

Instrumente zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen

Vitali Gorenoi, Matthias P. Schönermark, Anja Hagen



**Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
in der Bundesrepublik Deutschland**

**Instrumente zur Risikoprädiktion
für kardiovaskuläre Erkrankungen**

Vitali Gorenoi
Matthias P. Schönermark
Anja Hagen

Medizinische Hochschule Hannover

Wir bitten um Beachtung

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

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

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

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

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

Kontakt

DAHTA
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
Waisenhausgasse 36-38a
50676 Köln
Tel: +49 221 4724-525
Fax: +49 2214724-340
E-Mail: dahta@dimdi.de
www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 90
ISSN: 1864-9645
1. Auflage 2009
DOI: 10.3205/hta000073L
URN: urn:nbn:de:0183-hta000073L1

Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnisse	VI
1.1	Abbildungsverzeichnis	VI
1.2	Tabellenverzeichnis	VI
1.3	Abkürzungsverzeichnis	VII
1.4	Glossar	IX
2	Zusammenfassung	1
3	Abstract	2
4	Kurzfassung	3
4.1	Wissenschaftlicher Hintergrund	3
4.2	Fragestellung	3
4.3	Methodik.....	3
4.4	Ergebnisse	4
4.5	Diskussion	5
4.6	Schlussfolgerungen.....	6
5	Summary	7
5.1	Scientific background	7
5.2	Research questions	7
5.3	Methods.....	7
5.4	Results	8
5.5	Discussion	9
5.6	Conclusions.....	10
6	Hauptdokument	11
6.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund.....	11
6.2	Wissenschaftlicher Hintergrund	12
6.2.1	Kardiovaskuläre Erkrankungen.....	12
6.2.1.1	Definition und klinische Aspekte von kardiovaskulären Erkrankungen.....	12
6.2.1.2	Epidemiologie der kardiovaskulären Erkrankungen.....	12
6.2.1.3	Kosten der kardiovaskulären Erkrankungen	13
6.2.1.4	Risiko und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.....	13
6.2.1.5	Prävention der kardiovaskulären Erkrankungen	14
6.2.1.6	Strategien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen.....	14
6.2.2	Instrumente zur Risikoprognose	15
6.2.2.1	Definition klinischer Prognoseinstrumente	15
6.2.2.2	Formen klinischer Prognoseinstrumente.....	15
6.2.2.3	Auswahl von Kandidatenvariablen und ihre Selektion	16
6.2.2.4	Multivariate statistische Modelle	16
6.2.2.5	Gütekriterien klinischer Prognoseinstrumente	17
6.2.2.6	Kriterien der Validität eines Prognoseinstruments	18
6.2.2.7	Interne und externe Validität eines Prognoseinstruments	18
6.3	Fragestellung	19
6.4	Methodik.....	19
6.4.1	Informationsquellen und Recherchestrategie	19
6.4.2	Ein- und Ausschlusskriterien	19
6.4.3	Datenauswertung und Informationssynthese	20

6.5	Ergebnisse	20
6.5.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	20
6.5.2	Beschreibung der Prognoseinstrumente	21
6.5.2.1	Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte von Anderson et al. 1991	21
6.5.2.2	Weitere Gleichungen und Scores aus der Framingham-Kohorte	22
6.5.2.3	Ableitungen aus Prognoseinstrumenten der Framingham-Kohorte.....	23
6.5.2.4	Neue Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte	25
6.5.2.5	Prognoseinstrumente aus paneuropäischen Studien	26
6.5.2.6	Prognoseinstrumente aus deutschen Studien	29
6.5.2.7	Prognoseinstrumente aus britischen Studien.....	30
6.5.2.8	Prognoseinstrumente aus italienischen Studien	32
6.5.2.9	Prognoseinstrumente aus USA-Studien	33
6.5.2.10	Prognoseinstrumente aus asiatischen Studien	34
6.5.2.11	WHO-Prognoseinstrumente	35
6.5.3	Externe Validierung der Prognoseinstrumente	36
6.5.3.1	Gleichungen aus der Framingham-Kohorte von Anderson et al. 1991.....	38
6.5.3.2	Gleichungen aus der Framingham-Kohorte von Wilson et al. 1998.	40
6.5.3.3	Risikoscore aus der Framingham-Kohorte nach ATP-III	42
6.5.3.4	Risikogleichung aus der Framingham-Kohorte von D'Agostino et al. 2001.	42
6.5.3.5	PROCAM-Gleichungen und -Scores.....	43
6.5.3.6	Paneuropäische Prognoseinstrumente	44
6.5.3.7	Gleichungen und Scores aus britischen Populationen	44
6.5.3.8	Prognoseinstrumente aus USA-Populationen.....	46
6.5.3.9	Prognoseinstrumente aus asiatischen Populationen	46
6.5.4	Vergleichsstudien verschiedener Prognoseinstrumente	47
6.5.4.1	Vergleich der Validität von Risikoprognoseinstrumenten durch Anwendung auf die Ableitungskohorte eines dieser Prognoseinstrumente	47
6.5.4.2	Vergleich der Validität von Risikoprognoseinstrumenten durch Anwendung auf die Validierungskohorte eines dieser Prognoseinstrumente	48
6.5.4.3	Vergleich der Validität von Prognoseinstrumenten durch Anwendung auf andere Populationen	50
6.6	Diskussion	52
6.6.1	Vollständigkeit der Information über Instrumente zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen	52
6.6.2	Methodische Aspekte von Studien zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen.....	53
6.6.2.1	Grundlagenpopulation.....	53
6.6.2.2	Prognostische Variablen	54
6.6.2.3	Endpunkte und Beobachtungsdauer.....	54
6.6.2.4	Auswertungsmethode.....	55

6.6.3	Externe Validität von Instrumenten zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen.....	56
6.6.4	Vergleich der Validität verschiedener Instrumente zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen	57
6.6.5	Klinischer Nutzen von Instrumenten zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen.....	58
6.7	Beantwortung der Fragestellung.....	59
6.8	Schlussfolgerungen.....	59
6.9	Literaturverzeichnis	60
7	Anhang.....	66
7.1	Suchstrategie	66

