

Aus der Abteilung Allgemeinmedizin
Leiter: Prof. Dr. med. Jean-François Chenot, MPH
des Institutes für Community Medicine
Sprecher: Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Hoffmann
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Validierung der kardiovaskulären Risikoprädiktion für das arriba-Instrument auf Basis der Daten der Study of Health in Pomerania

Vergleich der Risikoinstrumente arriba, SCORE-Deutschland und PROCAM

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der
Universitätsmedizin
der

Universität
Greifswald
2023

vorgelegt von:

Christine Klötzer
geb. am: 18.01.1992
in: Schwerin

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Prof. Dr. Jean-François Chenot, MPH

2. Gutachter: Prof. Dr. Stefan Bösner

Ort, Raum: Greifswald, Universitätsmedizin Greifswald, Raum 6.0.8.

Tag der Disputation: 18.03.2024, 12.30 Uhr

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	1
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	2
1 Einleitung.....	3
1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen	3
1.2 Kardiovaskuläre Risikoberechnung.....	4
1.2.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	5
1.2.2 Kardiovaskuläre Risikoprädiktionsalgorithmen.....	6
Die Framingham Heart Study	6
arriba	7
SCORE-Deutschland.....	10
PROCAM.....	12
1.3 Die Study of Health in Pomerania (SHIP)	13
1.4 Problemstellung für die Forschungshypothese	13
2 Ziele und Hypothesen.....	14
2.1 Primäres Ziel.....	14
2.2 Sekundäres Ziel	14
3 Methoden.....	15
3.1 Übersicht zum Studiendesign	15
3.2 Datengrundlage	16
Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren in der SHIP	16
3.3 Studienpopulation und Einschlusskriterien.....	18
3.4 Kardiovaskuläre Risikoberechnung und Definition der Endpunkte.....	20
3.5 Datenanalyse	22
3.6 Ethik und Datenschutz	24
4 Ergebnisse.....	25
4.1 Studienpopulation	25
4.2 Risikoprädiktion arriba (Gesamtkohorte n=2277).....	27
4.2.1 Kalibrierung des arriba-Algorithmus	27
4.2.2. Diskriminierung des arriba-Rechners	29
4.3 Vergleich der drei Risikoalgorithmen (n=1394)	30
5 Diskussion	33
5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	33
5.2 Vergleich mit der Literatur	33
5.3 Stärken & Limitationen	34
5.4. Eignung für die klinische Anwendung	36
6 Schlussfolgerung	39
7 Zusammenfassung.....	40

8 Abstract	41
9 Vorstellung der Ergebnisse.....	42
10 Literatur	43
11 Appendix.....	48
11.1 Antrag auf Übergabe und Nutzung von Daten und/oder Probenmaterial von Proband:innen der Studie Leben und Gesundheit in Vorpommern (SHIP)	48
11.2 Zusätzliche Tabellen	57
11.3 Eidesstattliche Erklärung.....	59
11.4 Danksagung	60

Abkürzungsverzeichnis

arriba	A ufgabe gemeinsam definieren, R isiko subjektiv, R isiko objektiv, I nformation über Präventionsmöglichkeiten, B ewertung der Möglichkeiten, A bsprache über weiteres Vorgehen), k ardiovaskuläres R isikokalkulationsinstrument
ATC-Kodierung	A natomisch- T herapeutisch- C hemische Kodierung für Arzneimittel
AUC	A rea u nder the c urve
CVD	C ardio V ascular D isease (Kardiovaskuläres Ereignis)
DEGAM	D eutsche G esellschaft für A llgemein m edizin
DETECT	D iabetes and Cardiovascular Risk E valuation: T argets and E ssential Data for C ommitment of T reatment (multizentrische, prospektive Langzeitstudie zur Erfassung von Prävalenz, zeitlichem Verlauf & Risikofaktoren auf kardiovaskuläre Ereignisse in der Primärversorgung)
DGK	D eutsche G esellschaft für K ardiologie
ESC	E uropean S ociety of C ardiology
EDTA	E thylendiamintetraessigsäure
GBA	G emeinsamer B undesausschuss
HbA1C	H ämoglobin A 1 c
HDL-Cholesterin	H igh D ensity L ipoprotein Cholesterin
ICD 10	I nternational C lassification of D isease (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten)
KHK	K oronare H erz k rankheit
LDL-Cholesterin	L ow D ensity L ipoprotein Cholesterin
MONICA	M onitoring C ardiovascular D isease (Studie der WHO zur Einschätzung Herzkreislaufisiken)
NCEP-ATP-III	N ational C holesterol E ducation P rogram A dult T reatment P anel I II
NPW	N egativ p rädiktiver W ert
P/O-Ratio	P redicted over O bserved R atio
PPW	P ositiv p rädiktiver W ert
PROCAM	P rospective C ardiovascular M ünster, Studie als Basis für ein kardiovaskuläres Risikokalkulationsinstrument
SCORE/SCORE-2	S ystematic C oronary R isk E valuation, kardiovaskuläres Risikokalkulationsinstrument
SD	S tandardabweichung
SENS	S ensitivität
SHIP	S tudy of H ealth in P omerania (Epidemiologische Studie in der Region Vorpommern)
SPEZ	S pezifität

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht zu Messung und Definition von laborchemischen und somatometrischen Variablen zu den Studienzeitpunkten SHIP- 0.....	17
Tabelle 2: Einbezogene Risikofaktoren der untersuchten Prädiktionsalgorithmen ..	19
Tabelle 3: Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren	21
Tabelle 4: 4-Felder-Tafel für Sensitivität/Spezifität/PPW/NPW	23
Tabelle 5: Charakteristika der Studienpopulation	26
Tabelle 6: Prädiziertes kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko und beobachtete 10-Jahres-Ereignisraten für das arriba-Instrument	27
Tabelle 7: Testeigenschaften arriba-Risikorechner, gewichtet.....	29
Tabelle 8: Vergleich der 3 Risikoalgorithmen.....	30
Abbildung 1: Todesursachen nach Krankheiten 2020 (1)	3
Abbildung 2: Darstellung der Risikoberechnung mit arriba (hier Balkendiagramm) (8)	8
Abbildung 3: Darstellung der Risikoberechnung mit arriba (8).....	9
Abbildung 4: Darstellung der Risikoberechnung mit SCORE (24).....	11
Abbildung 5: Darstellung der Risikoberechnung mit PROCAM (11).....	12
Abbildung 6: Studiendesign	15
Abbildung 7: Zusammensetzung der Studienpopulation.....	18
Abbildung 8: Verteilung der Risikofaktoren.....	25
Abbildung 9: Darstellung prädizierte und beobachtete Ereignisraten und Kalibrierungskurve für das arriba-Instrument.....	28
Abbildung 10: P/O-Ratio aufgeschlüsselt nach Risikokategorien	28
Abbildung 11: Testeigenschaften arriba-Risikorechner gesamte Kohorte, gewichtet	29
Abbildung 12: Receiver-Operating-Characteristic-Kurven mit AUC-Wert für die Diskriminierung eines kardiovaskulären Ereignisses im Zeitraum von 10 Jahren auf Basis des prädizierten kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos für das arriba-, SCORE-Deutschland & PROCAM- Instrument (n=1394).....	31
Abbildung 13: Testgütekriterien der 3 Risikorechner im Vergleich	32

1 Einleitung

1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Ereignisse verursachen deutschlandweit die höchste Mortalitätsrate. Zu diesen Ereignissen zählen Myokardinfarkte und Schlaganfälle. 2020 starben 1.023.723 Menschen in Deutschland, etwa 35 % davon an kardiovaskulären Krankheiten (1) [Abbildung 1]. Durchblutungsstörung des Herzmuskels, akuter Myokardinfarkt und Herzschwäche waren 2014 die häufigsten Todesursachen (1). Die häufigste kardiovaskuläre Erkrankung war die chronisch ischämische Herzkrankheit (ICD-10-Code: I25) mit 75.482 Verstorbenen, weiterhin an vierter Stelle der akute Myokardinfarkt (I21), sowie die Herzinsuffizienz (I50) und die Hypertensive Herzkrankheit (I11) (2). Insgesamt verstarben 50.104 Menschen an einem Myokardinfarkt, davon 28.503 Männer (56,9%) (1). Menschen über 65 Jahre haben mit 92% aller tödlichen kardiovaskulären Ereignisse ein höheres Risiko an einem solchen zu versterben, als jüngere.

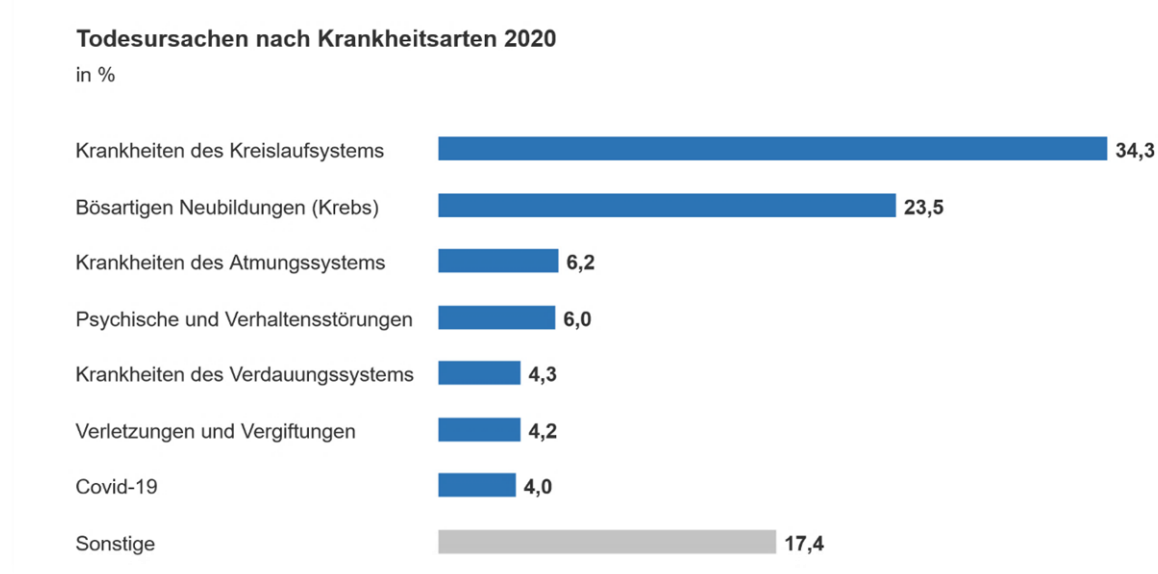


Abbildung 1: Todesursachen nach Krankheiten 2020 (1)

1.2 Kardiovaskuläre Risikoberechnung

Die Bestimmung des kardiovaskulären Gesamtrisikos ist ein wesentlicher Bestandteil in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen und wird in den Leitlinien zur kardiovaskulären Risikoprävention empfohlen. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), sowie der Deutschen und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (DGK, ESC) empfehlen unterschiedliche Risikorechner zur Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos (3, 4).

Die Risikoberechnung (Prädiktion) wird in der ärztlichen Beratung jeweils in der Primärprävention angewandt. Primärprävention bezeichnet hierbei Maßnahmen, die vor dem Eintreffen eines kardiovaskulären Ereignisses (CVD) unternommen werden, um dessen Eintreffen zu verhindern. Das Herausfordernde an der Primärprävention und den damit verbundenen Maßnahmen ist, dass es sowohl für Patient:innen, als auch für die statistische Erhebung schwer überprüfbar ist, ob eine Maßnahme zielführend war. Ein stattgefundenes kardiovaskuläres Ereignis ist mit einem bereits vorliegenden hohen kardiovaskulären Risiko assoziiert. Hier sind Maßnahmen der Sekundärprävention sinnvoll und eine Risikoprädiktion bringt keinen zusätzlichen Nutzen für eine Therapieentscheidung.

In der Risikoberechnung werden relatives und absolutes Risiko für ein Ereignis unterschieden. Das relative Risiko entspricht dem Durchschnittsrisiko von Personen mit denselben Voraussetzungen (Alter, Geschlecht) (4). Das absolute Risiko ist das Individualrisiko einer Person im Verhältnis zum Risiko einer Person mit gleichem Alter und Geschlecht auf ein kardiovaskuläres Ereignis unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren. In der Risikoberechnung ist die Betrachtung von relativer, als auch absoluter Risikoreduktion einzubeziehen. Die unterschiedlichen Studien zur kardiovaskulären Risikoprävention zeigen, dass die relative Risikoreduktion in Betrachtung einzelner Risikofaktoren insgesamt eher konstant ist (5, 6). Die absolute Risikoreduktion, also die Risikosenkung in Relation zum Individualrisiko, zeigt jedoch eine größere Varianz in ihrer Senkung (4).

Ziel der Risikoberechnung ist die Identifizierung von Patient:innen, die ein besonders hohes kardiovaskuläres Ereignisrisiko haben. Die Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos dient als Interventionsschwelle für relevante therapeutische Maßnahmen medizinischer und nichtmedizinischer Art (motivierende Gesprächsführung zur Lebensstiländerung, medikamentöse Therapie).

1.2.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

In die Berechnung des kardiovaskulären Risikos fließen patient:innenbezogene Risikofaktoren ein. Ein Risikofaktor beschreibt das Vorliegen bestimmter körperlicher, genetischer oder umweltassoziierter Gegebenheiten, die das Auftreten einer Krankheit, in dieser Arbeit Herzinfarkt und Schlaganfall begünstigen (7).

Risikofaktoren interagieren miteinander und können miteinander assoziiert sein. Daraus ergibt sich ein individuelles kardiovaskuläres Gesamtrisiko, welches durch Risikoprädiktionsalgorithmen berechnet werden kann. Unterschieden werden nicht modifizierbare (Geschlecht und Alter) und modifizierbare Risikofaktoren. Insbesondere letztere sind Ansatzpunkt für präventive Maßnahmen und therapeutische Interventionen (7–11).

Risikorechner berücksichtigen unter anderem die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie (systolischer Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg), Diabetes mellitus (HbA1c $\geq 6,5\%$), Zigarettenrauchen, eine positive Familienanamnese (koronare Herzkrankheit (KHK)/ Herzinfarkt bei erstgradigen Familienangehörigen vor dem 55. Lebensjahr bei Männern bzw. vor dem 65. Lebensjahr bei Frauen) und Lebensalter (12, 13). Diese unabhängigen Risikofaktoren werden genutzt, um das Gesamtrisiko durch statistische Modellrechnungen zu ermitteln. Unabhängige Risikofaktoren sind statistisch mit dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses assoziiert.

Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren sind Adipositas (Taillenumfang bei Männern >94 cm, Frauen >80 cm), körperliche Inaktivität, Stress, Glukosetoleranzstörungen (Nüchternblutzucker $\geq 5,6$ mmol/l), oder genetische Faktoren. Diese Risikofaktoren sind nicht in die statistischen Risikomodelle eingeschlossen, da sie ausreichend durch die unabhängigen Risikofaktoren abgebildet werden und keine zusätzliche Verbesserung der Risikoprädiktion bewirken. Einige Risikofaktoren können als Surrogatparameter erfasst werden. Übergewicht beispielsweise gilt allgemein hin als Risikofaktor für Herz-Gefäß-Erkrankungen, resultierend daraus sind aber maßgebend eine Hyperlipidämie und Hypertonus als messbare Elemente (14).

Die Bestimmung des kardiovaskulären Risikos anhand der Risikofaktoren soll helfen, die Wahrscheinlichkeit für arteriosklerotische Gefäßveränderungen/-erkrankungen einzuschätzen. Der dem zu Grunde liegenden Pathomechanismus ist eine endotheliale Dysfunktion der Gefäßwand durch chronische Endothelbelastung.

Hierdurch erfolgt eine adaptive Verdickung der Intima und Akkumulation von Lipiden. Der Körper reagiert hierauf mit einer persistierenden Gefäßinflammation sowie Gefäßmuskelproliferation. Es kommt zur Ablagerung von lipidhaltigen Plaques. Diese können zur Bildung einer Gefäßstenose führen (Entstehung koronarer Herzkrankheit), bzw. bei Plaqueruptur zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall (15).

Diabetes mellitus wird als Risikoäquivalent einer manifesten Arteriosklerose diskutiert und führte in den älteren SCORE-Tabellen zur Zuordnung betroffener Personen in eine Hochrisikogruppe. Neuere Studien belegen jedoch, dass eine pauschale Risikoannahme bei Diabetes mellitus heute nicht mehr gerechtfertigt ist (16). Durch die Entwicklung des SCORE 2 werden Patient:innen mit gut eingestelltem Diabetes mellitus und ohne Endorganschädigung nicht mehr automatisch einem hohen kardiovaskulären Risiko, sondern einem moderaten zugerechnet (3).

1.2.2 Kardiovaskuläre Risikoprädiktionsalgorithmen

In der ärztlichen Praxis gibt es unterschiedliche Risikoprädiktionsalgorithmen zur Einschätzung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos. Als kardiovaskuläres Ereignis werden darin Myokardinfarkt und (als zerebrovaskuläres Ereignis) Schlaganfall definiert.

Die Algorithmen errechnen die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit auf ein kardiovaskuläres Ereignis unter Einbeziehung bestimmter Risikofaktoren. In der hausärztlichen Praxis in Deutschland sind die bekanntesten Risikoalgorithmen PROCAM, arriba und SCORE- Deutschland. Ziel der kardiovaskulären Risikoberechnung ist eine Senkung kardiovaskulärer Ereignisse durch Einleitung von Maßnahmen im Rahmen der Primärprävention. Die Grundlagen der Risikoberechnung können auf die Framingham Heart Study zurückgeführt werden.

Die Framingham Heart Study

Der Framingham-Risikoscore ist eines der ersten Instrumente zur Inzidenzabschätzung kardiovaskulärer Ereignisse. Er basiert auf der Framingham Heart Study. Sie ist eine der ältesten bevölkerungsbasierten Längsschnittkohortenstudien und die erste ihrer Art (16). Ihren Ursprung 1948 hat sie in der US-amerikanischen Region Framingham nahe Boston. Unter dem US-amerikanischen Präsidenten Truman wurde der „National Heart Act“ unterzeichnet und

das National Heart Centre wurde zur Kohortenerfassung des kardiovaskulären Risikos gegründet.

