/18.413 Euro/LJ*	
			C	K. A.	K. A.	9.260/513 Euro/LJ/kosten-sparend*	
	Schweiz		A	K. A.	K. A.		
			B	K. A.	K. A.	39.390/18.590/13.327 Euro/LJ*	
			C	K. A.	K. A.	9.170/270 Euro/LJ/kosten-sparend*	
	Spanien		A	K. A.	K. A.		
			B	K. A.	K. A.	36.620/22.915/13.790 Euro/LJ*	
			C	K. A.	K. A.	11.370/1.950 Euro/LJ/kosten-sparend*	

*Drei aufeinanderfolgende Werte gelten für die Altersgruppen 35-44/45-54 und 55-64 Jahre, Referenzstrategie ist A.

Strategie A: Vergleichstechnologie, kein Test, Statinbehandlung von Lipidstatus abhängig.

Strategie B: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel je nach Lipidspiegel und Risikofaktoren mit Statin oder Aspirin.

Strategie C: Teststrategie, Behandlung jener mit hohem CRP ohne Indikation durch Lipidspiegel mit Aspirin.

CRP = C-reaktives Protein. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. K. A. = Keine Angabe. LJ = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr.

Tabelle 71: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation in Originalwährung in der Studie von Blake 2003

Geschlecht	Alter	Strategie	Δ Kosten (USD)	Δ Effekt (Restlebenserwartung)		IKER in USD/QALY	IKER in USD/LJ	Schlussfolgerung der Autoren
				In Jahren	In QALY			
			Jeweils im Vergleich zu nächstbilligerer Strategie					
Männer								Ein CRP-Screening mit Konsequenzen für eine anschließende Statintherapie ist bei männlichen und weiblichen Patienten mittleren Alters ohne offenkundige Hyperlipidämie (mit moderatem bis hohem Risiko) im Sinn einer Primärprävention relativ kosteneffektiv, in einigen Fällen sogar kostensparend
	35	B vs. A				99.400		
	45	B vs. A				65.400		
	55	B vs. A				48.800		
	58	B vs. A	+ 5.100*	+ 0,106	+ 0,106*	48.100	48.100	
		C vs. B	+ 6.500*	+ 0,012	+ 0,013*	506.100	535.400	
	65	B vs. A				42.600		
	75	B vs. A				45.900		
	85	B vs. A				63.200		
Frauen								
	35	B vs. A				207.300		
	45	B vs. A				142.100		
	55	B vs. A				99.900		
	58	B vs. A	+ 6.900*	+ 0,077	+ 0,073*	94.400	89.500	
		C vs. B	+ 7.600*	+ 0,012	+ 0,012*	637.500	655.200	
	65	B vs. A				75.200		
	75	B vs. A				71.900		
	85	B vs. A				72.000		

*Berechnet durch das HTA-Autorenteam.

Strategie A: kein Test, keine Behandlung.

Strategie B: Test und selektive Behandlung.

Strategie C: Statine für alle.

CRP = C-reaktives Protein. HTA = Health Technology Assessment. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. K. A. = Keine Angabe. LJ = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr. USD = US-amerikanischer Dollar.

Tabelle 72: Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation in Originalwährung in der Studie von Blake 2003

Studie	Land	Altersgruppe	Strategie	Δ Kosten	Δ Effekt	IKER in USD/QALY USD/LJ	Schlussfolgerung der Autoren
Blake 2003	USA			Jeweils im Vergleich zu nächst-billigerer Strategie	Restlebens- erwartung in Jahren und QALY		Ein CRP-Screening mit Konsequenzen für eine anschließende Statintherapie ist bei männlichen und weiblichen Patienten mittleren Alters ohne offenkundige Hyperlipidämie (mit moderatem bis hohem Risiko) im Sinn einer Primär- prävention relativ kosteneffektiv, in einigen Fällen sogar kostensparend
		58-jähriger Mann	1				
			2	+ 5.100 USD*	+ 0,106 und + 0,106*	48.100 USD/QALY, 48.100 USD/LJ	
			3	+ 6.500 USD*	+ 0,012 und + 0,013*	506.100 USD/QALY, 535.400 USD/LJ	
		58-jährige Frau	1				
			2	+ 6.900 USD*	+ 0,077 und + 0,073*	94.400 USD/QALY, 89.500 USD/LJ	
			3	+ 7.600 USD*	+ 0,012 und + 0,012*	637.500 USD/QALY, 655.200 USD/LJ	

*Berechnet durch das HTA-Autorenteam.

Strategie 1: kein Test, keine Behandlung.

Strategie 2: Test und selektive Behandlung.

Strategie 3: Statine für alle.

HTA = Health Technology Assessment. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. K. A. = Keine Angabe. LJ = Gewonnenes Lebensjahr. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. USD= US-amerikanischer Dollar.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.