1 Verzeichnisse

1.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Statistische Regressionsmodelle (nach Sullivan et al. 2004).	17
---	----

1.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ergebnisse der Literaturrecherche	21
Tabelle 2: Identifizierte systematische Übersichten	21
Tabelle 3: Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte von Anderson et al. 1991	22
Tabelle 4: Weitere Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte.....	23
Tabelle 5: Ableitungen aus Prognoseinstrumenten der Framingham-Kohorte	24
Tabelle 6: Neue Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte	25
Tabelle 7: Prognoseinstrumente aus paneuropäischen Studien	27
Tabelle 8: Kohortenzusammensetzung in den paneuropäischen Grundlagenstudien	28
Tabelle 9: Prognoseinstrumente aus deutschen Studien.....	29
Tabelle 10: Prognoseinstrumente aus britischen Studien.....	31
Tabelle 11: Prognoseinstrumente aus italienischen Studien	32
Tabelle 12: Prognoseinstrumente aus USA-Studien.....	34
Tabelle 13: Prognoseinstrumente aus asiatischen Studien	35
Tabelle 14: WHO/ISH-Prognoseinstrumente	36
Tabelle 15: Grundlagenstudien zu Prognoseinstrumenten	36
Tabelle 16: Identifizierte Studien zu externer Validierung.....	37
Tabelle 17: Externe Validierung der Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte nach Anderson 1991	39
Tabelle 18: Externe Validierung der Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte von Wilson et al. 1998	41
Tabelle 19: Externe Validierung des Risikoscores aus der Framingham-Kohorte nach ATP-III	42
Tabelle 20: Externe Validierung der Risikogleichung aus der Framingham-Kohorte von D'Agostino et al. 2001	43
Tabelle 21: Externe Validierung der PROCAM-Prognoseinstrumente	43
Tabelle 22: Externe Validierung der Prognoseinstrumente aus paneuropäischen Studien.....	44
Tabelle 23: Externe Validierung der Prognoseinstrumente aus britischen Studien.....	45
Tabelle 24: Externe Validierung der Prognoseinstrumente aus USA-Studien.....	46
Tabelle 25: Externe Validierung der Prognoseinstrumente aus asiatischen Studien	46
Tabelle 26: Vergleich von externen mit aus Daten für eigene Population berechneten Prognoseinstrumenten.....	47
Tabelle 27: Vergleich von externen mit aus Daten für ähnliche Population berechneten Prognoseinstrumenten	49
Tabelle 28: Vergleich von mehreren Prognoseinstrumenten durch Anwendung auf andere Populationen.....	51

1.3**Abkürzungsverzeichnis**

AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ARIC	Studiename
ASSIGN	Name des Risikoprognoseinstruments/der Studie
ATP-III	Name des Risikoprognoseinstruments
AUC	Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve)
BRHS	Studiename
CDAR94	NHS-CRD-DARE (Datenbank)
CDSR93	Cochrane Library – CDSR (Datenbank)
CENTRAL	Cochrane Database – CENTRAL (Datenbank)
CHS	Studiename
CHS-Modell	Name des Risikoprognoseinstruments
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health (Datenbank)
CUORE	Name des Risikoprognoseinstruments/der Studie
CV72	CAB Abstracts (Datenbank)
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (Datenbank)
DECODE	Name des Risikoprognoseinstruments/der Studie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EA08	EMBASE Alert (Datenbank)
EB94	ELSEVIER Biobase (Datenbank)
ED93	ETHMED (Datenbank)
EKG	Elektrokardiogramm
EM90	EMBASE (Datenbank)
EUR-A	Bezeichnung der Region
GA03	gms (Datenbank)
HDL	Lipoprotein hoher Dichte (engl.: high density lipoprotein)
HEART	Name des Risikoprognoseinstruments/der Studie
Hat83	IHTA (Datenbank)
HTA	Gesundheitstechnologiebewertung (engl.: Health Technology Assessment)
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten (engl.: International classification of diseases)
II78	ISTPB + ISTP/ISSHP (Datenbank)
IN73	Social SciSearch (Datenbank)
ISH	Internationale Gesellschaft für Hypertonie (engl.: International Society of Hypertension)
IS90	SciSearch (Datenbank)

Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis

KHK	Koronare Herzkrankheit
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank
KR03	Karger-Verlagsdatenbank
KVK	Kardiovaskuläre Krankheit
LDL	Lipoprotein geringer Dichte (engl.: low density lipoprotein)
ME0A	MEDLINE Alert (Datenbank)
ME90	MEDLINE (Datenbank)
MK77	MEDIKAT (Datenbank)
MONICA	Studiename
NCCPC	National Collaborating Centre for Primary Care (Name eines Zentrums und eines Risikoprognoseinstruments)
NHSEED	NHS-EED (Datenbank)
NIPPON DATA80	Name des Risikoprognoseinstruments
NPHS	Studiename
NPHS-II	Name des Risikoprognoseinstruments
OCHEUD	Olmsted County Healthcare Expenditure and Utilization Database (Datenbank)
P/O	Quotient: Prognose/Beobachtung (engl.: predicted/observed)
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PRIME	Studiename
PROCAM	Name des Risikoprognoseinstruments
QRESEARCH	Name der Datenbank
QRISK	Name des Risikoprognoseinstruments/der Studie
QRISK 2	Name des Risikoprognoseinstruments/der Studie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl.: randomised controlled trial)
Riskard 2005	Name des Risikoprognoseinstruments/der Studie
ROC-Kurve	Grenzwertoptimierungskurve (engl.: receiver operating characteristic)
SCI	Science Citation Index (Datenbank)
SCORE	Name des Risikoprognoseinstruments
SE00	SERLINE (Datenbank)
SHHEC	Studiename
SIMD	Scottish Index of Multiple Deprivation (Score)
SM78	SOMED (Datenbank)
SP97	Springer-Verlagsdatenbank
SPPP	Springer-Verlagsdatenbank PrePrint
THIN	Name der Datenbank
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank
UK	Vereinigtes Königreich (engl.: United Kingdom)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (engl.: United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organisation)
WHS	Women Health Study (Studiename)