Erste Untersuchungen und Definitionen von kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgten bereits 1967. Die Bestimmung eines 10-Jahres-Mortalitätsrisikos auf ein kardiovaskuläres Ereignis war 1998 mit dem Framingham Heart Score in der Klassifizierung niedriges, mittleres und hohes Risiko möglich (18). Für den FRAMINGHAM-Score, Basis von arriba und SCORE wurde eine Überschätzung des kardiovaskulären Risikos auf Basis von Daten der MONICA Studie (Region Augsburg) um 50 bis 100% ermittelt. (19).

arriba

Der arriba-Algorithmus ist gleichzeitig ein Risikoberechnungs- und Beratungsinstrument für das kardiovaskuläre 10-Jahres-Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, das zur gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen Arzt:Ärztin und Patient:in geeignet ist. Endpunkte sind Herzinfarkt und Schlaganfall.

Berechnungsgrundlage ist die Framingham-Formel. Sie wurde entsprechend dem NCEP ATP-III-Panel (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, US-Amerikanisches Expertentreffen zur Leitlinienerstellung und Empfehlungsabgabe zu erhöhten Cholesterolverwerten in Diagnostik und Therapie (20)) modifiziert und um den Kalibrierungsfaktor 0,68 angepasst, um die Risikoberechnung an deutsche Daten anzupassen. Der Kalibrierungsfaktor beruht auf Validierungen mit der British Regional Heart Study und entspricht in etwa der Risikoüberschätzung des Framingham-Scores an der PROCAM-Kohorte (21). Zur Anpassung der Formel an zerebrovaskuläre Endpunkte wurde anhand der europäischen MONICA-Studien ein Verhältnis zwischen zerebrovaskulären Erkrankungen und kardiovaskulären Erkrankungen gebildet und auf das kardiovaskuläre Risiko addiert (22).

Zusätzlich zu den für alle untersuchten Scores berücksichtigten Risikofaktoren fließen in die Risikoberechnung bei arriba Gesamt- und HDL-Cholesterol, Familienanamnese sowie das Vorliegen von Diabetes mellitus ein [**Tabelle 2**]. Bei Personen mit Diabetes wird der HbA1c-Wert erfasst. Als Referenzwert wird ein HbA1c von bis zu 6,0% definiert. Ein HbA1c von 6,0-7,9 % entspricht einer Steigerung des kardiovaskulären Risikos um 20% und ein HbA1c von 8,0 – 10,0% einer Steigerung um 60% (22).

Die Darstellung des kardiovaskulären Risikos erfolgt in drei unterschiedlichen Arten [**Abbildung 2, Abbildung 3**]. So ist es möglich, einen Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in die Risikobewertung einzubeziehen. Das individuelle

kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko kann dabei auf einer Perzentilenkurve, beruhend auf dem Bundesgesundheits-Survey von 1998, dargestellt, eingeordnet und den Patient:innen in Form eines Balkendiagrammes oder einer prozentualen Darstellung in Form von Smileys erläutert werden.

Zusätzlich kann die Risikoveränderung dargestellt werden, die durch Einnahme von Medikamenten, Ernährungsgewohnheiten, Bewegung/ Sport und eine Nikotinentwöhnung zu erwarten ist.

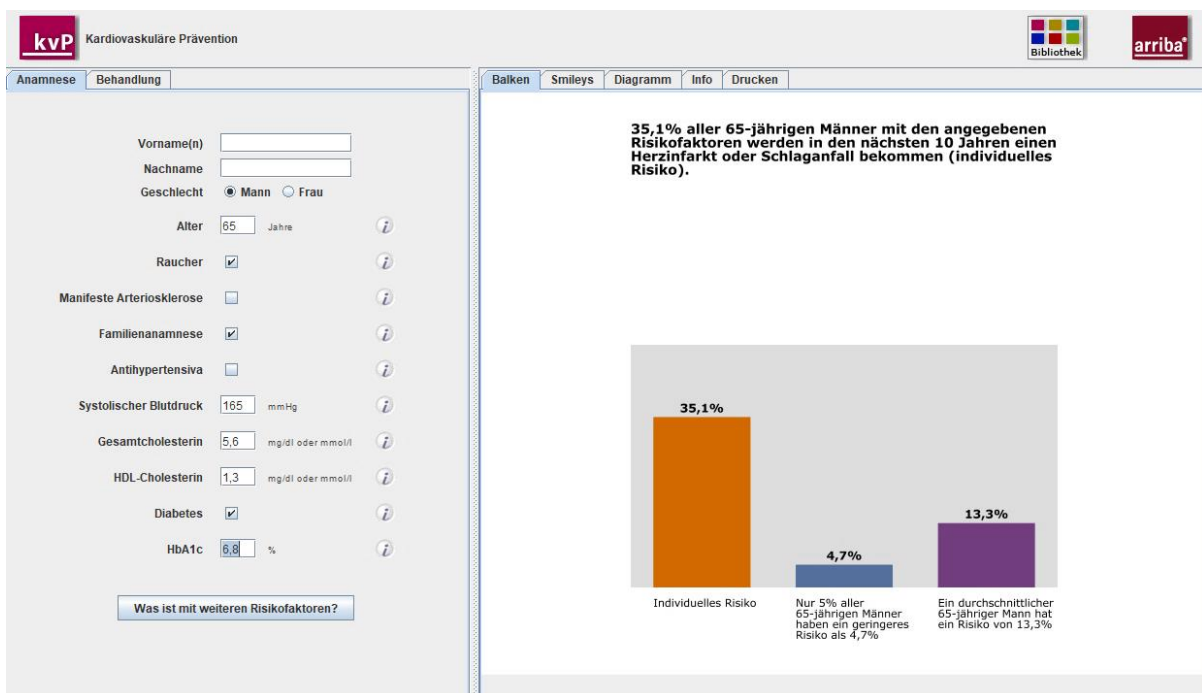
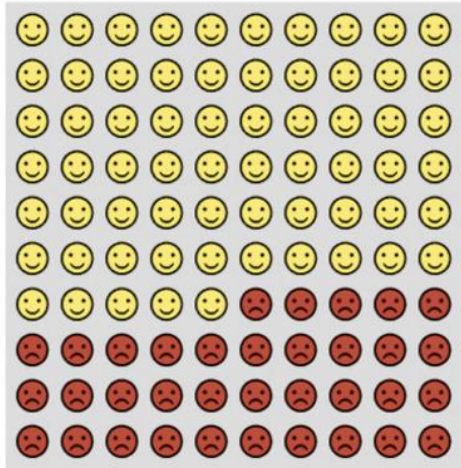


Abbildung 2: Darstellung der Risikoberechnung mit arriba (hier Balkendiagramm) (8)

Von 100 Männern mit der gleichen Risikokonstellation (Doppelgänger) werden 35 in den nächsten 10 Jahren einen Herzinfarkt oder Schlaganfall bekommen.



35,1% aller 65-jährigen Männer mit den angegebenen Risikofaktoren werden in den nächsten 10 Jahren einen Herzinfarkt oder Schlaganfall bekommen (individuelles Risiko).

Dargestellt sind der Vergleich mit Männern gleichen Alters und zusätzlich der Bereich zwischen der 5%- und 95%-Risikoperzentile im Altersbereich von 30 bis 90 Jahren.

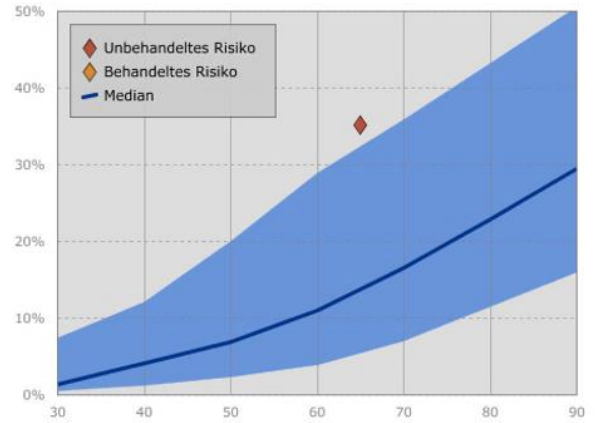


Abbildung 3: Darstellung der Risikoberechnung mit arriba (8)

SCORE-Deutschland

Der SCORE-Deutschland ist die regionalisierte Tabelle zur Berechnung der 10-Jahres-Mortalitätswahrscheinlichkeit des europaweiten SCORE-Programms (Systematic Coronary Risk Evaluation) der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology – ESC). Seit 2003 werden die herausgegebenen Tabellen des SCORE-Projektes in Europa genutzt und regelmäßig überarbeitet. Durch Auswertung der kardiovaskulären Mortalitätsdaten in 12 großen europäischen Kohortenstudien aus unterschiedlichen Ländern wurden für mehrere europäische Staaten Berechnungsformeln erstellt. Auf Grund des Zeitpunktes der Datenerhebung der für diese Arbeit verwendeten Daten vor 2016 wurde mit der älteren Formel des SCORE-Deutschland gerechnet (3, 10, 23).

Die Darstellung bei SCORE erfolgt in Form einer Tabelle mit siebenstufiger Farbgebung [**Abbildung 4**]. Ein kardiovaskuläres Risiko von <1 % wird hellgrün dargestellt, rote Töne bilden ein hohes Risiko bis zu einer Grenze von >15% ab. Es erfolgt eine Subgruppendarstellung nach Geschlecht und Raucherstatus.

Seit 2021 gibt es eine neue Berechnungsformel, den SCORE 2 Deutschland (3). Dieser wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da der Beginn der Datenerhebung vor Veröffentlichung von SCORE 2 lag. Die Berechnung unterscheidet sich unter anderem durch eine Einordnung der deutschen Bevölkerung als moderate Risikopopulation. Außerdem wird Diabetes mellitus unter bestimmten Bedingungen in die Risikokalkulation eingerechnet. In SCORE wurde Patient:innen mit Diabetes mellitus Typ II automatisch ein hohes kardiovaskuläres Risiko zugeordnet.

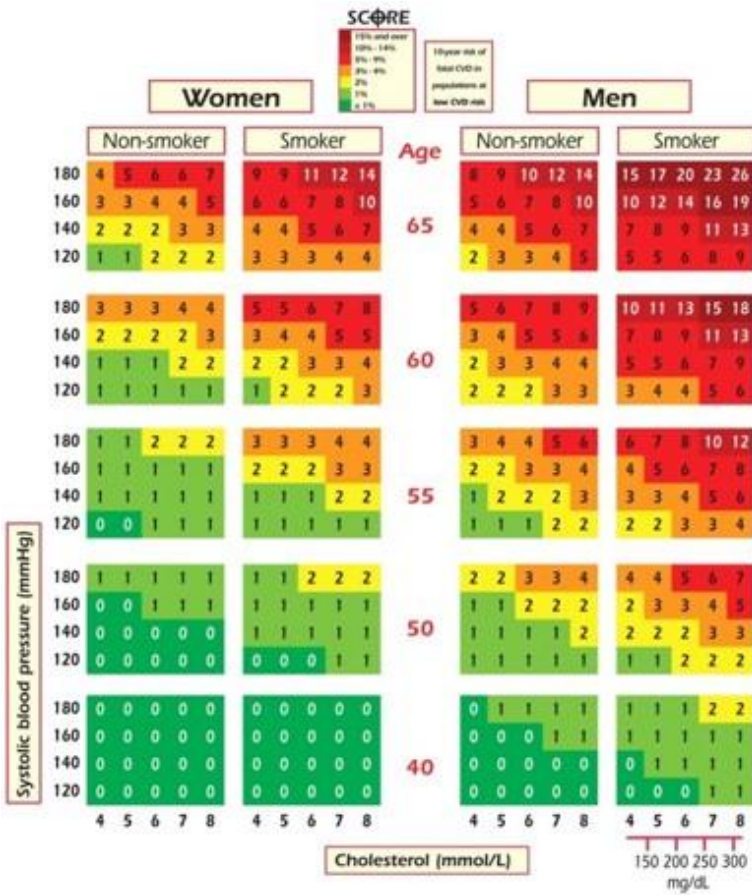


Abbildung 4: Darstellung der Risikoberechnung mit SCORE (24)

PROCAM

Der PROCAM-Algorithmus beruht auf der **Prospective-Cardiovascular-Münster (PROCAM)-Study**, eine Längsschnittkohortenstudie, welche 1978 begonnen wurde. Im Rahmen der Risikoberechnung bestimmt PROCAM das Risiko eines Herzinfarktes und eines Schlaganfalls getrennt. Es werden zwei unterschiedliche Formeln für die Berechnung genutzt. Benannt sind diese mit PROCAM-Herz und PROCAM-Schlaganfallschnelltest (11).

Die Basis für die Berechnung des kardiovaskulären Risikos bildet der Framingham-Score, modifiziert mit Daten der British-Heart-Study (25). Für die Berechnung von PROCAM-Herz wurden die Daten von 18.460 Männern und 8.515 Frauen betrachtet. Rekrutiert wurde die Studienkohorte aus Angestellten der großen Betriebe und des öffentlichen Betriebswesens im Ruhrgebiet. Die Darstellung erfolgt in Form einer dreifarbigigen Tachoanzeige (grün–gelb–rot) [Abbildung 5]. Zur besseren Vergleichbarkeit und aufgrund zu geringer Zahlen an Schlaganfall-Ereignissen in der SHIP-Studie wurde für den Vergleich der 3 Risikorechner in dieser Arbeit nur PROCAM-Herz verwendet. Zur Risikoberechnung gehen in PROCAM-Herz neben den gemeinsamen Risikofaktoren der drei Risikoalgorithmen Triglyceride, Diabetes mellitus Typ II mit der Angabe des Nüchtern-Blutzuckers und die positive Familienanamnese ein [Tabelle 2].

Herzinfarktisiko: 85.47% (3.88-fach erhöht^{**})



^{**} Im Vergleich zum Risiko eines gleichaltrigen Durchschnittsbürgers (22,04% in 10 Jahren)

Abbildung 5: Darstellung der Risikoberechnung mit PROCAM (11)

1.3 Die Study of Health in Pomerania (SHIP)

Datengrundlage für die Analyse in dieser Arbeit bildet die Studienpopulation der Study of Health in Pomerania. Die SHIP umfasst zwei repräsentative Stichproben im Nordosten Deutschlands aus einer Gesamtpopulation von rund 213.000 Einwohner:innen. Über eine zweistufig stratifizierte Cluster-Methode in Anlehnung an die MONICA/KORA-Studie (**MONI**toring **C**ardiovascular disease/ **KO**operative Gesundheitsforschung in der **R**egion **A**ugsburg) aus Süddeutschland wurden 6265 mögliche Proband:innen zwischen 20 und 79 Jahren aus den Landkreisen Vorpommern-Greifswald und Vorpommern-Rügen mit Ausnahme der Inseln Usedom und Rügen (ehemals die Kreise und kreisfreien Städte Greifswald, Anklam, Stralsund und Landkreise Nordvorpommern und Ostvorpommern) ermittelt (26).

Postalisch wurden die Proband:innen zur Teilnahme an der SHIP eingeladen und erhielten computerbasierte Interviews, standardisierte Laboruntersuchungen und somatometrische Untersuchungen, zusätzlich optional Herzultraschall- und MRT-Untersuchungen.

Die Basisuntersuchung erfolgte 1997-2001, Folgeuntersuchungen 2002-2006, 2008-2012 und 2014-2016. Zusätzlich gibt es mittlerweile Unterkohorten. Die Daten der SHIP sind auf Antrag verfügbar [**siehe Appendix 11.1**].

1.4 Problemstellung für die Forschungshypothese

Für eine adäquate primärpräventive Behandlung des kardiovaskulären Risikos wird durch aktuelle Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) und der Deutschen und Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (DGK, ESC) eine Bestimmung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos empfohlen (4, 24). Zur Ermittlung des Gesamtrisikos werden in Deutschland verschiedenen Algorithmen angewendet. In der Hausarztpraxis wird das arriba-Instrument häufig genutzt und von der DEGAM S3-Leitlinie empfohlen (4). Bisher wurde nicht untersucht, wie gut mit dem arriba-Instrument vorhergesagtes und beobachtetes kardiovaskuläres Risiko übereinstimmen. Insgesamt gibt es nach unserem Wissensstand weder Studien zur Validierung von arriba noch zu einem Vergleich der drei Risikoprädiktionsalgorithmen.

2 Ziele und Hypothesen

2.1 Primäres Ziel

Primäres Ziel der Arbeit ist die externe Validierung des arriba-Instrumentes auf Basis von Primärdaten der Study of Health in Pomerania (SHIP) unter Einbeziehung der Morbidität und Mortalität. Dazu werden die Diskriminierung und Kalibrierung auf Basis von Predicted over observed Ratios (P/O-Ratio) und Area under the curve (AUC), sowie Sensitivität, Spezifität, negativ und positiv prädiktiver Wert als Testgütekriterien untersucht.

2.2 Sekundäres Ziel

Sekundäre Ziele sind die Ermittlung der Prädiktionsgüte der Risikoprädiktionsalgorithmen SCORE-Deutschland und PROCAM analog zu arriba, sowie eine Gegenüberstellung zur Prädiktionsgüte des arriba-Instrumentes.

3 Methoden

3.1 Übersicht zum Studiendesign

Bei dieser Dissertation handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse der bevölkerungsbasierten Längsschnittkohortenstudie SHIP zur Validierung des arriba-Instrumentes. Genutzt wurden Daten aus der Basisuntersuchung (1998-2002, 4.308 Teilnehmende) und der ersten und zweiten Folgeuntersuchung (SHIP-1 mit 3.300 Teilnehmenden; Responserate 76%, SHIP-2 mit 2.333 Teilnehmenden; Responserate 71%).

Zunächst wurde das vorhergesagte individuelle kardiovaskuläre 10-Jahres-Gesamtrisiko zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung berechnet. Anschließend wurden aus Daten der Folgeuntersuchungen kardiovaskuläre Ereignisraten ermittelt und Diskriminierungs- und Kalibrierungsmaße für die Risikobestimmungsinstrumente berechnet [Abbildung 6].