1.4 Glossar

Anthropometrie	Ermittlung der Maße des menschlichen Körpers.
Atherosklerose	Chronisch fortschreitende degenerative Veränderung der Gefäßwand mit Einlagerung von verschiedenen Substanzen z. B. Cholesterin, Fettsäuren, Kalk.
Bias	Systematischer Fehler, der zur Verzerrung von Studienresultaten führt.
Confounding/ Confounder	Verfälschung der Beziehung zwischen Exposition und Zielgröße durch einen Störfaktor (engl.: confounder), der sowohl mit der Exposition als auch mit der Zielgröße assoziiert ist.
Deprivation Score	Score für soziale Benachteiligung.
Dichotome Variable	Variable, die zwei Ausprägungen hat.
Diskrimination	Fähigkeit eines Prognoseinstruments zur richtigen Zuordnung von Personen mit unterschiedlicher Risikohöhe.
Follow-up	Nachuntersuchung.
Inzidenz	Zahl der Neuerkrankungen einer Krankheit in einer Bevölkerung pro Zeiteinheit.
Informierte Einwilligung	Einwilligung nach erfolgter ärztlicher Aufklärung (rechtlich wirksam).
Intention-to-treat-Analyse	Analyse der Studienergebnisse je nach der zu Studienbeginn zugewiesenen Therapieformen.
International Code of Diseases (ICD)	Von der Weltgesundheitsorganisation entwickeltes Kodierungssystem für Morbidität und Mortalität.
Kalibrierung	Vergleich zwischen Messwert und Erwartungswert (z. B. von vorhergesagtem zu beobachtetem Risiko)
Kohortenstudie	Studien, die im Zeitverlauf bestimmte Merkmale von zwei oder mehreren verschiedenen Gruppen von Patienten vergleichen.
Konfidenzintervall (CI)	Vertrauensbereich für einen realen Effekt der verglichenen Technologien.
Kumuliert	Angehäuft, summiert.
Logistische Regression	Statistisches Verfahren zur Analyse diskreter (z. B. dichotomer) abhängiger Variablen.
Loss-to-follow-up	Studienteilnehmer ohne Daten zu Nachuntersuchungen.
Morbidität	Krankheitshäufigkeit.
Mortalität	Sterblichkeit.
Nomogramm	(Deutsch: Netztafel) ist ein zweidimensionales Diagramm.
Prävalenz	Prozentsatz der Bevölkerung, der an der bestimmten Krankheit leidet.
Randomisierte kontrollierte Studie	Ein besonderer Typ von Kohortenstudie mit Randomisierung der Patienten in die Behandlungsgruppen.
Randomisierung	Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip.
Relatives Risiko (RR)	Relative Differenz der Rate der untersuchten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen.
Revaskularisation	Wiederherstellung oder Verbesserung des Blutflusses durch ein Gefäß

2 Zusammenfassung

Wissenschaftlicher Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören zu den Krankheitsbildern mit enormer epidemiologischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung. Zur Auswahl von Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Gesamtrisiko für individuumsbezogene (ggf. medikamentöse) Präventionsmaßnahmen werden verschiedene Risikoprognoseinstrumente (Gleichungen, Punktescores bzw. Tabellendiagramme) aus Studien bzw. Datenbanken abgeleitet. Die Übertragbarkeit dieser Prognoseinstrumente auf die in diesen Datenquellen nicht untersuchten Populationen sowie deren Vergleichbarkeit ist unklar.

Fragestellung

Die Bewertung soll Fragen nach dem Vorhandensein von Instrumenten zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen, ihrer Übertragbarkeit und Vergleichbarkeit beantworten.

Methodik

Es werden eine systematische Literaturrecherche in den medizinischen elektronischen Datenbanken im April 2008 ab 2004 und eine Literaturhandsuche durchgeführt. In die Bewertung werden Publikationen über Prognoseinstrumente für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Publikationen mit Angaben zur externen Validierung bzw. zum Vergleich solcher Prognoseinstrumente untereinander einbezogen.

Ergebnisse

Die systematische Literaturrecherche ergibt 734 Treffer. Es werden insgesamt drei systematische Übersichten, 38 Publikationen mit Beschreibungen prognostischer Instrumente und 29 Veröffentlichungen mit Angaben zur Validität der Prognoseinstrumente identifiziert.

Die meisten Risikoprognoseinstrumente basieren auf der Framingham-Kohorte der USA. Komplette auf die deutsche Bezugspopulation stützt sich ausschließlich die PROCAM-Studie. Fast alle prognostischen Instrumente verwenden als Variablen Geschlecht, Alter, Rauchen, Angaben zum Lipidstatus und zu Blutdruckwerten. Es werden bei den Prognoseinstrumenten verschiedene kardiovaskuläre Ereignisse als Endparameter betrachtet. Die Zeitspanne für prognostizierte Ereignisse beträgt meistens zehn Jahre.

Angaben zur Kalibrierung der Prognoseinstrumente (der Quotient von vorhergesagtem zu beobachtetem Risiko) werden in ca. der Hälfte der Studien zur Validierung präsentiert, dabei in keiner Studie aus Deutschland. Nur in einzelnen Studien liegt die Kalibrierung im Bereich von 0,9 bis 1,1. Viele Studien zur Übertragbarkeit von Prognoseinstrumenten zeigen einen Wert für die Diskrimination (richtige Zuordnung von Personen mit unterschiedlicher Risikohöhe, Bestwert: 1,0) zwischen 0,7 und 0,8, wenige zwischen 0,8 und 0,9 und keine über 0,9. In den Studien mit Angaben zur Diskrimination für die deutsche Population liegen diese Werte fast ausschließlich zwischen 0,7 und 0,8.

Beim Vergleich der Validität von verschiedenen Risikoprognoseinstrumenten zeigt sich ein Trend für eine bessere Kalibrierung und eine bessere Diskrimination bei der Überprüfung auf den Ableitungs- bzw. Validierungskohorten eines der verglichenen Prognoseinstrumente. Bei dem Vergleich von Prognoseinstrumenten durch Anwendung auf andere Populationen liefern die neu abgeleiteten Framingham-Prognoseinstrumente eine etwas bessere Diskrimination im Vergleich zu früher errechneten Instrumenten. Es liegen bislang keine Studien zum Vergleich von verschiedenen Prognoseinstrumenten an der deutschen Population vor.

Diskussion

Als die wichtigste limitierende Komponente bezüglich der Übertragbarkeit von Prognoseinstrumenten wird die geografische Varianz der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität angeführt. Eine entsprechende Rekalibrierung wird als Ansatz zur Verbesserung der Übertragbarkeit angesehen.

Schlussfolgerungen

Die identifizierten Instrumente zur Risikoprädiktion von kardiovaskulären Erkrankungen sind an der deutschen Population nicht ausreichend validiert. Ihre Anwendung kann zur Fehleinschätzung des Risikos einzelner Patienten führen. Deswegen sind in Deutschland die vorliegenden Prognoseinstrumente für die informierte Entscheidungsfindung und die Therapieauswahl nur mit kritischer Vorsicht anzuwenden.

3 Abstract

Scientific background

Cardiovascular diseases have an enormous epidemiological and economic importance. For the selection of persons with increased total cardiovascular risk for individual-targeted (e. g. drug-based) prevention interventions different risk prognosis instruments (equations, point scores and table charts) were derived from studies or databases. The transferability of these prognostic instruments on the populations not examined in these data sources as well as their comparability are not clear.

Research questions

The evaluation addresses the questions on the existence of instruments for risk prediction of cardiovascular diseases, their transferability and comparability.

Methods

A systematic literature search was performed in the medical electronic databases in April 2008 beginning from 2004 and was completed with a hand search. Publications on the prognostic instruments for cardiovascular diseases as well as publications addressing external validity and/or comparing prognostic instruments were included in the evaluation.

Results

The systematic literature search yielded 734 hits. Three systematic reviews, 38 publications with descriptions of prognostic instruments and 29 publications with data on the validity of the prognosis instruments were identified.

Most risk prognosis instruments are based on the Framingham cohort of the USA. Only the PROCAM study is completely based on the German reference population. Almost all prognostic instruments use the variables sex, age, smoking, different parameters of the lipid status and of the blood pressure. Different cardiovascular events are considered to be an end parameter in the prognosis instruments. The time span for predicted events in the studies mostly comprises ten years.

Data on calibration of the prognosis instruments (a quotient of the predicted by the observed risk) are presented in nearly half of the studies on the validation, however in no study from Germany. Only single studies find the levels of calibration between 0.9 and 1.1. Many studies on the transferability of the prognosis instruments show a value of the discrimination (correct differentiation of persons with different risk levels, best value 1.0) between 0.7 and 0.8, few studies between 0.8 and 0.9 and no study over 0.9. The studies addressing the discrimination of the prognostic instruments on the German population almost always find values between 0.7 and 0.8.

The comparison of the validity of different risk prognosis instruments shows a trend for a better calibration and a better discrimination for the prognosis instruments examined on the derivation and/or validation cohorts of one of the compared prognostic instruments. Comparing the prognostic instruments on other cohorts, the newly derived Framingham prognostic instruments show a better discrimination in comparison with previously derived instruments. No studies exist comparing different prognostic instruments on the German population.

Discussion

The geographic variance of the cardiovascular morbidity and mortality supposed to be the most important factor limiting the transferability of the prognostic instruments. An appropriate recalibration is considered to be an approach for the improvement of the transferability.

Conclusions

The identified instruments for the risk prediction of cardiovascular diseases are insufficiently validated on the German population. Their use can lead to false risk estimation for a single person. Therefore, the existing prognostic instruments should be used for the informed decision-making and for the therapy selection in Germany only with critical caution.

4 Kurzfassung

4.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören mit insgesamt 358.684 Gestorbenen in Deutschland 2007 zu den Krankheitsbildern mit enormer epidemiologischer Bedeutung. Auch aus volkswirtschaftlicher Perspektive sind kardiovaskuläre Erkrankungen von äußerster Wichtigkeit. 2006 betragen die Kosten der Krankheiten des Herzkreislaufsystems ca. 35 Mrd. Euro.

Es wird davon ausgegangen, dass kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität durch Präventionsmaßnahmen veränderbar sind. Neben der Anwendung von auf die Population gerichteten Präventionsmaßnahmen sind bei Personen mit einem erhöhten Gesamtrisiko oft auch individuumsbezogene (ggf. medikamentöse) Interventionen angezeigt. Für die Selektion von Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Gesamtrisiko werden sogenannte Risikoprognoseinstrumente konstruiert und verwendet.

Durch eine statistische Auswertung von Daten aus einer Population werden Gleichungen, Punktescores bzw. Tabellendiagramme (Risikocharts) gebildet, wonach sich ein Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bzw. eine Überlebenschance ohne dieses Ereignis in Abhängigkeit von der Ausprägung der Risikofaktoren abschätzen lässt. Risikoprognoseinstrumente können außerdem grafisch z. B. als Nomogramme dargestellt werden.

Es existiert eine Reihe von unterschiedlichen Risikoprognoseinstrumenten. Allerdings basieren diese auf verschiedenen Primärstudien bzw. Datenbanken, die meistens die deutsche Population nicht einbeziehen. Die Übertragbarkeit dieser Prognoseinstrumente auf die in diesen Datenquellen nicht untersuchten Populationen sowie die Vergleichbarkeit der Validität dieser Prognoseinstrumente wird in Frage gestellt.

4.2 Fragestellung

Die Bewertung soll folgende Fragen beantworten:

- Welche Instrumente zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen sind vorhanden?
- Wie ist die Evidenz für eine Übertragbarkeit der vorhandenen Risikoprognoseinstrumente für kardiovaskuläre Erkrankungen auf Populationen, die nicht in der Prognosestudie beteiligt waren?
- Inwieweit sind die vorhandenen Methoden zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen vergleichbar?