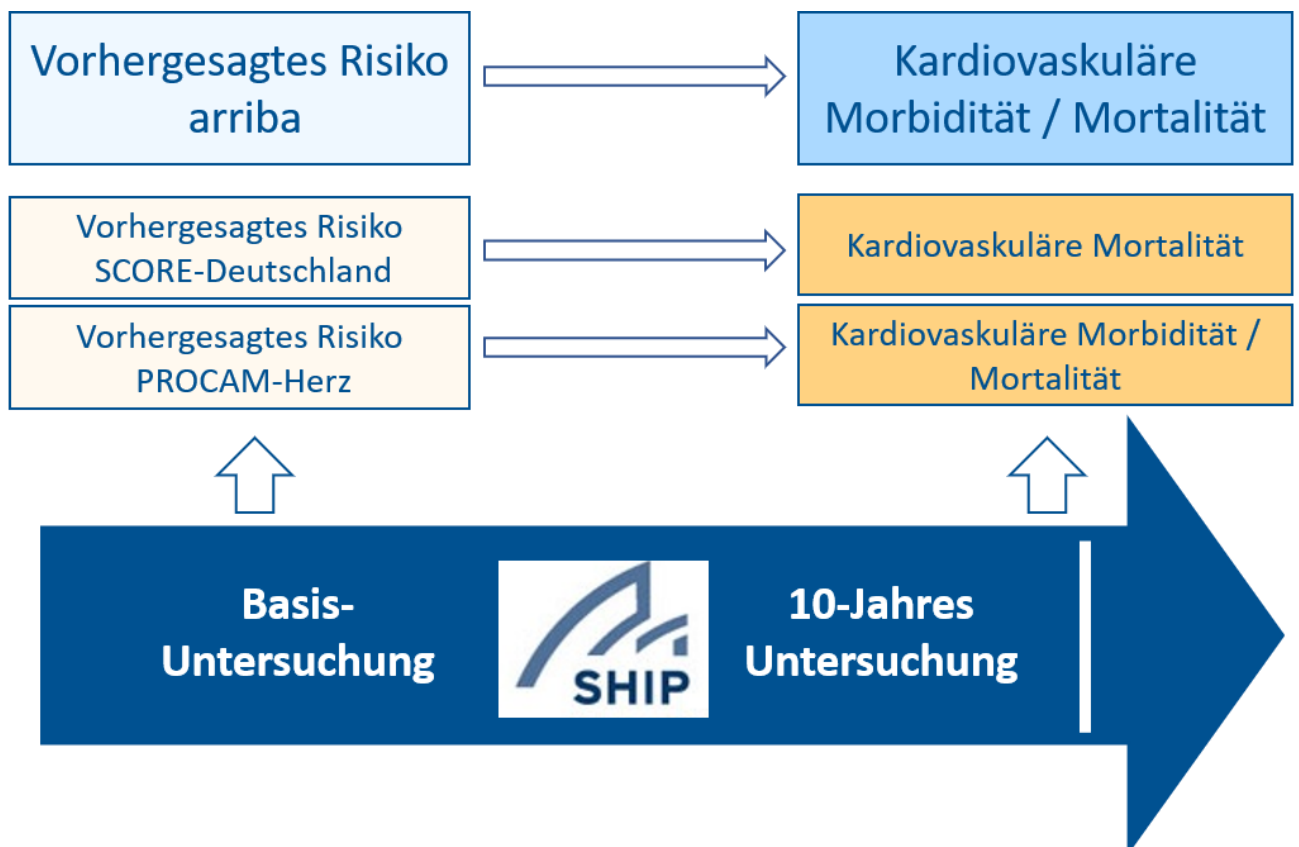


Abbildung 6: Studiendesign

3.2 Datengrundlage

Die analysierten Daten umfassen anamnestische Daten des standardisierten, computergestützten Interviews (Selbstangaben zu Blutdruck- und Diabetesdiagnose, Myokardinfarkt, Tabakkonsum, Familienanamnese, Schlaganfall und Medikamenteneinnahme), Laborparameter, Blutdruck- und somatometrische Messergebnisse.

Außerdem wurden die Angaben aus dem durchgeführten Medikamentenreview genutzt. (26) [Tabelle 1 und Abschn. 3.2.1].

Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren in der SHIP

Die kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus und Hypertonie wurden auf Basis einer Kombination aus den anamnestischen Daten, dem medizinischen Fragebogen und den standardisierten Laborparametern definiert [Tabelle 1] Der Rauchstatus wurde auf Basis der Interviewdaten definiert.

In Bezug auf die Familienanamnese waren unzureichende Daten vorhanden, da das Alter der betroffenen Angehörigen bei einem kardiovaskulären Ereignis nicht erfasst wurde. In der Analyse wurde daher für alle Proband:innen eine negative Familienanamnese angenommen.

Tabelle 1: Übersicht zu Messung und Definition von laborchemischen und somatometrischen Variablen zu den Studienzeitpunkten SHIP- 0

Laborparameter / Risikofaktor	Untersuchungszeitpunkt SHIP-0	Anmerkung / Referenz
Gesamtcholesterol-Serumkonzentration (mg/dl)	Photometrische Bestimmung in Serumprobe nicht-nüchtern mit Hitachi 704	
HDL-Cholesterin-Serumkonzentration (mg/dl)	Präzipitation mit Phosphorwolframsäure/MgCl ₂ und anschließender Cholesterinbestimmung in Serumprobe mit EPOS 5060	
LDL-Cholesterin-Serumkonzentration (mg/dl)	Bestimmung anhand Friedewald-Formel aus Werten der Serumgesamtcholesterol-, HDL- und Triglyceridkonzentration	
Triglycerid-Serumkonzentration (mg/dl)	Enzymatischer Farbttest in Serumprobe mit Hitachi 717	
HbA1c (%)	Photometrische Messung in EDTA-Vollblutprobe mit Diamat (Biorad)	
Systolischer Blutdruck	Mittelwert der zweiten und dritten Blutdruckmessung (systolischer Wert)	European Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention, Eur Heart J. 2007; 28(19):2375-414
Behandlung mit Antihypertensiva	Einnahme eines Medikaments auf Basis des Medikamentenreviews mit der ATC-Kodierung C02A*, C03C*, C03E*, C09BA*, C07A*, C08C*, C09AA*, C09CA*	
Diabetes mellitus	Selbstberichtetes Vorliegen eines Diabetes mellitus anhand der Frage „Sind Sie zuckerkrank?“ und „Ist dies von einem Arzt festgestellt oder bestätigt worden?“	The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160-67.
Zigarettenrauchen	Selbstberichtetes Zigarettenrauchen anhand der Frage „Rauchen Sie zur Zeit Zigaretten?“, Niemals- und Ex-raucher:innen auf Basis der Frage „Haben Sie jemals Zigaretten geraucht?“ als aktuelle Nichtraucher definiert	Latz U, et al. Erhebung, Quantifizierung und Analyse der Rauchexposition in epidemiologischen Studien. Berlin: Robert Koch-Institut; 2007
Familiäre kardiovaskuläre Vorbelastung	Für alle Proband:innen wurde das Nichtvorliegen einer kardiovaskulären familiären Vorbelastung definiert, da bei der Datenerhebung nur Myokardinfarkte berücksichtigt wurden und das Alter bei Auftreten nicht erfasst wurde	

3.3 Studienpopulation und Einschlusskriterien

Für die Validierung des arriba-Instruments wurden Daten aus der Basisuntersuchung der SHIP der Jahre 1998 bis 2001 (SHIP-0, 4.308 Teilnehmende, 2.192 Frauen, Responserate 68,8%) und der 10-Jahres-Folgezeitraum genutzt. Eingeschlossen wurden Proband:innen, zu denen alle Variablen der untersuchten Scores vorhanden waren und die vor der Basisuntersuchung kein kardiovaskuläres Ereignis erlitten hatten [Tabelle 2]. Zusätzlich mussten sie entweder an Basis- und beiden Folgeuntersuchungen teilgenommen haben, oder im Zeitraum der medianen Follow-up Zeit der zweiten Folgeuntersuchung verstorben sein (mediane Nachbeobachtungszeit der 2. Folgeuntersuchung: 3.974 Tage). Proband:innen, die nicht an den Folgeuntersuchungen teilnahmen, jedoch nicht verstorben waren, wurden nicht eingeschlossen (lost-to-Follow-up).

Zum Vergleich der Instrumente wurden Proband:innen mit prävalentem Diabetes mellitus ausgeschlossen, da diese in SCORE-Deutschland nicht Gegenstand der Primärprävention sind und Patient:innen mit Diabetes mellitus automatisch einem hohen kardiovaskulären Risiko zugerechnet werden (23, 24). Die Altersgrenze orientierte sich an den Grenzen des SCORE-Deutschland mit 40-69 Jahren.

Um tödliche kardiovaskuläre Ereignisse zu definieren, wurden die Daten des Mortalitäts-Follow-Up herangezogen [Abbildung 7].

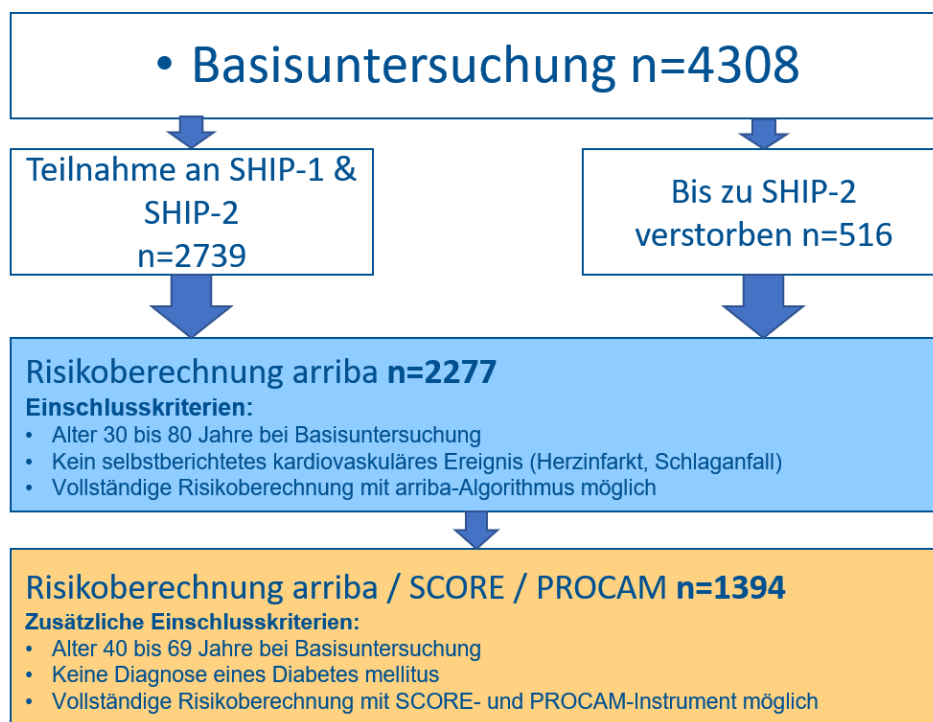


Abbildung 7: Zusammensetzung der Studienpopulation

Tabelle 2: Einbezogene Risikofaktoren der untersuchten Prädiktionsalgorithmen

Risikofaktoren	arriba	SCORE – Deutschland	PROCAM-Herz
Geschlecht	+	+	+
Altersspanne in Jahren	30-90	40-69	20-75
Gesamtcholesterol	+	+	-
HDL-Cholesterol	+	-	+
LDL-Cholesterol	-	-	+
Rauchstatus	+	+	+
Positive Familienanamnese	+	-	+
Diabetes mellitus	+	-	+
Nüchtern Blutzucker	-	-	+
HbA1c	+	-	-
Systolischer Blutdruck	+	+	+
Triglyceride	-	-	+

3.4 Kardiovaskuläre Risikoberechnung und Definition der Endpunkte

In die untersuchten Risikorechner fließen Daten zu unterschiedlichen Risikofaktoren ein [Tabelle 2]. Alle Algorithmen berücksichtigen Alter, Geschlecht, Rauchstatus und systolischen Blutdruck. Für die Analyse des arriba-Instruments erfolgte die 10-Jahres-Risikoberechnung anhand der Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterol, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, HbA_{1c} und systolischer Blutdruck. Als kardiovaskuläre Endpunkte wurden in der Analyse des arriba-Algorithmus tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall) berücksichtigt.

Für den Vergleich der drei untersuchten Algorithmen wurden entsprechend des Endpunkts des SCORE-Algorithmus nur tödliche kardiovaskuläre Ereignisse berücksichtigt.

Die nichttödlichen Herzkreislaufereignisse wurden auf Basis des computergestützten Interviews und tödliche Herzkreislaufereignisse auf Basis des Mortalitäts-Follow-ups definiert. Ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis wurde definiert, wenn der ICD 10-Code die Haupttodesursachen (Totenschein I) I10-I15, I20-I25, I26-I28, I30-I52, I60-I69, I70-I79 einschloss [Tabelle A 1] [Tabelle 3].

Fehlende Werte für die betrachteten Endpunkte konnten durch Studienabbruch (Drop-out oder Lost to follow-up) oder konkurrierende Ereignisse (Tod aufgrund nicht-kardiovaskulärer Ursachen) entstehen. Studienteilnehmende ohne fehlende Endpunktwerte bildeten die Complete-Case-Kohorte. Unter der Annahme des „Missing at random“ wurde mittels eines logistischen Regressionsmodells die Teilnahme-wahrscheinlichkeit der Studienteilnehmenden in Abhängigkeit von relevanten Variablen der Basisuntersuchung (Geschlecht, Alter, Zigarettenrauchen, Gesamt- und HDL-Cholesterolverwert, systolischer Blutdruckwert, Einnahme antihypertensiver Medikamente, Body-Mass-Index, Vorhandensein eines Diabetes mellitus, Anzahl der in den letzten 7 Tagen eingenommenen Medikamente, Anzahl der Arztbesuche in den letzten 4 Wochen) modelliert. Die Relevanz bemaß sich dabei an der Annahme, dass diese Variablen sowohl mit der Studienteilnahme als auch mit den kardiovaskulären Endpunkten assoziiert sein können. Die eingeschlossenen Proband:innen wurden durch den Kehrwert der Teilnahmebereitschaft an den Folgeuntersuchungen mittels inverser Wahrscheinlichkeitsgewichte (inverse probability weights) gewichtet. Durch deren Einsatz wird der Einfluss von möglichem Bias durch selektive Teilnahme reduziert (27).

Tabelle 3: Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren

Kardiovaskuläres Ereignis	Definition		
	arriba-Instrument	PROCAM-Instrument	SCORE-Deutschland-Instrument
nicht tödlich	<p>Selbstberichteter Myokardinfarkt zum Studienzeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung auf Basis der Frage „Hatten Sie in den letzten 5 Jahren einen von einem:r Arzt: Ärztin festgestellten Herzinfarkt?“</p> <p>oder</p> <p>Selbstberichteter Myokardinfarkt zum Studienzeitpunkt der zweiten Folgeuntersuchung auf Basis der Frage „Hatten Sie seit der letzten SHIP-Untersuchung, seit << Monat/Jahr letzte Untersuchung >> einen von einem:r Arzt: Ärztin festgestellten Herzinfarkt?“</p> <p>oder</p> <p>Selbstberichteter Schlaganfall zum Studienzeitpunkt der ersten Folgeuntersuchung auf Basis der Frage „Hatten Sie in den letzten 5 Jahren einen von einem:r Arzt:Ärztin festgestellten Schlaganfall?“</p> <p>oder</p> <p>Selbstberichteter Schlaganfall zum Studienzeitpunkt der zweiten Folgeuntersuchung auf Basis der Frage „Hatten Sie seit der letzten SHIP-Untersuchung, seit << Monat/Jahr letzte Untersuchung >> einen von einem: Arzt:Ärztin festgestellten Schlaganfall?“</p>		
tödlich	<p>Versterben innerhalb von 3652,5 Tagen nach Basisuntersuchung mit kodierter Haupttodesursache aus den Diagnosekomplexen ICD-GM I10-I15, I20-I25, I26-I28, I30-I52, I60-I69, I70-I79 oder R96</p>	<p>Versterben innerhalb von 3652,5 Tagen nach Basisuntersuchung mit kodierter Haupttodesursache aus dem Diagnosekomplex ICD-GM I20-I25 oder R96</p>	<p>Versterben innerhalb von 3652,5 Tagen nach Basisuntersuchung mit kodierter Haupttodesursache aus den Diagnosekomplexen ICD-GM I10-I15, I20-I25, I26-I28, I30-I52, I60-I69, I70-I79 oder R96</p>

3.5 Datenanalyse

Für die eingeschlossenen Proband:innen wurde mit dem arriba-Instrument das 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis errechnet. Die Proband:innen wurden in 3 Risikokategorien unterteilt. Für arriba und PROCAM erfolgte die Einteilung in den Risikokategorien niedrig [$< 10\%$], mittel [$10\text{-}20\%$] und hoch [$\geq 20\%$] (3, 25, 26). Da die Endpunkte von SCORE anders definiert sind, erfolgte hier die Einteilung in die Risikokategorien $<1,5\%$; $1,5\text{-}4,5\%$ und $>4,5\%$. Als Maß für die externe Validität wurden die Kalibrierung (Übereinstimmung zwischen prädiziertem und beobachtetem Ereignis) und die Diskriminierung (Trennung zwischen Personen, die ein kardiovaskuläres Ereignis bekommen und jene, die keines entwickeln) untersucht.

Als Maß für die Kalibrierung wurde für jede Risikokategorie die Häufigkeit der beobachteten kardiovaskulären Ereignisse für den Zeitraum von 10 Jahren erfasst und vorhergesagte und beobachtete Ereignisse ins Verhältnis gesetzt (Predicted over Observed Ratio, P/O-Ratio), sowie der Anpassungstest nach Hosmer-Lemeshow ermittelt (28). Eine graphische Darstellung der Kalibrierung erfolgte anhand der Area under the Curve (AUC). Dabei kann eine Sensitivität von 90% als sehr gut, eine Sensitivität von 70% - 90% als mäßig und eine Sensitivität von unter 70% als verbesserungswürdig angesehen werden (28).

Als Maße für die Diskriminierung wurden Sensitivität, Spezifität, sowie positiver und negativer prädiktiver Wert bestimmt.

Analog dazu erfolgte die Berechnung der Predicted over Observed Ratio, der AUC und der Sensitivität und Spezifität für PROCAM-Herz- und SCORE-Deutschland. Die Testgütekriterien für die drei Risikoinstrumente wurden dargestellt und miteinander verglichen.