4.3 Methodik

Informationsquellen und Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wird in den wichtigsten medizinischen elektronischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE u. a.) im April 2008 durchgeführt. Die Recherchestrategie beschränkt sich auf die Jahre ab 2004 sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch. Es wird außerdem eine ausgedehnte Handsuche nach Publikationen über Prognoseinstrumente für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie über die externe Validität verschiedener Prognoseinstrumente durchgeführt.

Ein- und Ausschlusskriterien

In die Bewertung werden Publikationen über Prognoseinstrumente für kardiovaskuläre Erkrankungen von Patienten ohne jeweilige kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte einbezogen sowie Publikationen mit Angaben zur externen Validierung bzw. zum Vergleich solcher Prognoseinstrumente untereinander. Die auf bestimmte Patientenrisikogruppen fokussierenden Instrumente werden nicht berücksichtigt. Als Gütekriterien werden Diskrimination und Kalibrierung eingesetzt.

Datenauswertung und Informationssynthese

Als Informationsquellen werden sowohl systematische Übersichten als auch Primärpublikationen zu prognostischen Instrumenten sowie zur Bewertung der Validität und der Vergleichbarkeit von verschiedenen Prognoseinstrumenten einbezogen. Die Informationssynthese erfolgt qualitativ.

4.4 Ergebnisse

Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche ergibt 734 Treffer. 116 Publikationen werden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt und zum Einschluss in die Bewertung überprüft. Durch die Literaturrecherche werden drei systematische Übersichten identifiziert, acht Publikationen mit Beschreibungen prognostischer Instrumente und 13 Publikationen mit Angaben zur Validität der Prognoseinstrumente. Über die Handsuche in den Referenzlisten der relevanten Artikel werden 30 weitere Veröffentlichungen mit Beschreibungen prognostischer Instrumente und 16 weitere Publikationen mit Angaben zur Validität der Prognoseinstrumente identifiziert.

Risikoprognoseinstrumente

Die meisten Risikoprognoseinstrumente basieren auf der Framingham-Kohorte der USA, fast alle anderen auf europäischen, vor allem britischen und italienischen Kohorten. Komplette auf die deutsche Bezugspopulation stützt sich ausschließlich die PROCAM-Studie. Die SCORE-Charts für Deutschland und die WHO/ISH-Charts für die europäische Risikoregion EUR-A verwenden nur teilweise deutsche Daten. Als Grundlagenpopulationen für die Ableitung eines Prognoseinstrumentes werden sowohl populationsbasierte als auch Patienten- und Berufskohorten einbezogen, in einigen Studien nur Männer bzw. Frauen.

Fast alle prognostischen Instrumente verwenden als Variablen Geschlecht, Alter, Rauchen, eine oder mehrere Angaben zum Lipidstatus und zu Blutdruckwerten. In vielen Prognoseinstrumenten wird zusätzlich als Variable Diabetes mellitus bzw. Blutzucker für die Risikoberechnung eingesetzt, in mehreren Instrumenten die Variablen linksventrikuläre Hypertrophie nach EKG, Body-Mass-Index, antihypertensive Therapie und in einigen prognostischen Instrumenten andere verschiedene Variablen. Die multinationalen Studien stratifizieren ihre Prognoseinstrumente auch regional. Es werden in den Prognoseinstrumenten meistens nur fünf bis sechs prognostische Variablen eingesetzt.

Die wichtigsten Endparameter sind Tod durch koronare Herzkrankheit, Tod durch kardiovaskuläre Krankheit, koronare Herzkrankheit bzw. koronares Ereignis (Tod, Myokardinfarkt ggf. Angina Pectoris und/oder koronare Revaskularisation) sowie zerebrovaskuläres Ereignis (Schlaganfall ggf. auch transitorische ischämische Attacke), kardiovaskuläre Krankheit bzw. kardiovaskuläres Ereignis (koronares Ereignis, zerebrovaskuläres Ereignis ggf. Claudicatio intermittens und/oder Herzinsuffizienz). Die Zeitspanne für prognostizierte Ereignisse beträgt meistens zehn Jahre.

Zur Datenauswertung der Bezugspopulation zur Erstellung eines Scores werden drei unterschiedliche statistische Methoden verwendet, logistische-, Weibull- bzw. Cox-Regressionsmodelle, dabei wird bei allen Verfahren eine schrittweise Regressionsanalyse gewählt.

Externe Validität von Instrumenten zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen

Angaben zur Kalibrierung der Prognoseinstrumente (Quotient von vorhergesagtem zu beobachtetem Risiko) werden in etwa der Hälfte der Studien präsentiert. Nur in einzelnen Studien liegt die Kalibrierung im Bereich von 0,9 bis 1,1. In allen drei Studien aus Deutschland fehlen Angaben zur Kalibrierung der Prognoseinstrumente.

Viele Studien zur Übertragbarkeit von Prognoseinstrumenten zeigen einen AUC-Wert für die Diskrimination (Wert für die richtige Zuordnung von Personen mit unterschiedlicher Risikohöhe; AUC = Fläche unter der Kurve, engl.: area under curve; Bestwert: 1,0) zwischen 0,7 und 0,8 für verschiedene prognostische Instrumente (ausreichende Diskrimination), wenige Studien einen AUC-Wert zwischen 0,8 und 0,9 (gute Diskrimination) und keine Studie einen AUC-Wert von über 0,9 (exzellente Diskrimination).

In den Studien mit Angaben zur Diskrimination der Prognoseinstrumente (verschiedene Framingham-Gleichungen) für die deutsche Population liegen mit einer Ausnahme alle AUC-Werte zwischen 0,73 und 0,78 (ausreichende Diskrimination). Studien zur Überprüfung der externen Validität der an der deutschen Population entwickelten neuen prognostischen Instrumente wie PROCAM (2007) und SCORE-Deutschland stehen noch aus.

Vergleich der Validität verschiedener Instrumente zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen

Beim Vergleich der Validität von verschiedenen Risikoprognoseinstrumenten durch Anwendung auf die Ableitungskohorte eines dieser Prognoseinstrumente (Richtigkeit) zeigt sich in allen Studien ein

Trend für eine bessere Kalibrierung und eine bessere Diskrimination für die auf Datenbasis der jeweiligen Ableitungskohorte berechneten Prognoseinstrumente.

Auch beim Vergleich der Validität von verschiedenen Risikoprognoseinstrumenten durch Anwendung auf die Validierungskohorte (Reproduzierbarkeit) eines dieser Prognoseinstrumente liegt ein Trend für eine bessere Kalibrierung und eine bessere Diskrimination für die auf Datenbasis der entsprechenden Ableitungskohorte berechneten Prognoseinstrumente vor.

Bei dem Vergleich von Prognoseinstrumenten durch Anwendung auf andere Populationen (Übertragbarkeit) liefern die neu abgeleiteten Framingham-Prognoseinstrumente eine etwas bessere Diskrimination im Vergleich zu früher errechneten Instrumenten. Der Stellenwert des überprüften deutschen Prognoseinstruments PROCAM von 2002 im Vergleich zu Framingham-Instrumenten für die europäische Population ist nicht eindeutig. Es liegen bisher keine Studien zum Vergleich von verschiedenen Prognoseinstrumenten an der deutschen Population vor.

4.5 Diskussion

Literaturrecherche

Trotz sehr breit angelegter Suchstrategie in den wichtigsten medizinischen Datenbanken ist ein Übersehen relevanter Artikel zum Thema des Berichts durch das Problem der Komplexität der Literaturrecherche bei prognostischen Studien möglich.

Risikoprognoseinstrumente

Die Repräsentativität der Studienteilnehmer für die jeweilige Gesamtpopulation ist bei vielen Studien zur Ableitung der Risikoprognoseinstrumente fraglich und die Grundlagendpopulationen in den Studien in Bezug auf das Krankheitsstadium sind nicht homogen.

Die hohe Anzahl von in Risikoprognoseinstrumenten selten angewendeten Variablen spricht u. a. dafür, dass die Relevanz dieser Variablen für die Risikoprognose nicht eindeutig festgestellt ist.

Die Betrachtung von Endpunkten mit klinischen Ereignissen ist zwar subjektiver als die ausschließliche Betrachtung von Mortalität, hat aber deutlich höhere klinische und soziale Bedeutung für das Individuum.

Als Auswertungsverfahren sollte die Cox-Regression bevorzugt werden, da diese Regressionsanalyse u. a. das Risiko für mehrere Zeitpunkte ausrechnen kann und eine relativ einfache Anpassung des Modells für die anderen Populationen ermöglicht.

Trotz Minderung der Präzision bei dem Übergang von einer Risikogleichung zum Punktescore und zum Risikochart erlaubt ein Risikochart eine anschaulichere Darstellung des tatsächlichen und des anzustrebenden Risikos für die Patienten als ein direkt aus der Risikogleichung ermittelter Wert.

Externe Validität von Instrumenten zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen

In den vorliegenden Studien zur externen Validierung werden meistens sowohl geografische als auch historische, methodologische und personenspektrumsbezogene Komponenten der Übertragbarkeit überprüft. Als die wichtigste Komponente erscheint aufgrund erheblicher Unterschiede in der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zwischen verschiedenen Ländern bzw. Regionen, die geografische Übertragbarkeit.

Da die den Prognoseinstrumenten zugrunde liegenden Populationen in den meisten Studien vor vielen Jahren rekrutiert sind, könnten die auf Basis dieser Populationen abgeleiteten Prognoseinstrumente deshalb auf gegenwärtige Populationen nicht übertragbar sein.

Es ist nicht zu erwarten, dass die etwas unterschiedlichen Messmethoden und Personenspektren in verschiedenen Studien die Übertragbarkeit der Prognoseinstrumente relevant einschränken.

Ein genauer Schwellenwert für eine gute bzw. schlechte Kalibrierung ist in der Literatur noch nicht eindeutig festgelegt. Um das Problem der schlechten Kalibrierung zu umgehen, werden in den Gleichungen die Durchschnittswerte für Risikofaktoren der Grundlagendpopulation eines Prognoseinstruments und die durchschnittlichen Ereignisraten dieser Population durch solche Parameter der zu prognostizierenden Population ersetzt (Rekalibrierung).

Ein genauer und plausibler Schwellenwert für eine gute bzw. schlechte Diskrimination der Prognoseinstrumente wird in der Literatur ebenfalls nicht genannt. Die Aufteilung in exzellente, gute, ausrei-

chende, schwache und sehr schwache Diskrimination ist subjektiv. Es wird außerdem empfohlen, die Überprüfung der Diskrimination erst nach der Rekalibrierung für die entsprechende Population durchzuführen.

Vergleich der Validität verschiedener Instrumente zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen

Die bessere Validität von Risikoprognoseinstrumenten durch Anwendung auf die Ableitungs- als auch auf die Validierungskohorte dieses Prognoseinstruments und insbesondere auf andere Populationen ist durch die erhebliche geografische Varianz der kardiovaskulären Morbidität sowie Mortalität zu erklären.

Das Fehlen von Studien zum Vergleich verschiedener Prognoseinstrumente an der deutschen Population ermöglicht keine Aussagen zu ihrer Vergleichbarkeit.

4.6 Schlussfolgerungen

Die identifizierten Instrumente zur Risikoprädiktion von kardiovaskulären Erkrankungen sind an der deutschen Population nicht ausreichend validiert. Ihre Anwendung kann zur Fehleinschätzung des Risikos einzelner Patienten führen. Deswegen sind in Deutschland die vorliegenden Prognoseinstrumente für die informierte Entscheidungsfindung und die Therapieauswahl nur mit kritischer Vorsicht anzuwenden. Die Durchführung von Studien zur externen Validierung der prognostischen Instrumente und zum Vergleich von verschiedenen Prognoseinstrumenten an der deutschen Population (möglichst nach vorheriger Rekalibrierung) sowie randomisierte Studien zu therapeutischen Konsequenzen und zum klinischen Nutzen der Anwendung von Prognoseinstrumenten sind zu empfehlen.