Die Predicted over Observed Ratio als Maß der Übereinstimmung zwischen vorhergesagten und beobachteten Werten wurde bestimmt aus:

$$\frac{\text{Predicted}}{\text{Observed}} \text{Ratio} \left(\frac{P}{O} \right) = \frac{\text{vorhergesagte Ereignisrate}}{\text{beobachtete Ereignisrate}}$$

Ist die errechnete Predicted over Observed Ratio 1, so stimmen die Zahl der beobachteten und der vorhergesagten Ereignisse überein. Ist der Wert größer als 1, wird das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko durch die Algorithmen überschätzt. Wird

ein Wert kleiner als 1 bestimmt, unterschätzt das Prädiktionsinstrument das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko. Aus den gewonnenen Daten wurden die Testgütekriterien Sensitivität (SEN), Spezifität (SPEZ), sowie positiver und negativer Prädiktionwert (PPW, NPW) errechnet:

Tabelle 4: 4-Felder-Tafel für Sensitivität/Spezifität/PPW/NPW

	kardiovaskuläres Ereignis eingetroffen	Kein kardiovaskuläres Ereignis eingetroffen	
kardiovaskuläres Ereignis (CVD) als hoch eingeschätzt (10 Jahres-Risiko >20%)	Kardiovaskuläres Risiko als hoch eingeschätzt, kardiovaskuläres Ereignis eingetroffen	Kein kardiovaskuläres Ereignis trotz hohen vorhergesagten Risiko	Errechnete Anzahl an Proband:innen mit hohem kardiovaskulärem Risiko
kardiovaskuläres Ereignis als gering eingeschätzt (10-Jahres-Risiko <20%)	kardiovaskuläres Risiko als niedrig eingeschätzt, kardiovaskuläres Ereignis eingetroffen	niedriges kardiovaskuläres Risiko und kein kardiovaskuläres Ereignis	Errechnete Anzahl an Proband:innen mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko
	Gesamtanzahl Proband:innen mit kardiovaskulärem Ereignis	Gesamtanzahl der Proband:innen ohne CVD	

$$SEN = \frac{\textit{kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingeschätzt}}{\textit{Gesamtanzahl Proband: innen mit CVD}}$$

$$SPEZ = \frac{\textit{kardiovaskuläres Ereignis als gering eingeschätzt}}{\textit{Gesamtanzahl Proband: innen ohne CVD}}$$

$$PPW = \frac{\textit{Gesamtanzahl Proband: innen mit CVD}}{\textit{errechnete Anzahl an Proband: innen mit hohem CVD – Risiko}}$$

$$NPW = \frac{\textit{Gesamtanzahl Proband: innen ohne CVD}}{\textit{errechnete Anzahl an Proband: innen mit niedrigem CVD – Risiko}}$$

(28)

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SAS® (SAS Institute Inc., Car, NC, USA, Version 9.4).

3.6 Ethik und Datenschutz

Sämtliche Daten der SHIP sind im Besitz des Forschungsverbundes für Community Medicine. Für die Datensicherung und den Datenschutz hält sich der Forschungsverbund an das Landesdatenschutzgesetz Mecklenburg-Vorpommerns und unterliegt den Richtlinien des Bundesamtes für Sicherheit in der Informationstechnik. Es liegt eine räumliche und personelle Trennung der Datenverwaltung vor. Die Datenhaltung erfolgt nach dem mit dem Landesdatenschutzbeauftragten abgestimmten „Rahmenkonzept Datenschutz und IT-Sicherheit für das Institut für Community Medicine der Universitätsmedizin Greifswald“. Für die SHIP liegt ein positives Ethikvotum und Einverständnis der Teilnehmenden vor (29).

Auf Antrag werden anonymisierte Daten zu Forschungszwecken herausgegeben. Der Antrag auf Datenherausgabe für die hier durchgeführte Analyse zur Validierung kardiovaskulärer Risikoalgorithmen wurde im April 2016 geprüft, positiv bewertet und genehmigt **[11.1]**.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

In die Analyse für den arriba-Algorithmus wurden 2.277 Proband:innen eingeschlossen. Von der untersuchten Kohorte waren 50 % Männer, das Durchschnittsalter betrug 53 Jahre [Tabelle 5]. Eine arterielle Hypertonie bestand bei 75 % der männlichen Probanden und bei 60% der weiblichen Probandinnen. Die Prävalenz eines Diabetes mellitus Typ II lag bei den Männern bei 11% und bei den Frauen bei 7%. Insgesamt gab ein Viertel aller Proband*innen einen Nikotinabusus an [Abbildung 8]. Das Gesamtcholesterol lag im Durchschnitt bei 6 mmol/l (SD \pm 1) und HDL- Cholesterol bei 1,5 mmol/l (SD \pm 0,4). Ein niedriges kardiovaskuläres Risiko lag bei 63% (1.428/2.277), ein mittleres bei 21% (489/2.277) und ein hohes Risiko bei 16% (360/2.277) der Proband:innen vor [Tabelle 5].

Im beobachteten Zeitraum (Mittlere Follow-up-Zeit: 10,2 Jahre) erlitten 80 Proband:innen ein nichttödliches und 116 ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis (196/2.277).

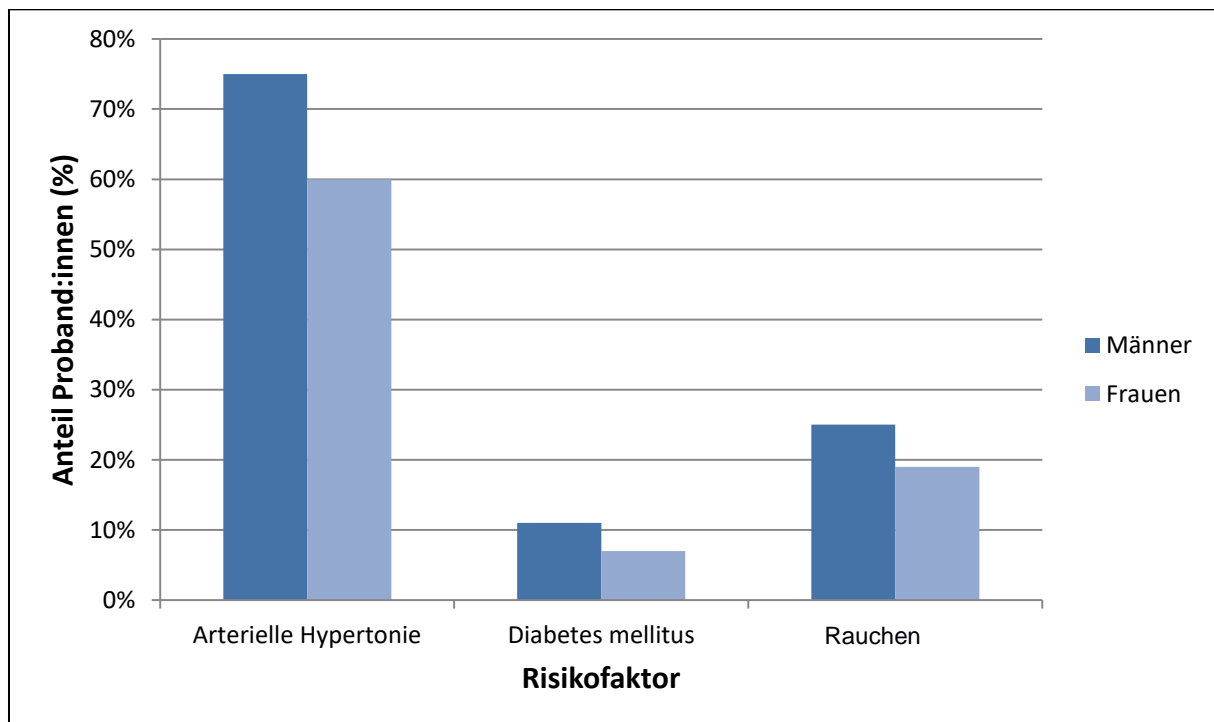


Abbildung 8: Verteilung der Risikofaktoren

Für den Vergleich der drei untersuchten Algorithmen wurden 1394 Proband:innen in die Analyse eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 53 (SD \pm 8) Jahren. In dieser Kohorte waren 49% (688/1.394) der Proband:innen männlich und 66%

(926/1.394) hatten eine arterielle Hypertonie.

Aufgrund der Vergleichbarkeit, bei geringer Fallzahl tödlicher zerebrovaskulärer Ereignisse (n=4/1.394) und unterschiedlicher Algorithmen (PROCAM-Schlaganfall-schnelltest und PROCAM-Herz), wurde die Zielvariable des zerebrovaskulären Ereignisses (ICD 10 I60-I69) ausgeschlossen und es wurde nur mit dem PROCAM-Herz-Algorithmus gearbeitet (25).

Bei isolierter Betrachtung der tödlichen kardialen Ereignisse lag die Ereignisrate bei 9% (116/1.394).

Tabelle 5: Charakteristika der Studienpopulation

	Kohorte Auswertung arriba (n=2277)			Kohorte Auswertung ARRIBA, SCORE-Deutschland, PROCAM (n=1394)		
	Anzahl	Mittelwert (SD)/ Anteil %	95% - KI	Anzahl	Mittelwert (SD)/ Anteil	95%-KI
Alter (Jahre)	2277	52,7 (13,3)	52,7 - 53,2	1394	53,8 (8,2)	53,4 - 54,2
Geschlecht männlich (%)	1148	50,4 (1148/ 2277)	48,3 - 52,5	688	49,4 (688/1394)	46,7 - 52,0
Arterielle Hypertonie (%) ¹	1464	64,3 (1464/ 2277)	62,3 - 66,3	926	66,4 (926/ 1394)	64,0 - 68,9
Normotonie	344	23,5 (344 / 1464)	21,3 - 25,7	225	24,3 (225/926)	21,5 - 27,1
Grad 1	698	47,7 (698/ 1464)	45,1 - 50,2	431	46,5 (431/ 926)	43,3 - 49,8
Grad 2	298	20,4 (298/ 1464)	18,3 - 22,4	198	21,4 (198/ 926)	18,7 - 24,0
Grad 3	124	8,5 (124/ 1464)	7,0 - 9,9	72	7,8 (72/ 926)	6,1 - 9,5
Antihypertensivum laut Medikamentenreview ²	626	42,8 (626/ 1464)	40,2 - 45,3	365	39,4 (365/ 926)	36,3 - 42,6
Diabetes mellitus anamnestisch vorbekannt (%)	176	7,7 (176/ 1520)	6,6 - 8,83	-		
HbA1c-Zielbereich ≤ 7,5%	117	66,5 (117/ 176)	59,5 - 73,5	-		
Medikamentöse Therapie	139	79,0 (139/ 176)	73,0 - 85,0	-		
Zigarettenrauchen ³	576	25,3 (576/ 2277)	23,5 - 27,1	344	24,7 (344/ 1394)	22,4 - 6,9
Gesamtcholesterol (mmol/l)	2277	5,9 (1,2)	5,8 - 5,9	1394	6,1 (1,3)	6,0 - 6,1
Gesamtcholesterol (mg/dl)	2277	227,2 (45,3)	225,4 - 229,1	1394	233,5 (45,3)	231,1 - 235,9
HDL (mmol/l)	2277	1,5 (0,4)	1,4 - 1,5	1394	1,5 (0,4)	1,5 - 1,5
HDL (mg/dl)	2277	55,9 (15,9)	55,3 - 56,6	1394	56,8 (15,9)	56,0 - 57,7
Body-Mass-Index (BMI, kg/m ²) ⁴	2277	27,5 (4,5)	27,3 - 27,6	1394	27,6 (4,3)	27,4 - 27,9

KI Konfidenzintervall SD Standardabweichung; ¹ Kohorte **arriba** Auswertung: n=8 Probanden fehlend (8/2277, 0,4%); Kohorte **arriba**/SCORE/PROCAM-Auswertung: n=3 Proband:innen fehlend (3/1384, 0,2%); ² Kohorte **arriba** Auswertung: n=6 Proband:innen fehlend (6/1464, 0,4%); ³ Kohorte **arriba** Auswertung: n=12 Proband:innen fehlend (12/2277, 0,5%); ⁴ Kohorte **arriba** Auswertung: n=4 Proband:innen fehlend (4/2277, 0,0%);

4.2 Risikoprädiktion arriba (Gesamtkohorte n=2277)

4.2.1 Kalibrierung des arriba-Algorithmus

In der Gesamtkohorte lag die Predicted over Observed Ratio bei 1,08. In der Subgruppenanalyse nach Risikokategorie lag es in der niedrigen Risikokategorie bei 0,8, in der mittleren bei 1,5 und in der hohen bei 1,3 [Tabelle 6, Abbildung 9].

In den Subgruppen nach Risikokategorie zeigte sich die deutlichste Überschätzung (>1,5) bei Männern mit niedrigem und mittlerem Herz-Kreislauf-Risiko, eine häufige Unterschätzung ließ sich bei der niedrigsten Risikokategorie, sowie bei Frauen darstellen. In Bezug auf das Alter zeigte sich eine Überschätzung des Risikos insbesondere in der mittleren Altersgruppe. Das Risiko der höchsten Altersgruppe (60-80 Jahre) wurde nahezu genau vorausgesagt (P/O=1,06) [Abbildung 10, Tabelle A 2]. In Betrachtung der Subgruppen haben junge Proband:innen eine P/O-Ratio >1. Dies zeigt sich besonders in der mittleren und hohen Risikokategorie. Eine P/O-Ratio <1 findet sich bei Proband:innen der höchsten Alterskategorie (60-80 Jahre). Insgesamt liegt die Ratio bei den weiteren Subgruppen immer über 1 [Abbildung 10].

Die AUC für das arriba-Instrument für die Diskriminierung von Personen mit kardiovaskulärem Ereignis betrug 0,79 (0,76-0,82). In der Subgruppenanalyse nach Geschlecht lag die AUC für Frauen bei 0,85 (0,81-0,88) und für Männer bei 0,76 (0,72-0,80) [Tabelle 7].

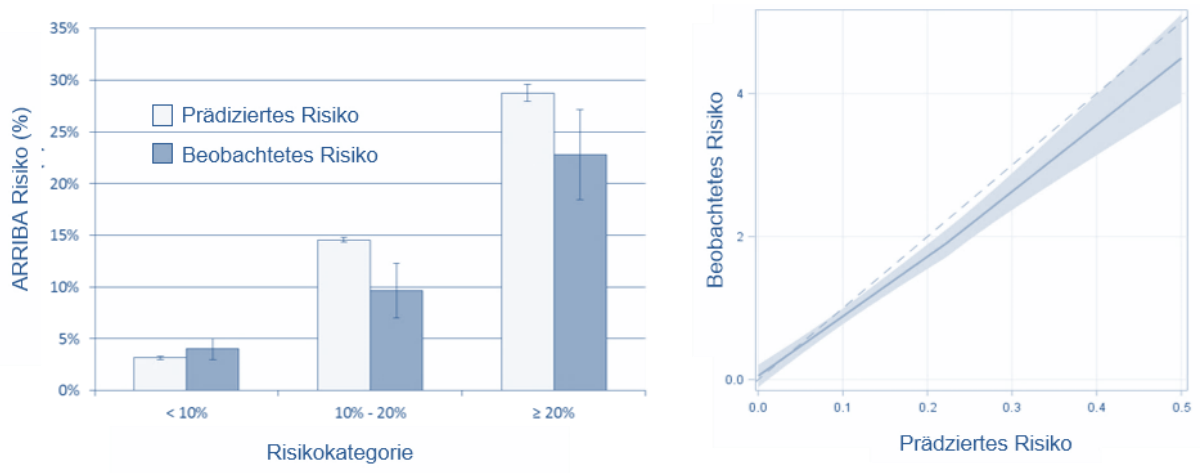
Tabelle 6: Prädiziertes kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko und beobachtete 10-Jahres-Ereignisraten für das arriba-Instrument

	n	Prädizierte Ereignisrate (%)	Beobachtete Ereignisrate (gewichtet) (%)	P / O- Ratio ¹	χ^2	p
Einzelauswertung arriba-Instrument						
Gesamtkohorte n=2277	2277	9,64	8,90 (7,73 - 10,07)	1,08	36	<0,0001
Subgruppen nach Risiko						
arriba-Risiko < 10%	1428	3,14	4,02 (3,00 - 5,04)	0,78	15	0,07
arriba-Risiko 10% bis <20%	489	14,56	9,63 (7,01 - 12,26)	1,51	17	0,03
arriba-Risiko ≥ 20%	360	28,76	22,79 (18,43 - 27,14)	1,26	18	0,02
Subgruppen nach Geschlecht						
Männer	1148	14,13	10,56 (8,78 - 12,34)	1,34	13	0,10
Frauen	1129	5,08	7,22 (5,71 - 8,73)	0,70	41	<0,0001
Subgruppen nach Alter						
30-44 Jahre	713	3,31	2,48 (1,34 - 3,63)	1,33	13	0,12
45-59 Jahre	822	7,82	5,41 (3,86 - 6,96)	1,45	7	0,60
60-80 Jahre	742	17,74	16,74 (14,05 - 19,44)	1,06	11	0,23

χ^2 Hosmer-und-Lemeshowscher Anpassungstest

¹ P/O-Ratio, Predicted over Observed Ratio: Verhältnis prädizierte Ereignisrate/ beobachtete Ereignisrate

²tödliche und nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse eingeschlossen; ³nur tödliche kardiovaskuläre Ereignisse eingeschlossen; ⁴ tödliche und nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse eingeschlossen, nur Myokardinfarkt / koronare Herzerkrankung als Haupttodesursache



Mittelwerte für prädizierte und beobachtete kardiovaskuläre 10-Jahres-Ereignisraten für das arriba-Instrument (n=2277) für Proband:innen mit niedrigem (<10%), mittlerem (10% bis <20%) und hohem kardiovaskulären 10-Jahres-Risiko (≥ 20%) und Kalibrierungskurve

Abbildung 9: Darstellung prädizierte und beobachtete Ereignisraten und Kalibrierungskurve für das arriba-Instrument

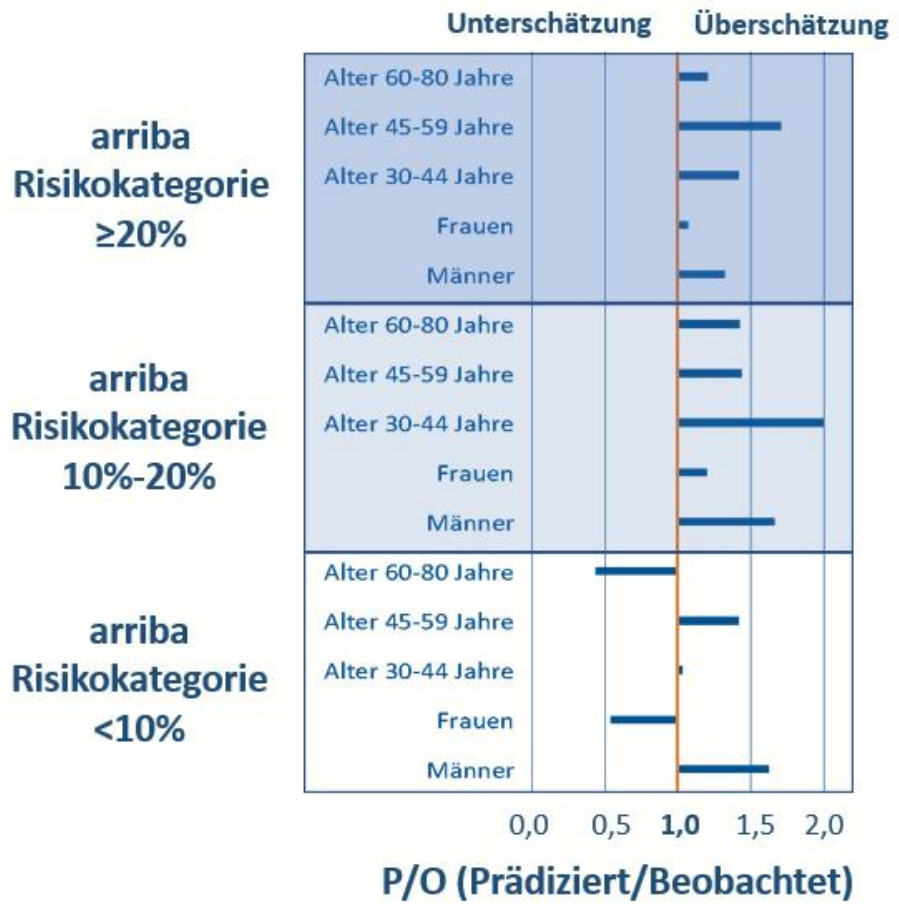


Abbildung 10: P/O-Ratio aufgeschlüsselt nach Risikokategorien

4.2.2. Diskriminierung des arriba-Rechners

Die Sensitivität des arriba-Instruments in Bezug auf die Diskriminierung von Personen mit kardiovaskulärem Ereignis anhand der Zuordnung zur hohen Risikokategorie (kardiovaskuläres Risiko $\geq 20\%$) lag bei 50% (95% KI 44-55%) und die Spezifität bei 83% (95% KI 82-85%). Der positiv prädiktive Wert betrug 23% (95% KI 20-26%) und der negativ prädiktive Wert 95% (95% KI 94-95%) [Abbildung 11].