5 Summary

5.1 Scientific background

Cardiovascular diseases caused 358,684 deaths in Germany 2007 and have an enormous epidemiological importance. Cardiovascular diseases are also of extreme relevance from the health-economic view. The costs of cardiovascular diseases 2006 were nearly 35 billion euros.

It is assumed that cardiovascular morbidity and mortality are modifiable through different prevention interventions. Besides of the population-targeted prevention interventions the individual-targeted (e. g. drug-based) prevention interventions are usually indicated in persons with an increased total risk. For the selection of persons with an increased total cardiovascular risk, so-called risk prognosis instruments are constructed and used.

Risk prognosis instruments in form of equations, point scores and table charts (risk charts) are constructed through a statistical analysis of the data derived from populations. These instruments enable to estimate a risk for a cardiovascular event and/or a survival probability without this event in dependence of the values of the risk factors. Risk prognosis instruments may be also represented graphically, for example as nomograms.

There are a number of different risk prognosis instruments. Unfortunately, these instruments are based on different primary studies or databases which usually do not include the German population. The transferability of these prognostic instruments on the populations not examined in these data sources as well as the comparability of the validity of these prognostic instruments is questioned.

5.2 Research questions

The evaluation addresses the following questions:

- Which instruments for the risk prediction of cardiovascular diseases are available?
- What is the evidence for a transferability of the available risk prognosis instruments for cardiovascular diseases on populations not involved in the prognostic study?
- To what extent are the available methods for risk prediction of cardiovascular diseases comparable?

5.3 Methods

Information sources and search strategy

A literature search was performed in the most important medical electronic databases (MEDLINE, EMBASE etc.) in April 2008. The search strategy was restricted to the years beginning from 2004 as well as to the languages German and English. Moreover, an expanded hand search was performed to identify publications on prognostic instruments for cardiovascular diseases as well as publications on the external validity of different prognostic instruments.

Inclusion and exclusion criteria

Publications on prognostic instruments for cardiovascular diseases in persons without previous cardiovascular disease as well as publications addressing external validation and/or the comparison of different prognostic instruments were included in the evaluation. The instruments focusing on specific patient risk groups were not considered. Discrimination and calibration were used as accuracy criteria.

Data analysis and information synthesis

Systematic surveys and primary publications on prognostic instruments as well as publications on the evaluation of the validity and the comparability of different prognostic instruments were considered as an information sources. The information synthesis was performed qualitatively.

5.4 Results

Results of the literature search

The systematic literature search yielded 734 hits. 116 publications were selected for the review in full text and were examined for the inclusion in the evaluation. Three systematic reviews, eight publications with descriptions of prognostic instruments and 13 publications addressing the validity of the prognostic instruments were identified through the literature search. The hand search in the reference lists of the relevant articles revealed 30 further publications with descriptions of prognostic instruments and 16 further publications addressing the validity of the prognostic instruments.

Risk prognostic instruments

Most risk prognosis instruments are based on the Framingham cohort of the USA, almost all other on European cohorts, mostly on British or Italian. Only the PROCAM study is completely based on the German reference population. Two other instruments, the SCORE Charts for Germany and the WHO/ISH-charts for the European risk region EUR-A, are partially based on this population. Population-based, patient-based and occupational cohorts, in some studies only men or women, were used as a reference population for the derivation of the prognostic instruments.

Almost all prognostic instruments use the variables sex, age, smoking and one or several parameters on lipid status and blood pressure. Many prognostic instruments use the variables diabetes mellitus and/or blood glucose for the risk calculation, several instruments the variables left ventricular hypertrophy on electrocardiogram (ECG), body-mass-index, antihypertensive therapy and some prognostic instruments other variables. The multinational studies stratify their prognostic instruments also regionally. Mostly, only five to six prognostic variables are used in the prognostic instruments.

The most important endpoints are death from coronary heart disease, death from cardiovascular disease, coronary heart disease and coronary event (death, myocardial infarction, in some studies also angina pectoris and/or coronary revascularization) as well as cerebrovascular event (stroke, in some studies also transient ischemic attack), cardiovascular disease and cardiovascular event (coronary event, cerebrovascular event some studies also intermittent claudication and/or heart insufficiency). The time span for predicted events comprises mostly ten years.

Constructing the scores, three different statistical regression models, namely logistic, Weibull or Cox regression models, are used for the data analysis of the reference population. A stepwise regression model is selected in all procedures.

External validity of the risk prediction instruments of cardiovascular diseases

Data on calibration of the prognostic instruments (a quotient of the predicted by the observed risk) are presented in nearly half of the studies. Only a single study shows a level of calibration between 0.9 and 1.1. In all three studies from Germany data on the calibration of the prognostic instruments are missing.

Many studies on the transferability of the prognostic instruments show an AUC value for the discrimination (value for the correct differentiation of persons with different risk levels; AUC = area under the curve; best value 1.0) between 0.7 and 0.8 for different prognostic instruments (sufficient discrimination), few studies an AUC value between 0.8 and 0.9 (good discrimination) and no study an AUC value of more than 0.9 (excellent discrimination).

From studies addressing the discrimination of the prognostic instruments (different Framingham equations) on the German population all but one find AUC values between 0.73 and 0.78 (sufficient discrimination). Studies evaluating the external validity of the new prognostic instruments such as PROCAM (2007) and SCORE-Germany, derived from the German population, are lacking.

Comparison of the validity of different risk prediction instruments of cardiovascular disease

The comparison of the validity of different risk prognostic instruments on the derivation cohort of one of these prognostic instruments (accuracy) showed a trend for a better calibration and a better discrimination for the prognostic instruments calculated on the bases of the derivation cohort.

The comparison of the validity of different risk prognostic instruments on the validation cohort of one of these prognostic instruments (reproducibility) found a trend for a better calibration and a better discrimination for the prognostic instruments calculated from the data of the corresponding derivation cohort.

Comparing the prognostic instruments on other populations (transferability), the newly derived Framingham prognostic instruments showed a slightly better discrimination in comparison with previously calculated instruments. The value of the German prognostic instrument PROCAM 2002 in comparison with Framingham instruments for the European population is not clear. No studies comparing different prognostic instruments on the German population exist.