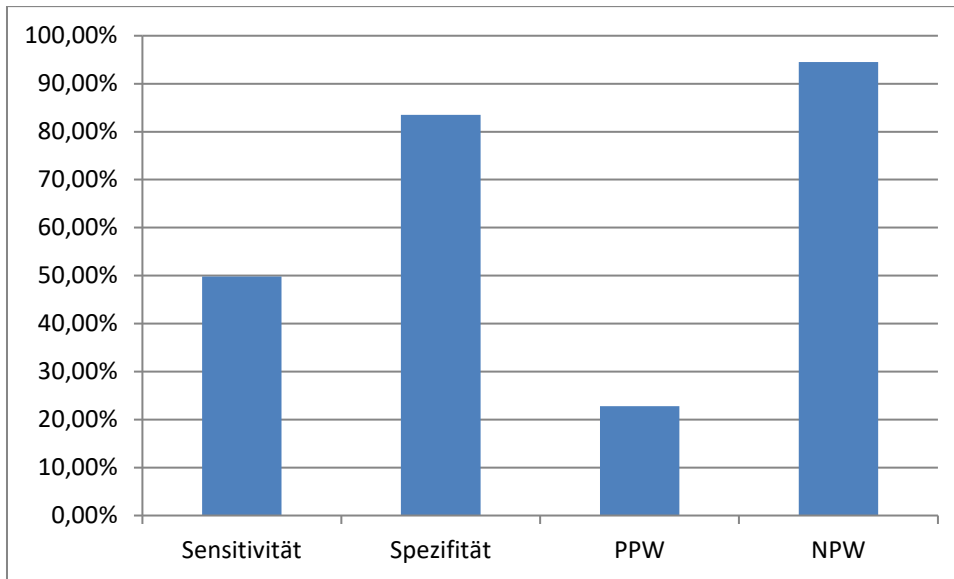


Abbildung 11: Testeigenschaften arriba-Risikorechner gesamte Kohorte, gewichtet

Tabelle 7: Testeigenschaften arriba-Risikorechner, gewichtet

	Sensitivität (95%-KI)	Spezifität (95%-KI)	PPW (95%-KI)	NPW (95%-KI)	AUC-Wert (95%-KI)
Einzelauswertung arriba-Instrument (n=2277)					
Gesamt	49,8 (44,3 - 55,2)	83,5 (82,3 - 84,8)	22,8 (19,7 - 25,9)	94,5 (93,6 - 95,3)	0,79 (0,76 - 0,82)
Männer	63,6 (56,8 - 70,5)	72,7 (70,5 - 74,9)	21,6 (18,2 - 25,0)	94,4 (93,2 - 95,7)	0,76 (0,72 - 0,80)
Frauen	37,6 (21,3 - 37,0)	94,1 (93,0 - 95,3)	27,9 (20,3 - 35,5)	91,3 (93,4 - 95,6)	0,85 (0,81 - 0,88)

4.3 Vergleich der drei Risikoalgorithmen (n=1394)

In der Vergleichsanalyse der untersuchten Risikoprädiktionsalgorithmen waren die P/O-Ratios für den arriba-Rechner in allen drei Risikokategorien höher als in der Einzelanalyse (niedriges Risiko: 0,96; mittleres Risiko 1,83; hohes Risiko 1,45) [Tabelle 6, Tabelle A 2]. Beim SCORE-Instrument lagen die P/O-Ratios für Gruppen mit niedrigem, mittlerem und hohem kardiovaskulärem Risiko bei 0,9; 1,5 und 1,8). PROCAM zeigte in Bezug auf die P/O-Ratio insgesamt Werte von >2 an. Der AUC-Wert bei arriba betrug 0,73 (0,68-0,78), bei SCORE bei 0,79 (0,71-0,86) und bei PROCAM 0,71 (0,64-0,78).

Insgesamt weisen die drei Risikorechner eine Sensitivität unter 50% auf. SCORE-Deutschland hat mit 48% die größte Sensitivität und PROCAM mit 19% die geringste. Die Sensitivität von arriba beträgt 31%. Der positive prädiktive Wert ist bei arriba mit 19% am höchsten. SCORE und PROCAM haben jeweils einstellige positive Prädiktionswerte (SCORE: 5%; PROCAM 9%) [Tabelle 8].

Die Gesamtheit der Ergebnisse wird in **Tabelle 8** dargestellt.

Hier wurde aufgrund der geringen Beobachtungsanzahl nur die Gesamtpopulation betrachtet.

Tabelle 8: Vergleich der 3 Risikoalgorithmen

	Sensitivität (95%-KI)	Spezifität (95%-KI)	PPW (95%-KI)	NPW (95%-KI)	AUC-Wert (95%-KI)
Auswertung Vergleich arriba-, SCORE-Deutschland und PROCAM-Instrument (n=1394)					
arriba	30,6 (22,8 - 38,3)	90,9 (89,6 - 92,2)	19,0 (13,8 - 24,3)	94,9 (93,9 - 95,9)	0,73 (0,68 - 0,78)
SCORE-Deutschland	48,4 (30,8 - 66,0)	85,1 (83,6 - 86,7)	4,7 (2,4 - 7,1)	99,1 (98,6 - 99,5)	0,79 (0,71 - 0,86)
PROCAM	19,3 (10,0 - 28,5)	93,4 (92,3 - 94,5)	9,3 (4,6 - 14,1)	97,0 (96,3 - 97,8)	0,71 (0,64 - 0,78)

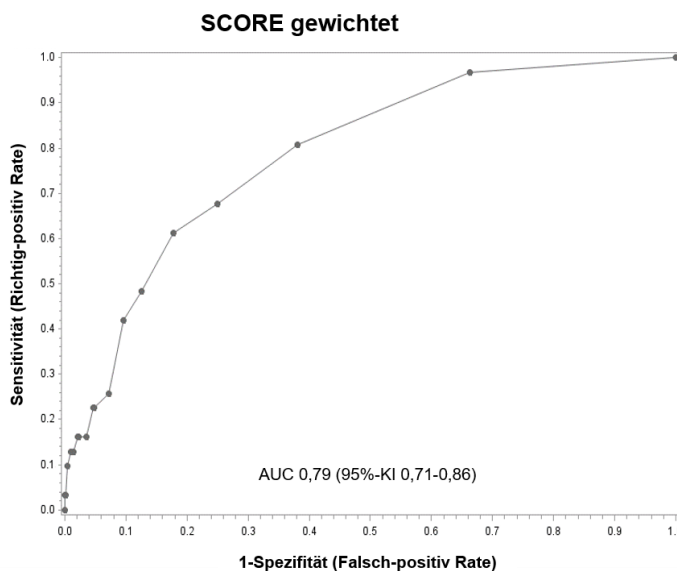
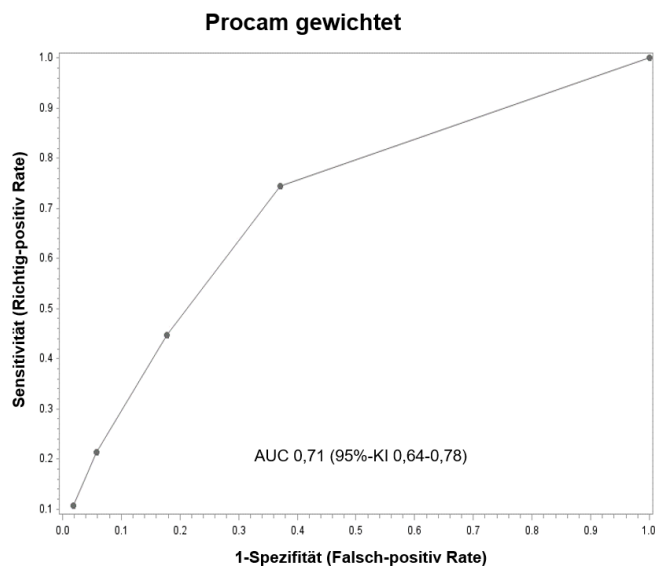
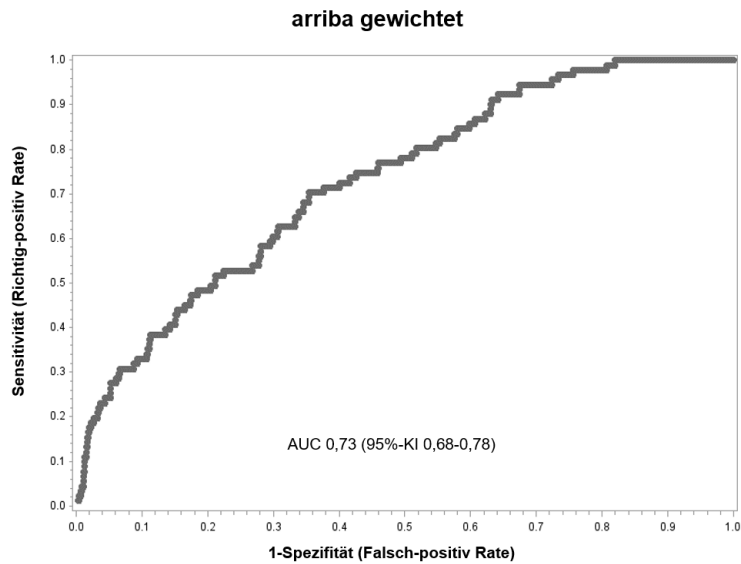


Abbildung 12: Receiver-Operating-Characteristic-Kurven mit AUC-Wert für die Diskriminierung eines kardiovaskulären Ereignisses im Zeitraum von 10 Jahren auf Basis des prädizierten kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos für das arriba-, SCORE-Deutschland & PROCAM- Instrument (n=1394)

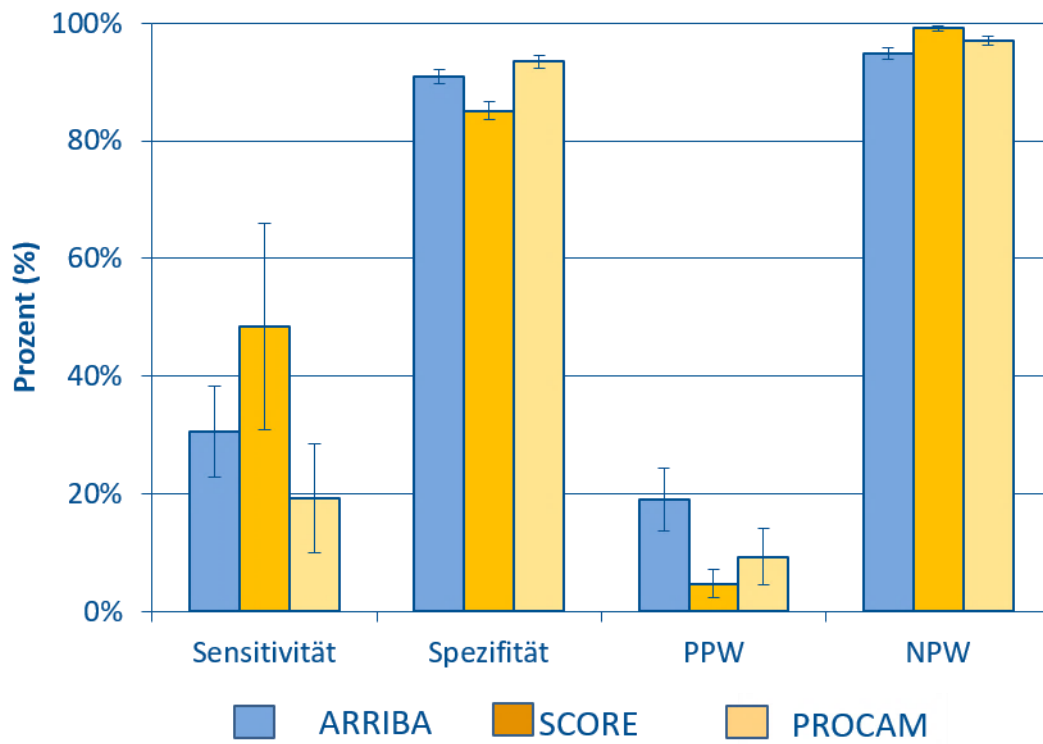


Abbildung 13: Testgütekriterien der 3 Risikorechner im Vergleich

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Für die Gesamtkohorte lag bei arriba anhand des P/O-Ratio eine gute Übereinstimmung von prädizierten und beobachteten Ereignisraten vor. Die größte Unterschätzung des Risikos lag bei niedrigster Risikokategorie und höchster Altersgruppe, die größte Überschätzung bei mittlerer Risikokategorie und jüngster Altersgruppe vor. Die kardiovaskuläre Ereignisrate von Proband:innen mit geringem kardiovaskulärem Risiko (<10%) wurde durch arriba unterschätzt.

Die Diskriminierung für arriba anhand des AUC-Wertes zeigt sich mäßig bis gut.

Insgesamt liegen bei arriba in Bezug auf die externe Validität ähnliche Ergebnisse wie für die anderen beiden betrachteten Risikoalgorithmen vor. Der arriba- und der SCORE-Algorithmus unterschätzen das Ereignisrisiko bei Personen mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko, und alle Risikoprädiktionsinstrumente überschätzten das Ereignisrisiko bei Personen mit mittlerem und hohem prädiziertem Risiko. Insgesamt sind die P/O-Ratios arribas und SCOREs in der Gesamtbetrachtung miteinander vergleichbar. Der PROCAM-Algorithmus überschätzt in allen Subgruppen die Ereignisraten um das 2- bis 3-fache.

Die Diskriminierung (AUC-Wert) für das SCORE und PROCAM war mit dem arriba-Algorithmus vergleichbar.

5.2 Vergleich mit der Literatur

Unsere Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen der DETECT-Studie, einer multizentrischen prospektiven Langzeitstudie, die in Deutschland verwendete Risikoprädiktionsalgorithmen anhand von Daten aus der Primärprävention vergleicht (30). Dort zeigte sich eine deutliche Überschätzung bei hoher Risikokategorie (30).

Diese Ergebnisse sind auf Grund der geringeren medianen Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren sowie der Hochrechnung der kardiovaskulären Ereignisse auf 10 Jahre nicht direkt mit der hier durchgeführten Auswertung vergleichbar, womit sich die hier auffallenden Unterschiede der Ergebnisse erklären. Darüber hinaus wurde das Risiko bei DETECT über den arriba-Punkte-Score berechnet, eine ältere Papierversion, welche die Prädiktionsfaktoren kategorisiert und Patient:innen mit Diabetes mellitus Typ II ähnlich dem PROCAM- und SCORE-Algorithmus ausschließt. Die von den

Autoren angewendete arriba-Version ist daher zum Vergleich mit der aktuellen Version ungeeignet.

Deutsche Daten zur Kalibrierung des SCORE-Instruments wurden auf Basis der SHIP (n=1956, Studienzeitraum 1997-2001) und KORA-Studie (n=2201, Studienzeitraum 1999-2001) sowie jeweils altersstandardisierter landesbezogener Mortalitätsdaten veröffentlicht (31–33). Die P/O-Ratios betragen für die SHIP je nach Altersgruppe für Männer 1,05-9,28 und für Frauen 0,26-3,15. Damit lag bei Frauen der Altersgruppen 40-54 Jahre eine Unterschätzung und bei Frauen der Altersgruppen 55-64 Jahre sowie bei Männern der Altersgruppen 45-64 eine Überschätzung vor. Die Überschätzung des Ereignisrisikos war mit zunehmender Altersgruppe höher und für die SHIP größer als für die KORA-Population. Aufgrund abweichender Kategorien und Methoden sind die Daten nicht mit unseren Ergebnissen vergleichbar (31).

Die beobachtete Überschätzung des PROCAM-Algorithmus könnte möglicherweise in den Unterschieden zur Studienpopulation der Basis-Kohorte für diesen liegen und mit der starken Abweichung des prädierten Risikos assoziiert sein. Die PROCAM-Studie rekrutierte ihre Proband:innen aus den Angestellten im öffentlichen Dienst und großen Industriefirmen, lediglich ein Drittel der Proband:innen war weiblich (25). Die Kohorte von PROCAM ist somit nur eingeschränkt repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung. Insgesamt fanden sich zwei Übersichtsarbeiten mit dem Vergleich einer Auswahl kardiovaskulärer Risikoprädiktionsinstrumente im Zeitraum bis 2010 in Bezug auf Diskriminierungsmaße (7, 12). Für SCORE werden hier in unterschiedlichen Populationen AUC-Werte (externe Validierung) von 0,65-0,87 angegeben, für den PROCAM-Algorithmus von 0,61 und 0,64. Deutsche Studien wurden, soweit eruierbar, nicht veröffentlicht. Die hier errechneten AUC-Werte (95%-KI 0,76-0,82) für den arriba-Algorithmus in der isolierten Betrachtung von arriba sind mit den für SCORE veröffentlichten Werten vergleichbar und höher als die für PROCAM (31). Die in unserer Studie erhobenen AUC-Werte zu SCORE-Deutschland und PROCAM sind aufgrund ihrer geringen Ereigniszahl in ihrer Aussagekraft limitiert.

5.3 Stärken & Limitationen

Um Risikoprädiktionsinstrumente zu validieren, sind Analysen mit hoher Beobachtungsrate und ausreichend vielen Ereignisraten erforderlich (34). Eine umfangreiche Datenbasis hierfür ist im primärärztlichen Bereich in Deutschland zurzeit nicht verfügbar. Kohortenstudien bieten eine alternative Möglichkeit der externen Validierung.

Eine große Stärke dieser Analyse ist die Nutzung einer repräsentativen Studienpopulation mit Qualitätssicherung und Standardisierung in der Datenerhebung und großer Anzahl erfasster kardiovaskulärer Risikofaktoren als Grundlage. Zusätzlich zum bevölkerungsbasierten Studienansatz ermöglicht die Berücksichtigung des Lost-to-Follow-up durch den Einsatz von inverse probability weighting eine möglichst bevölkerungsrelevante Abschätzung der untersuchten Fragestellung und eine Reduktion von möglichem Selektions- und Attritionsbias.

Insgesamt wird die Aussagekraft der Ergebnisse durch die begrenzte Anzahl verfügbarer Beobachtungen und kardiovaskulärer Ereignisse eingeschränkt. Nach van Calster et al. (34) werden ca. 10 Ereignisse pro betrachtetem Risikofaktor des untersuchten Algorithmus (arriba: 11 Risikofaktoren) für eine gute Aussagekraft der kardiovaskulären Risikoprädiktion benötigt. In der betrachteten Studienpopulation lagen für den Vergleich der drei Algorithmen nur 91 (arriba), 47 (PROCAM) und 31 (SCORE) Ereignisse vor.

Zusätzlich limitiert das unvollständige Morbiditäts-Follow-up der SHIP-Studie die Einschätzung der beobachteten kardiovaskulären Ereignisse. Die Datenaufnahme zu kardiovaskulären Ereignissen erfolgte über selbstberichtete Angaben ohne Datumsangabe. Durch die individuell uneinheitliche Nachbeobachtungszeit und die fehlenden Datumsangaben zum Ereigniszeitpunkt kann es zu einer Über- bzw. Untererfassung der kardiovaskulären Ereignisse für die Berechnung gekommen sein. Es liegt eine uneinheitliche Nachbeobachtungszeit für die beobachteten Individuen vor. Die Prädiktionszeit für die Risikoberechnung beträgt 10 Jahre, die individuelle Nachbeobachtungszeit kann sich jedoch unterscheiden. Dies kann sowohl zu einer Über-, als auch Unterschätzung beobachteter nichttödlicher Ereignisse führen. Bei der Definition tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse können Qualitätsmängel in der Kodierung der Haupttodesursache auf dem Totenschein einen Einfluss haben (falsch positive Erfassung in bis zu 30% der kodierten Fälle) (35, 36).

Für 25 Personen (4%, 25/516) der im gesamten Beobachtungszeitraum Verstorbenen lag keine Haupttodesursache vor. Hier kann die Annahme eines fehlenden kardiovaskulären Ereignisses zu einer Untererfassung der Ereignisrate geführt haben. Die familiäre Belastung als kardiovaskulärer Risikofaktor konnte bei der Risikoprädiktion nicht berücksichtigt werden und wurde für alle eingeschlossenen Personen als negativ festgelegt, da das Alter der Angehörigen bei Eintreten des Ereignisses nicht

erhoben wurde. Hier ist sowohl eine Über- als auch Unterschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos möglich.

Da keine genauen Informationen in den Studiendaten verfügbar waren, konnte die periphere arterielle Verschlusskrankheit nicht als Ausschlusskriterium oder kardiovaskuläres Ereignis berücksichtigt werden (34).

Insbesondere Patient:innen der höheren Risikokategorien ($\geq 10\%$ 10-Jahresrisiko auf ein kardiovaskuläres Ereignis) in der Baseline-Kohorte haben möglicherweise Interventionseffekte erfahren, welche hier nicht untersucht und berücksichtigt werden können. Die fehlende Betrachtung des Interventionseffektes kann zu einer Überschätzung des kardiovaskulären Risikos insbesondere der mittleren und höheren Risikokategorie führen. Als Grundlage der gemeinsamen Entscheidungsfindung wäre die Darstellung des kardiovaskulären Risikos auf Basis einer therapie-naiven Kohorte geeigneter. Experimentelle Studien hierzu können aus ethischen Gründen jedoch nicht durchgeführt werden, so dass Effekte von Interventionen rechnerisch berücksichtigt werden sollten.

Eine zusätzliche Herausforderung sind regionale Unterschiede und zeitliche Trends in kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Diese machen eine stetige Überprüfung und Weiterentwicklung der angewandten Risikoalgorithmen nötig.

5.4. Eignung für die klinische Anwendung

Kriterien für eine gute Eignung in der klinischen Praxis sind die Praktikabilität im klinischen Alltag, die Anwendung geeigneter Endpunkte und Risikofaktoren, sowie der Nachweis messbarer Effekte auf gesundheitlich relevante Endpunkte zur Beratung in der kardiovaskulären Primärprävention mit Unterstützung von Risikoprädiktionsalgorithmen (7).

Alle kardiovaskulären Risikorechner werden in der ärztlichen Praxis im Rahmen der ärztlichen kardiovaskulären Risikoberatung eingesetzt und sollten als Grundlage zur Beratung für eine Lebensstiländerung dienen und dadurch eine Handlungsänderung hervorrufen. Diese kann in den Berechnungen als retrospektive Kohortenbetrachtung nicht berücksichtigt werden und es ist unklar, wie sich einer dieser Faktoren auf das 10-Jahres-Risiko auswirkt. In den Berechnungen wird ein konstantes kardiovaskuläres Risiko für den beobachteten Zeitraum der 10 Jahre angenommen. Handlungsänderungen, Maßnahmen der Primärprävention (Blutdruck-, Diabetesanpassung, Statintherapie) können nicht berücksichtigt werden.

Von den hier betrachteten Risikoprädiktionsinstrumenten erfüllt insbesondere der Endpunkt des arriba-Instruments (kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität) die Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Verordnung von Lipidsenkern ab einem kardiovaskulären 10-Jahres-Gesamtrisiko von $\geq 20\%$ auf Basis von Risikokalkulatoren (4, 25, 37, 38).

Der Endpunkt des SCORE-Instruments (kardiovaskuläre Mortalität) kann darüber hinaus die individuelle und soziale Bedeutung kardiovaskulärer Morbidität nicht adäquat abbilden (39). Das arriba-Instrument berücksichtigt im Unterschied zu SCORE, dass das zusätzliche kardiovaskuläre Risiko durch Diabetes von der Höhe des HbA1c abhängt und selten das Risiko von Patient:innen mit kardiovaskulärem Ereignis erreicht (4, 22). Mittlerweile erfolgte bei SCORE 2 eine Anpassung der Definition des Diabetes mellitus als Risikofaktor für ein kardiovaskuläres Ereignis anstelle eines Äquivalents für eine KHK (3).

In Hinblick auf Anwendbarkeit im klinischen Alltag zeigte eine Interventionsstudie, dass eine Beratung mit arriba-Herz mit einer mittleren Interventionsdauer von 10 Minuten in Disease-Management-Programm-Konsultationen integriert werden kann. Eine weitere Beobachtungsstudie zeigte, dass 57% der Ärzt:innen die Beratung mit arriba als partizipative Entscheidungsfindung wahrnahmen, und lediglich <10% gaben eine inakzeptable Verlängerung des ärztlichen Beratungsgespräches bei Nutzung der arriba-Software an (40, 41).

Für das arriba-Instrument wurde in einer Interventionsstudie ein Effekt einer ärztlichen Schulung zum Beratungsinstrument auf die Verordnungsrate von Thrombozytenaggregationshemmern bei der Folgekonsultation, nicht jedoch von Statinen oder Antihypertensiva gezeigt (40). Eine einmalige Beratung mit dem arriba-Instrument führte in einer Interventionsstudie nicht zu einer Veränderung des Rauchverhaltens (42).

Ein Effekt auf patient:innenrelevante Endpunkte wie Gesamt- oder kardiovaskuläre Mortalität konnte bisher für keines der kardiovaskulären Risikobestimmungsinstrumente belegt werden (43). Collins et al. zeigten in einer Metaanalyse eine geringe Reduktion des systolischen Blutdrucks, des Gesamt- und LDL-Cholesterols sowie eine geringe Zunahme des Rauchstopps. Alle gefundenen Effekte wurden aufgrund der unzureichenden Studienqualität und der kurzen Nachbeobachtungszeiten als unsicher bewertet (44).

In Bezug auf die gemeinsame Entscheidungsfindung im ärztlichen Beratungsgespräch ist die Beratungsqualität und die Wahrnehmung der informierten und geteilten Entscheidungsfindung von Bedeutung und weniger die betrachteten Endpunkte der Morbidität und Mortalität. Eine randomisiert kontrollierte Studie zeigte für die papierbasierte Version des arriba-Instruments in der Interventionsgruppe eine höhere Patient:innenzufriedenheit sowie eine bessere selbst eingeschätzte Beteiligung an der Entscheidungsfindung während der Beratung (45). Die Betrachtung der Beratung mit der arriba-Software erfolgte in einer Beobachtungsstudie mit einem verwandten Beratungsinstrument der arriba-Library. Hier äußerten 2/3 der Teilnehmenden eine erneute Beratung mit der arriba Software und 81% gaben an, die als Ergebnis der Beratung getroffene Entscheidung implementiert zu haben (41).

Insgesamt zeigen mehrere Studien, dass bei 15% bis 20% der Patient:innen grundsätzlich eine subjektive Überschätzung und bei 13% bis 40% eine Unterschätzung des kardiovaskulären Risikos vorliegt (46). Im Vergleich zum SCORE- und PROCAM-Algorithmus kann mit dem arriba-Instrument das absolute kardiovaskuläre Risiko im Altersvergleich dargestellt werden, so dass eine genauere subjektive Einordnung möglich ist.

Für SCORE und PROCAM 2 sind nach aktueller Literaturrecherche keine Untersuchungen zur Anwendbarkeit in der klinischen Praxis mit deutschen Daten bekannt.

6 Schlussfolgerung

Die durchgeführte Analyse untersucht nach unserer Kenntnis erstmalig die Übereinstimmung zwischen prädizierter und beobachteter kardiovaskulärer 10-Jahres-Ereignisrate für das arriba-Instrument allein sowie im Vergleich zum SCORE-Deutschland und PROCAM-Instrument in einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren. Leitlinien für die kardiovaskuläre Prävention, sowie der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) empfehlen übereinstimmend die Bestimmung des kardiovaskulären Gesamtrisikos vor einer Entscheidung zu primärpräventiven Maßnahmen (Verhaltensänderung, medikamentöse Maßnahmen, insbesondere Statine). Die Berechnungen zeigen, dass Diskriminierungs- und Kalibrierungswerte für das arriba-Instrument mit bereits veröffentlichten Werten anderer in Deutschland verwendeter Risikoprädiktionsalgorithmen vergleichbar mit der Errechnung des 10-Jahres-kardiovaskulären Risikos sind. Die hier durchgeführten Analysen zum Vergleich von arriba, SCORE und PROCAM zeigen ähnliche AUC-Werte. Auf Basis der P/O-Ratios sind arriba und SCORE vergleichbar, bei PROCAM bestand eine Überschätzung des kardiovaskulären Risikos. Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen somit die Leitlinienempfehlungen zum Einsatz des arriba-Instruments.

Insgesamt ist eine kontinuierliche Anpassung des arriba-Algorithmus für die Zielpopulation wünschenswert. Für alle Risikobestimmungsinstrumente besteht aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren, insbesondere jedoch der fehlenden Berücksichtigung von Interventionseffekten sowie des langen Prädiktionszeitraums über 10 Jahre, eine begrenzte Genauigkeit für die kardiovaskuläre Risikoberechnung.

7 Zusammenfassung

Hintergrund

Kardiovaskuläre Präventionsleitlinien empfehlen unterschiedliche Instrumente zur kardiovaskulären 10-Jahres-Risikobestimmung. In der hausärztlichen Praxis wird dafür häufig das arriba-Instrument verwendet und durch die Leitlinie „Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention“ empfohlen. Ziel der Studie ist die Validierung der arriba-Risikoprädiktion auf Basis von Morbiditäts- und Mortalitätsdaten der bevölkerungsbasierten Study of Health in Pomerania.

Methoden

In einer retrospektiven Längsschnittanalyse wurde für Probanden ohne vorheriges kardiovaskuläres Ereignis das kardiovaskuläre 10-Jahres-Gesamtrisiko (Myokardinfarkt oder Schlaganfall) zur Basisuntersuchung mit dem arriba-, SCORE-Deutschland- und PROCAM-Algorithmus (Myokardinfarkt) berechnet. Aus Daten der Folgeuntersuchungen wurden kardiovaskuläre Ereignisraten ermittelt und Diskriminierungs- und Kalibrierungsmaße für die Risikobestimmungsinstrumente berechnet.

Ergebnisse

In die Analyse wurden 2277 Proband:innen (Durchschnittsalter 53 ± 13 Jahre, 50% Männer) eingeschlossen. Nach durchschnittlich 10,2 Jahren betrug die kardiovaskuläre Ereignisrate 8,6% (196/2277). Das Verhältnis aus prädizierter und beobachteter Ereignisrate betrug für Proband:innen mit niedrigem, mittlerem und hohem kardiovaskulären Risiko 0,8, 1,5 und 1,3. Arriba unterschätzte bei Frauen und überschätzte in den Altersgruppen 30-44 und 45-59 Jahren die kardiovaskulären Ereignisraten.

Schlussfolgerung

Diskriminierungswerte für das arriba-Instrument sind mit SCORE-Deutschland und PROCAM vergleichbar, eine individuelle Anpassung an die Zielpopulation ist jedoch nötig.

8 Abstract

Background

Cardiovascular disease (CVD) prevention guidelines recommend different tools for 10-year CVD risk estimation. The arriba-tool is frequently used by GPs in Germany and recommended by the German Association of General Practitioners and Family Medicine (“Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin”). This study aims to investigate external validity of CVD risk estimation with arriba using morbidity- and mortality data from the population-based Study of Health in Pomerania.

Methods

10-year-CVD risk (myocardial infarction, MI or Stroke) was estimated at baseline for study participants without prior CVD event using arriba, SCORE-Germany and PROCAM (MI). CVD-event rates were derived from follow-up data. We assessed discrimination and calibration for the CVD risk estimation tools.

Results

2277 Participants were included (mean age 53 ± 13 years, 50% men). After 10,2 years of follow-up, the CVD event rate was 8,6% (196/2277). The predicted-over-observed ratios were 0,8, 1,5 und 1,3. arriba underestimated CVD risk in women and overestimated risk in the age groups 30-44 and 45-59 years.

Conclusions

Discrimination for the arriba-tool is comparable to SCORE-Deutschland and PROCAM. However, a better calibration to the target population is needed.

9 Vorstellung der Ergebnisse

Artikelveröffentlichung:

Angelow A, Klötzer C, Donner-Banzhoff N, Haasenritter J, Schmidt CO, Dörr M, Chenot JF. Validation of Cardiovascular Risk Prediction by the Arriba Instrument. Dtsch Arztebl Int. 2022 Jul 11;119(27-28):476-482

Vorträge:

Christine Klötzer, Aniela Angelow, Marcus Dörr, Stephan Felix, Norbert Donner-Banzhoff, Carsten Oliver Schmidt, Jean-Francois Chenot

„Validierung der kardiovaskulären Risikoprädiktion für das arriba-Instrument auf Basis von Daten der Study of Health in Pomerania und Vergleich der drei Risikoprädiktions-Algorithmen arriba, SCORE-Deutschland und PROCAM“, 52. Kongress des Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM), 2018, Innsbruck, Österreich

Aniela Angelow, **Christine Klötzer**, Marcus Dörr, Stephan Felix, Norbert Donner-Banzhoff, Carsten Oliver Schmidt, Jean-Francois Chenot

„Validierung der kardiovaskulären Prädiktion mit dem arriba-Instrument auf Basis von Daten der SHIP-Studie“, 12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), 2017, Lübeck, Deutschland

Angelow A, **Klötzer C**, Dörr M, Felix S, Donner-Banzhoff N, Schmidt C , et al. [⊕]

Validierung des ARRIBA-Instruments zur Prädiktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos (eingeladener Vortrag)

50. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin/ DEGAM; 2016 Sep. 30; Frankfurt am Main. In: German Medical Science GMS Publishing House; 2016. Doc16degam107.

10 Literatur

1. Destatis. Anzahl der Todesfälle nach Diagnosen.
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1042272/umfrage/anzahl-der-todesfaelle-nach-den-haeufigsten-diagnosen/>. Accessed 07/2022.
2. Destatis. Die 10 häufigsten Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/...>
Accessed 07/2022.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227–337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
4. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin. Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention: S-3Linie; 2017.
5. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA.* 2003;289:2534–44. doi:10.1001/jama.289.19.2534.
6. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267–78. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
7. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1209–27. doi:10.1016/j.jacc.2009.07.020.
8. arriba eG. arriba. <https://arriba-hausarzt.de/>
9. Graham IM, Stewart M, Hertog MGL. Factors impeding the implementation of cardiovascular prevention guidelines: findings from a survey conducted by the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13:839–45. doi:10.1097/01.hjr.0000219112.02544.24.
10. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42:2439–54. doi:10.1093/eurheartj/ehab309.

11. Assmann-Stiftung für Prävention. Procam Gesundheitstests: Assmann-Stiftung für Prävention. <https://www.assmann-stiftung.de/>
12. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R et al. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation*. 2010;122:300–10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.852756.
13. Gorenoi V, Hagen A. Overview of Risk-Estimation Tools for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in European Populations. *Cent Eur J Public Health*. 2015;23:91–9. doi:10.21101/cejph.a4004.
14. U.S. Preventive Services Task Force. Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:474–82. doi:10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00008.
15. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med*. 2013;11:117. doi:10.1186/1741-7015-11-117.
16. Pylypchuk R, Wells S, Kerr A et al. Cardiovascular risk prediction in type 2 diabetes before and after widespread screening: a derivation and validation study. *Lancet*. 2021;397:2264–74. doi:10.1016/S0140-6736(21)00572-9.
17. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med*. 2004;23:1631–60. doi:10.1002/sim.1742.
18. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS et al. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014;383:999–1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
19. Hense H-W, Schulte H, Löwel H et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J*. 2003;24:937–45. doi:10.1016/s0195-668x(03)00081-2.
20. American Heart Association. I. Background and Introduction. *Circulation*. 2002;106:3157–60. doi:10.1161/circ.106.25.3157.
21. Brindle P, Emberson J, Lampe F et al. Predictive accuracy of the Framingham

- coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ*. 2003;327:1267. doi:10.1136/bmj.327.7426.1267.
22. Donner-Banzhoff N, Keller H, Sadowski E-M, Krones T, Baum E, Sönnichsen AC, Popert U. Individualisierte Risikoprognose für die Herz-Kreislauf-Prävention: ein Werkstattbericht. In: Cox M, editor. *Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis: Mit 85 Tabellen*. 2nd ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2007. p. 295–304.
 23. Keil U, Fitzgerald AP, Gohlke H, Wellmann J, Hense HW. Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Dtsch Arztebl* 2005;102: A 1808–1812.
 24. Heart Score Germany. Heart Score Germany.
 25. Assmann G, Schulte H, Cullen P et al. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:925–32. doi:10.1111/j.1365-2362.2007.01888.x.
 26. Völzke H, Alte D, Schmidt CO et al. Cohort profile: the study of health in Pomerania. *Int J Epidemiol*. 2011;40:294–307. doi:10.1093/ije/dyp394.
 27. Angelow A, Klötzer C, Donner-Banzhoff N et al. Validation of Cardiovascular Risk Prediction by the Arriba Instrument. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;119:476–82. doi:10.3238/arztebl.m2022.0220.
 28. Bortz J, Lienert GA. *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung: Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben*. 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2008.
 29. Völzke H. Study of Health in Pomerania (SHIP). Konzept, Kohortendesign und ausgewählte Ergebnisse. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55:790–4. doi:10.1007/s00103-012-1483-6.
 30. Grammer TB, Dressel A, Gergei I et al. Cardiovascular risk algorithms in primary care: Results from the DETECT study. *Sci Rep*. 2019;9:1101. doi:10.1038/s41598-018-37092-7.
 31. Hense H-W, Koesters E, Wellmann J et al. Evaluation of a recalibrated Systematic Coronary Risk Evaluation cardiovascular risk chart: results from Systematic Coronary Risk Evaluation Germany. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15:409–15. doi:10.1097/HJR.0b013e3282feec66.

32. Rucker V, Keil U, Fitzgerald AP et al. Predicting 10-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Germany: An Update Based on the SCORE-Deutschland Risk Charts. *PLoS One*. 2016;11:e0162188. doi:10.1371/journal.pone.0162188.
33. Holle R, Happich M, Löwel H et al. KORA--a research platform for population based health research. *Gesundheitswesen*. 2005;67 Suppl 1:S19-25. doi:10.1055/s-2005-858235.
34. van Calster B, Nieboer D, Vergouwe Y et al. A calibration hierarchy for risk models was defined: from utopia to empirical data. *J Clin Epidemiol*. 2016;74:167–76. doi:10.1016/j.jclinepi.2015.12.005.
35. Modelmog D, Rahlenbeck S, Trichopoulos D. Accuracy of death certificates: a population-based, complete-coverage, one-year autopsy study in East Germany. *Cancer Causes Control*. 1992;3:541–6. doi:10.1007/BF00052751.
36. Pagidipati NJ, Gaziano TA. Estimating deaths from cardiovascular disease: a review of global methodologies of mortality measurement. *Circulation*. 2013;127:749–56. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.128413.
37. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003. doi:10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V); 2016.
39. Giampaoli S, Palmieri L, Mattiello A et al. Definition of high risk individuals to optimise strategies for primary prevention of cardiovascular diseases. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15:79–85. doi:10.1016/j.numecd.2004.12.001.
40. Hirsch O, Keller H, Krones T et al. Arriba-lib: evaluation of an electronic library of decision aids in primary care physicians. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2012;12:48. doi:10.1186/1472-6947-12-48.
41. Hirsch O, Keller H, Krones T et al. Acceptance of shared decision making with reference to an electronic library of decision aids (arriba-lib) and its association to decision making in patients: an evaluation study. *Implement Sci*. 2011;6:70.

doi:10.1186/1748-5908-6-70.

42. Bleckwenn M, Münster S, Weckbecker K. Motivation von Risikopatienten zum Rauchstopp im DMP. *Gesundheitswesen*. 2015;77:885–7. doi:10.1055/s-0034-1387778.
43. Liew SM, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart*. 2011;97:689–97. doi:10.1136/hrt.2010.220442.
44. Collins DRJ, Tompson AC, Onakpoya IJ et al. Global cardiovascular risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease in adults: systematic review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2017;7:e013650. doi:10.1136/bmjopen-2016-013650.
45. Krones T, Keller H, Sönnichsen A et al. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2008;6:218–27. doi:10.1370/afm.854.
46. van der Weijden T, Bos LB, Koelewijn-van Loon MS. Primary care patients' recognition of their own risk for cardiovascular disease: implications for risk communication in practice. *Curr Opin Cardiol*. 2008;23:471–6. doi:10.1097/HCO.0b013e32830b35f6.

11 Appendix

11.1 Antrag auf Übergabe und Nutzung von Daten und/oder Probenmaterial von Proband:innen der Studie Leben und Gesundheit in Vorpommern (SHIP)

An den
Forschungsverbund
COMMUNITY MEDICINE

Geschäftsstelle FVCM
c/o Prof. Wolfgang Hoffmann / Dr. Torsten Leddig
Institut für Community Medicine
Abt. Versorgungsepidemiologie und Community Health
Ellernholzstr. 1-2
17487 Greifswald



Greifswald, 12.04.2016

Antrag auf Übergabe und Nutzung von Daten und/oder Probenmaterial von Probanden der Studie Leben und Gesundheit in Vorpommern (SHIP):

- SHIP Core

für das Projekt (GZ SHIP/2016/52/D):

Validierung des ARRIBA-Instruments zur Prädiktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos

Verantwortlicher Wissenschaftler

Frau Dr. med. Aniela Angelow

Institut/Organisation: Abt. für Allgemeinmedizin
Universitätsmedizin Greifswald
Straße und Hausnr.: Ellernholzstr. 1-2
PLZ und Ort: 17475 Greifswald
Telefon: 03834 867776
Fax:
E-Mail-Adresse: aniela.angelow@gmx.de

Beteiligte Wissenschaftler

Herr Prof. Dr. Jean-Francois Chenot

Institut/Organisation: Universitätsmedizin Greifswald
Institut für Community Medicine
Abteilung Allgemeinmedizin
Straße und Hausnr.: Fleischmannstr. 42-44
PLZ und Ort: 17475 Greifswald
Telefon:
Fax:
E-Mail-Adresse: jchenot@uni-greifswald.de

Herr PD Dr. rer. med. habil. Dr. phil. Carsten Oliver Schmidt

Institut/Organisation: Universitätsmedizin Greifswald
Institut für Community Medicine
SHIP-KEF
Straße und Hausnr.: Walther-Rathenau-Str. 48
PLZ und Ort: 17487 Greifswald
Telefon: 03834/867713
Fax: 03834/866684

E-Mail-Adresse:	carsten.schmidt@uni-greifswald.de
Herr Prof. Dr. med. Marcus Dörr	
Institut/Organisation:	Universitätsmedizin Greifswald Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B
Straße und Hausnr.:	Ferdinand-Sauerbruch-Straße
PLZ und Ort:	17475 Greifswald
Telefon:	03834 8680510
Fax:	03834 8680502
E-Mail-Adresse:	mdoerr@uni-greifswald.de
Herr Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff	
Institut/Organisation:	Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin Philipps-Universität Marburg
Straße und Hausnr.:	Karl-von-Frisch-Str. 4
PLZ und Ort:	35043 Marburg
Telefon:	064212865119
Fax:	
E-Mail-Adresse:	norbert@staff.uni-marburg.de
Frau Christine Klötzer	
Institut/Organisation:	Abteilung für Allgemeinmedizin Institut für Community Medicine
Straße und Hausnr.:	Fleischmannstr. 42-44
PLZ und Ort:	17475 Greifswald
Telefon:	038348622286
Fax:	
E-Mail-Adresse:	ck124090@uni-greifswald.de
Herr Prof. Dr. med. Stephan Felix	
Institut/Organisation:	Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Zentrum für Innere Medizin Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B
Straße und Hausnr.:	Friedrich-Loeffler-Str. 23a
PLZ und Ort:	17487 Greifswald
Telefon:	03834 866658
Fax:	03834 866657
E-Mail-Adresse:	felix@uni-greifswald.de

Beabsichtigter Zeitraum des Projektes / der Probenanalyse / der Datennutzung

- Projektlaufzeit/Datennutzung von 01.04.2016 bis 01.04.2018
Hinweis: Die Daten aus SHIP / SNIP müssen 5 Jahre nach Projektende gelöscht werden.
- Labortechnische Analysen von bis
Hinweis: Rest-Probenmaterial muss unverzüglich nach Analyse an den FVCM zurückgegeben werden.

Projektbeschreibung

Abstract

Hintergrund Die Bestimmung des kardiovaskulären Gesamtrisikos ist wesentlicher Bestandteil in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Auf Basis des

kardiovaskulären Gesamtrisikos erfolgt die Identifizierung von Patienten, die ein besonders hohes Ereignisrisiko haben. Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko dient als Interventionsschwellen für relevante therapeutische Maßnahmen. Für die Bestimmung des kardiovaskulären Gesamtrisikos werden Risikotools eingesetzt, die auf Grundlage unterschiedlicher Algorithmen eine Berechnung ermöglichen. Dabei wird jeweils eine Anzahl unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktoren berücksichtigt. Die in Deutschland am weitesten verbreiteten Risikotools sind ARRIBA, SCORE-Germany und PROCAM. Dabei basiert der in der hausärztlichen Praxis verwendete ARRIBA auf einen modifizierten Risikoalgorithmus des Framingham-Scores. Das Gesamtrisiko wird auf Basis von Alter, Geschlecht, Blutdruckwert, Vorliegen eines Diabetes mellitus, Gesamtcholesterol, HDL und Raucherstatus berechnet. Die Risikoalgorithmen unterscheiden sich in ihrer Risikoprädiktion und zeigen die beste Prädiktionsgüte für die Population, auf Basis derer die Entwicklung erfolgte. Bisher gibt es keine externe Validierung des ARRIBA-Risikoalgorithmus sowie keine vergleichende Analyse zu anderen in Deutschland genutzten Risikoalgorithmen. Die Study of Health in Pomerania (SHIP) ist eine bevölkerungsbezogene epidemiologische Studie, die kardiovaskuläre Risikofaktoren im Längsschnitt erfasst. Es liegen Selbstangaben zu Morbidität, somatometrische und klinische Messwerte sowie standardisierte Laborwerte vor. Zielsetzung Primäres Ziel des aktuellen Projektes ist die Validierung des ARRIBA-Risikoalgorithmus auf Basis von Primärdaten zu Morbidität und Mortalität aus der SHIP-Studie. Sekundäres Ziel ist ein Vergleich der Risikoprädiktionsgüte für den ARRIBA-Risikoalgorithmus mit dem SCORE-Germany- und PROCAM-Algorithmus. Methoden Es handelt sich um eine Längsschnittanalyse. Es werden alle Probanden der SHIP-0 Studie im Alter von 30 bis 79 Jahren ohne vorheriges kardiovaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt, Schlaganfall) eingeschlossen. Für jeden Probanden erfolgt auf Basis der Daten der SHIP-0 Studie die Berechnung des kardiovaskulären 10-Jahres Risikos mit dem ARRIBA-, PROCAM- und SCORE-Germany-Algorithmus und die Einteilung in eine Risikokategorie. Auf Basis zur Morbidität und Mortalität in den SHIP-1- und SHIP-2 -Untersuchungen wird die kardiovaskuläre Ereignisrate mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Für jede Risikokategorie sowie getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht wird die Risikoprädiktionsgüte für die untersuchten Algorithmen durch die Kriterien Diskriminierung und Kalibrierung bestimmt. Dazu werden Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, die Area under receiver operating characteristic curve (AUROC) und das predicted to observed ratio im Standardverfahren ermittelt. Schlussfolgerungen Die Ergebnisse sollen bisher fehlende Daten zur Prädiktionsgüte eines häufig in der Primärprävention eingesetzten Risikotools liefern. Damit können gegebenenfalls Patientengruppen identifiziert werden, für die eine Risikoprädiktion weniger genau ist. Diese Daten könnten Anhaltspunkte für eine Verbesserung der Risikoalgorithmen sowie für weitere Forschungsschwerpunkte liefern.

Wissenschaftlicher Hintergrund, Fragestellungen, Ziele

Kardiovaskuläre Ereignisse stellen in Deutschland die häufigste Todesursache dar und sind die Erkrankungsgruppe mit den höchsten erkrankungsspezifischen Kosten. Die Bestimmung des kardiovaskulären Gesamtrisikos ist wesentlicher Bestandteil in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Auf Basis des kardiovaskulären Gesamtrisikos erfolgt die Identifizierung von Patienten, die ein besonders hohes Ereignisrisiko haben. Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko dient als Interventionsschwelle für relevante therapeutische Maßnahmen. Für die Bestimmung des kardiovaskulären Gesamtrisikos werden Risikotools eingesetzt, die auf Grundlage unterschiedlicher Algorithmen eine Berechnung sowie eine patientenspezifische Beratung ermöglichen. Dabei wird jeweils eine Anzahl unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktoren berücksichtigt. Die in Deutschland am weitesten verbreiteten Risikotools sind ARRIBA,

SCORE-Germany und PROCAM. Zur Anwendung in der hausärztlichen Praxis wurde zusätzlich das Risikotool CARRISMA entwickelt, welches unterschiedliche der aufgeführten Algorithmen nutzen kann. Das am häufigsten in der hausärztlichen Praxis verwendete Risikotool ARRIBA basiert auf einem modifizierten Risikoalgorithmus des Framingham-Scores. Das Gesamtrisiko wird auf Basis von Alter, Geschlecht, Blutdruckwert, Vorliegen eines Diabetes mellitus, Gesamtcholesterol, HDL und Raucherstatus berechnet. Die Risikoalgorithmen unterscheiden sich in ihrer Risikoprädiktion und zeigen die beste Prädiktionsgüte für die Population, auf Basis derer die Entwicklung erfolgte. Bisher gibt es keine externe Validierung des ARRIBA-Risikoalgorithmus in Bezug auf die Risikoprädiktion sowie keine vergleichende Analyse zu anderen in Deutschland genutzten Risikoalgorithmen. Eine Validierung sollte in der Regel in der Zielpopulation für den Einsatz des Risikoalgorithmus erfolgen. Da es in Deutschland keine ausreichend große Datengrundlage mit langer Beobachtungszeit aus der Primärversorgung gibt, bieten epidemiologische Studien die Möglichkeit einer Validierung. Die Study of Health in Pomerania (SHIP) ist eine bevölkerungsbezogene epidemiologische Studie, die kardiovaskuläre Risikofaktoren im Längsschnitt erfasst. Es liegen Selbstangaben zu Morbidität, somatometrische und klinische Messwerte sowie standardisierte Laborwerte vor. Primäres Ziel des aktuellen Projektes ist die Validierung des ARRIBA-Risikoalgorithmus auf Basis von Primärdaten zu Morbidität und Mortalität aus der SHIP-Studie. Sekundäres Ziel ist ein Vergleich der Risikoprädiktionsgüte für den ARRIBA-Risikoalgorithmus mit dem SCORE-Germany- und PROCAM-Algorithmus.

Hypothese(n)

1) Der ARRIBA-Risikoalgorithmus überschätzt das kardiovaskuläre Risiko 2) Der ARRIBA-Risikoalgorithmus hat eine mit dem PROCAM- und SCORE-Germany-Algorithmus vergleichbare Diskriminierung zwischen Individuen, die ein kardiovaskuläres Ereignis erleiden und solche, die kein Ereignis erleiden

Begründung der Machbarkeit

In der SHIP Studie ist die Größenordnung kardiovaskulärer Ereignisse 50 bis 70 für die Beobachtungszeit über 10 Jahre. Es sollen keine statistischen Tests durchgeführt werden. Zu den Diskriminierungsmaßen, die berechnet werden sollen (Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, die Area under receiver operating characteristic curve (AUROC) und das predicted to observed ratio) wird ein Konfidenzintervall berechnet. Die Ergebnisse werden in Bezug auf ihre klinische Signifikanz diskutiert.

Studiendesign und Methoden

Es handelt sich um eine Längsschnittanalyse. Es werden alle Probanden der SHIP-0 Studie im Alter von 30 bis 79 Jahren ohne vorheriges kardiovaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt, Schlaganfall) eingeschlossen. Diese Altersgrenzen entsprechen denen im Framingham-Algorithmus angegebenen Werte. Für jeden Probanden erfolgt auf Basis der Daten der SHIP-0 Studie die Berechnung des kardiovaskulären 10-Jahres Risikos mit dem ARRIBA-, PROCAM- und SCORE-Germany-Algorithmus und die Einteilung in eine Risikokategorie. Auf Basis der Morbidität und Mortalität in den SHIP-1- und SHIP-2 -Untersuchungen wird die kardiovaskuläre Ereignisrate mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Aufgrund der fehlenden tagesgenauen Angaben ist nur eine Berechnung auf Jahresbasis möglich. Da kardiovaskuläre Äquivalente wie periphere arterielle Verschlusskrankheit und Angina pectoris nicht zuverlässig in den SHIP Primärdaten abgebildet werden können, ist hier eine zusätzliche Analyse von Routinedaten sinnvoll. Für jede Risikokategorie sowie getrennt nach Altersgruppen und

Geschlecht wird die Risikoprädiktionsgüte für die untersuchten Algorithmen durch die Kriterien Diskriminierung und Kalibrierung bestimmt. Dazu werden Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, die Area under receiver operating characteristic curve (AUROC) und das predicted to observed ratio im Standardverfahren ermittelt. Zu allen ermittelten Maßen wird ein Konfidenzintervall angegeben. Eine Durchführung von statistischen Tests ist nicht vorgesehen. Die Ergebnisse zu den untersuchten Risikoalgorithmen werden in Bezug auf ihre klinische Signifikanz diskutiert.

Mögliche Schlussfolgerungen, Relevanz der Ergebnisse für Community Medicine/Pädiatrie

Die Ergebnisse sollen bisher fehlende Daten zur Prädiktionsgüte eines häufig in der Primärprävention eingesetzten Risikotools liefern. Damit können gegebenenfalls Patientengruppen identifiziert werden, für die eine Risikoprädiktion weniger genau ist. Diese Daten könnten Anhaltspunkte für eine Verbesserung der Risikoalgorithmen sowie für weitere Forschungsschwerpunkte liefern.

Probenmaterial-Spezifikation

Genau Bezeichnung der Probanden / Fälle, für die Probenmaterial beantragt wird:

Genau Bezeichnung jedes Parameters, der anhand des Probenmaterials bestimmt werden soll, einschließlich der verwendeten Aufbereitung, Präanalytik und speziellen Analytik:

Art und Menge des beantragten Materials:

Probenmaterial	Menge	Einheit	Begründung
EDTA-Plasma	0		
Citrat-Plasma	0		
Serum	0		
Erythrocytensuspension	0		
DNA - SHIP	0		
Urin	0		

Laborressourcen für die Probenanalyse / Nachweis der technischen Voraussetzungen:

Besondere Anforderungen an das Probenmaterial:

Daten-Spezifikation

Zusammenfassung SHIP-0:

Bereich	Anzahl der Variablen (davon "eingeschränkt")		
	Exposition	Outcome	Sonstige
Transformierte Variablen			
Herz-Kreislauf-System			
Herz-Kreislauf-System	4 (0)	3 (0)	0 (0)
Metabolismus			
Metabolismus	3 (0)	0 (0)	0 (0)
Anthropometrie			
Anthropometrie	1 (0)	0 (0)	0 (0)

Karotissonographie			
Karotissonographie	0 (0)	1 (0)	0 (0)
Medikamente			
Medikamente	11 (0)	0 (0)	0 (0)
Mortalität			
Mortality	0 (0)	2 (0)	0 (0)
Gewichte und Design			
Gewichte und Design	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Persönliches Interview			
Blutdruck und Herz-Kreislaufkrankungen	4 (0)	0 (0)	0 (0)
Herzinfarkt und Schlaganfall	0 (0)	10 (0)	0 (0)
Diabetes	3 (0)	0 (0)	0 (0)
Liste chronischer Erkrankungen	3 (0)	0 (0)	0 (0)
Medikamentenanamnese	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Gesundheitsverhalten	4 (0)	0 (0)	0 (0)
Medizinische Untersuchungen			
Medizinische Untersuchungen ohne Ultraschall			
Blutdruck und Herzfrequenz	8 (0)	0 (0)	0 (0)
Somatometrie	2 (0)	0 (0)	0 (0)
EKG-Befunde	0 (0)	2 (0)	0 (0)
Blut- und Urinuntersuchungen			
Laboranalysen im Blut			
Lipoproteine	5 (0)	0 (0)	0 (0)

Zusammenfassung SHIP-1:

Bereich	Anzahl der Variablen (davon "eingeschränkt")		
	Exposition	Outcome	Sonstige
Persönliches Interview			
Blutdruck und Herz-Kreislaufkrankungen	2 (0)	0 (0)	0 (0)
Herzinfarkt	0 (0)	1 (0)	0 (0)
Schlaganfall	0 (0)	4 (0)	0 (0)
Diabetes	2 (0)	0 (0)	0 (0)
Liste chronischer Erkrankungen	4 (0)	0 (0)	0 (0)
Medikamentenanamnese	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Tabakrauchen	1 (0)	0 (0)	0 (0)
Gebrauch von Medikamenten			
Identifizierung des Präparates			
Identifizierung des Medikaments	2 (0)	0 (0)	0 (0)
Medizinische Untersuchungen			
Medizinische Untersuchungen ohne Ultraschall			
Blutdruck und Herzfrequenz	6 (0)	0 (0)	0 (0)
Somatometrie	2 (0)	0 (0)	0 (0)
EKG-Befunde	0 (0)	2 (0)	0 (0)
Ultraschalluntersuchungen			
Carotissonografie, allgemeine Information und Plaques	0 (0)	2 (0)	0 (0)

Blut-und Urinuntersuchungen			
Laboranalysen im Blut			
Lipoproteine	6 (0)	0 (0)	0 (0)

Zusammenfassung SHIP-2:

Bereich	Anzahl der Variablen (davon "eingeschränkt")		
	Exposition	Outcome	Sonstige
Persönliches Interview			
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	3 (0)	6 (0)	0 (0)
Diabetes	3 (0)	0 (0)	0 (0)
Liste chronischer Erkrankungen	0 (0)	8 (0)	0 (0)
Tabakkonsum	3 (0)	0 (0)	0 (0)
Medikamentenanamnese			
Identifizierung des Präparates + Nachkodierung			
Identifizierung des Präparates + Nachkodierung	2 (0)	0 (0)	0 (0)
Medizinische Untersuchung			
Physische Untersuchungen			
EKG-Befunde	0 (0)	2 (0)	0 (0)
Somatometrie	2 (0)	0 (0)	0 (0)
Blutdruckmessung	6 (0)	0 (0)	0 (0)
Laboruntersuchungen			
Laboranalysen im Blut			
Lipoproteine	4 (0)	0 (0)	0 (0)

Genauere Bezeichnung der Variablen, die benötigt werden:

[SHIP]-[SHIP-0]

Exposure:

medik; cigaret; exsmoker; quitsmok; quityear; andkr1; andkr2; andkr3; hypert; rrage; rmed; rmed2w; diab; arztDiab; therDiab; rr_pd1; rr_pd2; rr_pd3; rr_pdm; rr_ps1; rr_ps2; rr_ps3; rr_psm; som_gew; som_groe; chol_s; hdl_s; ldl_s; lipo_a; tg_s; w_sample; diabp_s0; hyp_s0; hypmed_s0; sysbp_s0; antihyp_s0; atc_a10b_s0; atc_c02a_s0; atc_c02ca_s0; atc_c03c_s0; atc_c07a_s0; atc_c08_s0; atc_c09aa_s0; atc_c09ca_s0; atc_c10aa_s0; atc_c10ab_s0; diabetes_s0; diab_known_s0; diab_type_s0; bmi_s0

Outcome:

mi; zahlmi; datmi1; datmi2; apoplex; herzop; arthrzo2; arthrzo3; arthrzo4; arthrzop; ami; imi; mort_cvd; mort_time; stenosis_s0; angina_s0; mi_s0; mi_first_s0

Others:

-

[SHIP]-[SHIP-1]

Exposure:

rau_1; medik_1; chnew_15; chold_15; chold_a; chron_15; khk_1; khk_2; diab_1; diab_2; chol_s; hdl_s; ldl_s; lipo_a; tg_s; vldl_s; som_gew; som_groe; rr_pd1; rr_pd2; rr_pd3; rr_ps1; rr_ps2; rr_ps3; atc; bezeichnung

Outcome:

stro_1; stro_3; stro_4; stro_5; mi_2; cca_bef; cca_cbef; ami; imi

Others:

-

[SHIP]-[SHIP-2]

Exposure:

s2_diab_01; s2_diab_01_a; s2_diab_02; s2_khk_01; s2_khk_01_a; s2_khk_02; s2_rau_02;
s2_rau_02_a; s2_rau_06; chol_s; hdlch; ldlch; tg_s; rr_pd1; rr_pd2; rr_pd3; rr_ps1; rr_ps2;
rr_ps3; som_gew; som_groe; atc; atc_orig

Outcome:

s2_chro_20a; s2_chro_20b; s2_chro_20c; s2_chro_20d; s2_chro_21a; s2_chro_21b;
s2_chro_21c; s2_chro_21d; s2_mi_01; s2_mi_01_a; s2_mi_03a; s2_stro_01; s2_stro_01_a;
s2_stro_03a; ami; imi

Others:

-

Weitere Ergänzungen zu den Variablen:

Wir bitten um Übermittlung der Routinedaten (KV-Daten) zu der im Projekt untersuchten Studienpopulation, damit eine möglichst genaue / vollständige Analyse der kardiovaskulären Ereignisse erfolgen kann. Wichtige Aspekte zu paVK, Angina pectoris sind nicht zuverlässig in den Primärdaten enthalten / daraus zu generieren

Genauere Bezeichnung der Probanden, für die Daten beantragt werden:

wenn 30 <= Alter SHIP-0 <= 79

Statistische Ressourcen für die Datennutzung:

Die Software ist in der Abt. Allgemeinmedizin vorhanden.

Gewünschtes Datenübergabeformat:

SAS

Weitere Angaben

In Frage kommende Publikationen:

1 bis 2 Publikationen in deutschsprachigen Fachzeitschriften 1 Publikation in einer internationalen Fachzeitschrift im Bereich Allgemeinmedizin

In welcher Höhe entstehen dem IKCL bzw. der AG-SNiP Kosten?

Keine

Sind finanzielle Ressourcen in der geforderten Höhe vorhanden? Aus welcher Quelle?

Das Thema wird aus Ressourcen der Abteilung Allgemeinmedizin finanziert. Das Projekt wird zusätzlich im Rahmen einer medizinischen Promotionsarbeit bearbeitet.

Weitere Bemerkungen seitens des Antragsstellers:

Wir bitten um Übermittlung der Routinedaten (KV-Daten) zu der im Projekt untersuchten Studienpopulation, damit eine möglichst genaue / vollständige Analyse der kardiovaskulären Ereignisse erfolgen kann. Wichtige Aspekte zu paVK, Angina pectoris sind nicht in den Primärdaten enthalten.

Bedingungen

Die Antragssteller erklären sich bereit, alle durch die Herausgabe von Probenmaterial entstehenden Kosten zu übernehmen.

Die/der Antragsteller erklären/erklärt sich mit den Regelungen einverstanden und sichern/sichert ihr Befolgen zu.

Der Zugriff auf und Umgang mit Probenmaterial richtet sich nach folgenden Regelungen / Vereinbarungen:

- Regelungen der Universitätsmedizin Greifswald zur Nutzung von Daten und Probenmaterial der Studien „Leben und Gesundheit in Vorpommern“ (SHIP) „Community Medicine im Neugeborenenalter“ (SNiP) „Greifswald Approach to Individualized Medicine“ (GANI_MED) vom 03.07.2012
- Kooperationsvereinbarung zwischen dem Forschungsverbund Community Medicine, dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin und dem Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin.
- Kooperationsvereinbarung zwischen dem Forschungsverbund Community Medicine, dem Zentrum für Kinder und Jugendmedizin und dem Institut für Community Medicine
- Entsprechende Voten der Ethikkommission

Unterschrift

Unterschrift des verantwortlichen Wissenschaftlers

(Dr. med. Aniela Angelow)

.....

11.2 Zusätzliche Tabellen

Tabelle A 1: Häufigkeit der verschlüsselten Haupttodesursachen bei Proband:innen mit tödlichem kardiovaskulärem Ereignis (n=116)

ICD10-GM-Kodierung	Häufigkeit
I10	2
I10.0	1
I11.9	1
I20.0	1
I21.1	1
I21.9	25
I24.9	1
I25.0	1
I25.1	1
I25.5	1
I25.8	2
I25.9	15
I26.9	4
I35.0	3
I42.6	1
I48	1
I49.9	1
I50.1	4
I50.9	9
I51.9	1
I61.5	1
I61.9	3
I62.0	1
I63.2	2
I63.8	1
I63.9	3
I64	15
I67.2	1
I67.8	1
I67.9	1
I69.3	1
I69.4	1
I70.2	2
I70.9	3
I71.9	1
I73.9	1
I74.0	1
I80.3	1

Tabelle A 2: Prädiziertes kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko und beobachtete 10-Jahres-Ereignisraten für das arriba-Instrument sowie Vergleich mit dem SCORE-Deutschland- und PROCAM-Instrument

Risikokategorie	n	Prädizierte Ereignisrate	Beobachtete Ereignisrate (gewichtet)	P/O-Ratio ¹
Einzelauswertung arriba-Instrument				
Gesamtkohorte n=2277				
arriba-Risiko < 10%	1428	3,14 (2,99 - 3,29)	4,02 (3,00 - 5,04)	0,78
arriba-Risiko 10% bis <20%	489	14,56 (14,31 - 14,81)	9,63 (7,01 - 12,26)	1,51
arriba-Risiko ≥ 20%	360	28,76 (27,94 - 29,57)	22,79 (18,43 - 27,14)	1,26
Subgruppe Männer n=1148	1148	14,13 (13,51 - 14,75)	10,56 (8,78 - 12,34)	1,34
arriba-Risiko < 10%	472	4,52 (4,25 - 4,80)	2,78 (1,29 - 4,27)	1,63
arriba-Risiko 10% bis <20%	374	14,60 (14,32 - 14,89)	8,78 (5,90 - 11,66)	1,66
arriba-Risiko ≥ 20%	302	28,55 (27,67 - 29,42)	21,57 (16,90 - 26,23)	1,32
Subgruppe Frauen n=1129	1129	5,08 (4,65 - 5,52)	7,22 (5,71 - 8,73)	0,70
arriba-Risiko < 10%	956	2,46 (2,50 - 2,30)	4,59 (3,26 - 5,92)	0,54
arriba-Risiko 10% bis <20%	115	14,40 (13,88 - 14,93)	12,01 (5,98 - 18,04)	1,20
arriba-Risiko ≥ 20%	58	29,84 (27,58 - 32,10)	27,88 (15,99 - 39,78)	1,07
Altersgruppe 30-44 Jahre n=713	713	3,31 (2,89 - 3,73)	2,48 (1,34 - 3,63)	1,33
arriba-Risiko < 10%	649	1,86 (1,68 - 2,04)	1,80 (0,78 - 2,83)	1,03
arriba-Risiko 10% bis <20%	46	13,83 (13,06 - 14,60)	3,98 (-0,02 - 9,85)	3,47
arriba-Risiko ≥ 20%	18	28,69 (24,33 - 33,05)	20,25 (-0,32 - 40,81)	1,42
Altersgruppe 45-59 Jahre n=822	822	7,82 (7,28 - 8,37)	5,41 (3,86 - 6,96)	1,45
arriba-Risiko < 10%	578	3,70 (3,48 - 3,93)	2,62 (0,13 - 3,92)	1,42
arriba-Risiko 10% bis <20%	190	14,22 (13,81 - 14,62)	9,88 (5,59 - 14,16)	1,44
arriba-Risiko ≥ 20%	54	29,44 (27,23 - 31,65)	17,23 (6,82 - 27,63)	1,71
Altersgruppe 60-80 Jahre n=742	742	17,74 (16,97 - 18,52)	16,74 (14,05 - 19,44)	1,06
arriba-Risiko < 10%	201	5,67 (5,31 - 6,02)	12,98 (8,30 - 17,67)	0,44
arriba-Risiko 10% bis <20%	253	14,94 (14,60 - 15,29)	10,47 (6,67 - 14,26)	1,43
arriba-Risiko ≥ 20%	288	28,63 (27,73 - 29,54)	23,72 (18,78 - 28,67)	1,21
Auswertung Vergleich arriba / SCORE / PROCAM				
arriba ² n=1394				
arriba-Risiko < 10%	904	3,75 (3,56 - 3,93)	3,91 (2,64 - 5,17)	0,96
arriba-Risiko 10% bis <20%	353	14,24 (13,95 - 14,53)	7,78 (4,98 - 10,59)	1,83
arriba-Risiko ≥ 20%	137	27,65 (26,40 - 28,90)	19,04 (12,38 - 25,69)	1,45
SCORE-Deutschland ³ n=1394				
SCORE-Deutschland-Risiko < 1,5%	850	0,46 (0,43 - 0,49)	0,50 (0,03 - 0,98)	0,91
SCORE-Deutschland-Risiko 1,5% bis <4,5%	357	2,69 (2,61 - 2,78)	1,80 (0,42 - 3,19)	1,50
SCORE-Deutschland-Risiko ≥ 4,5%	187	8,53 (7,89 - 9,18)	4,74 (1,66 - 7,81)	1,80
PROCAM ⁴ n=1394				
PROCAM-Risiko < 10%	1133	5,21 (5,08 - 5,33)	2,50 (1,59 - 3,41)	2,08
PROCAM-Risiko 10% bis <20%	173	19,00 (- - -)	5,72 (2,23 - 9,22)	3,32
PROCAM-Risiko ≥ 20%	88	29,34 (29,24 - 29,44)	9,34 (3,14 - 15,54)	3,14

¹ P/O-Ratio, predicted-over-observed ratio: Verhältnis prädizierte Ereignisrate/ Beobachtete Ereignisrate ² tödliche und nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse eingeschlossen; ³nur tödliche kardiovaskuläre Ereignisse eingeschlossen; ⁴ tödliche und nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse eingeschlossen, nur Myokardinfarkt / koronare Herzerkrankung als Haupttodesursache

11.3 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher keine Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Greifswald, den 12.09.2023

Unterschrift:

11.4 Danksagung

Mein großer Dank gilt der Abteilung Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Greifswald. Ohne die großartigen Menschen in dieser Abteilung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Insbesondere danke ich Dr. med Aniela Angelow und Prof. Dr. med. Jean-François Chenot, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen und während der gesamten Zeit meiner Promotion eine unerlässliche Hilfe und Motivation waren.

Außerdem danke ich Anja Matz, Gerda Czoske und Julia Eberspach für die Zeit, die sie sich genommen haben, die Arbeit Korrektur zu lesen.

Abschließend möchte ich mich noch bei meiner WG für die Unterstützung in allen Phasen der Promotion bedanken.