5.5 Discussion

Literature search

In spite of an extended search strategy in the most important medical databases, missing of relevant articles addressing the theme of the report due to the problem of the complexity of the literature search for prognostic studies is possible.

Risk prognostic instruments

The representativity of the study participants for the corresponding total population is questionable in many derivation studies of the risk prognostic instrument. The reference populations in the studies are not homogenous concerning the disease stages.

The high number of rarely used variables in the risk prognostic instruments suggests that the relevance of these variables for the risk prognosis is not clearly estimated.

The use of endpoints comprising clinical events is more subjective than the exclusive use of the mortality; however, it has clearly higher clinical and social importance for the individual.

The Cox regression should be preferred for the derivation procedure, because this regression analysis can calculate the risk at different follow-ups and enables a relatively simple adaptation of the model for other populations.

In spite of the reduction of the precision, transforming a risk equation to a point score and to a risk chart, a risk chart permits a better illustration of the actual and the targeted risk of a person compared with a value directly determined from the risk equation.

External validity of the risk prediction instruments of cardiovascular disease

Different components of the transferability, mostly geographic, historic as well as methodological and disease spectrum, were evaluated in the presented studies on the external validation. The geographic transferability appears to be the most important of these components because of the substantial differences in the cardiovascular morbidity and mortality between different countries and regions.

The populations underlying the prognostic instruments in most studies were recruited many years ago; therefore, the prognostic instruments derived from these populations may be not transferable on the currently living populations.

It is not to be expected that the slightly different measurement methods and disease spectrums in different studies relevantly limit the transferability of the prognostic instruments.

An exact threshold value for a good or poor calibration is not clearly determined in the literature yet. In order to restrict the problem of poor calibration, the average values of the risk factors and the average event rates of the reference population used in the prognostic instrument should be replaced in the equations by the corresponding parameters of the predicted population (recalibration).

An exact and plausible threshold value for a good or poor discrimination of the prognostic instruments is also not stated in the literature. The differentiation in excellent, good, sufficient, weak and very weak discrimination is subjective. Moreover, it is recommended to perform the evaluation of the discrimination only after the recalibration of the instruments for the corresponding population.

Comparison of the validity of different risk prediction instruments of cardiovascular disease

The higher validity of the risk prognostic instruments examined on the derivation cohort than on the validation cohort of these prognostic instruments and especially on other populations may be explained due to the considerable geographic variance of the cardiovascular morbidity and mortality.

The lack of studies on the comparison of different prognostic instruments on the German population enables no statements on their comparability.

5.6 Conclusions

The identified instruments for the risk prediction of cardiovascular disease are not sufficiently validated on the German population; their use can lead to false risk estimation for a single person. Therefore, the existing prognostic instruments should be used for the informed decision-making and for the therapy selection in Germany only with critical caution. Studies on external validation of the prognostic instruments and on the comparison of different prognostic instruments on the German population (if possible after previous recalibration) as well as randomized studies on therapeutic consequences and on clinical benefit of the prognostic instruments are needed.

6 Hauptdokument

6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören zu den Krankheitsbildern mit enormer epidemiologischer Bedeutung. Die wichtigsten klinischen Formen der kardiovaskulären Erkrankungen werden in der ICD-10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten, engl.: international classification of diseases) unter „ischämischen Herzkrankheiten“ (I20-25), „Herzinsuffizienz“ (I50), „zerebrovaskulären Krankheiten“ (I60-69) und „Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren“ (I70-79) geführt⁹⁸.

Die kardiovaskulären Erkrankungen sind 2007 mit insgesamt 358.684 Gestorbenen die häufigsten Todesursachen in Deutschland⁸⁶. Das Sterbealter 2007 beträgt 81,0 Jahre, die Sterbeziffer (Anzahl Sterbefälle pro 100.000 Einwohner) liegt bei 436⁸⁶. Die altersstandardisierten Sterbeziffern der kardiovaskulären Erkrankungen sind in den letzten Jahren in Deutschland rückläufig, sie gehen von 440,5 pro 100.000 für 1998 auf 314,9 für 2007 zurück⁸⁶. Über die Morbidität an kardiovaskulären Erkrankungen stehen in Deutschland keine umfassenden Daten zur Verfügung. Die jährliche Anzahl vollstationärer Fälle beträgt 2007 in Deutschland insgesamt 2.627.928 Krankenhausfälle⁸⁶.

Auch aus volkswirtschaftlicher Perspektive sind kardiovaskuläre Erkrankungen von äußerster Wichtigkeit. 2006 werden in Deutschland 391.198 Arbeitsunfähigkeitsfälle und 7.332.622 Arbeitsunfähigkeitstage durch diese Krankheiten verursacht⁸⁶. Im gleichen Jahr werden insgesamt 64.031 stationäre Leistungen zur medizinischen Rehabilitation und sonstige Leistungen zur Teilhabe für Erwachsene in der gesetzlichen Rentenversicherung für alle Krankheiten des Kreislaufsystems durchgeführt. Ebenso werden 2006 insgesamt ca. 17.035 Rentenzugänge wegen verminderter Erwerbsfähigkeit mit Krankheiten des Herzkreislaufsystems begründet⁸⁶. Die Kosten der Krankheiten des Herzkreislaufsystems betragen in diesem Jahr ca. 35 Mrd. Euro⁸⁶.

Es wird davon ausgegangen, dass kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität durch bestimmte Interventionen bzw. Maßnahmen veränderbar sind. Solche Maßnahmen werden als Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bezeichnet und erfolgen durch die Modifikation von Risikofaktoren. Neben der Anwendung von nicht-medikamentösen Präventionsmaßnahmen ist bei Personen mit einem erhöhten Gesamtrisiko nach vorheriger nicht-medikamentöser Einstellung der Risikofaktoren ggf. auch eine medikamentöse Intervention angezeigt³⁹. Für die Selektion von Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Gesamtrisiko werden spezielle Instrumente, sogenannte Risikoprognoseinstrumente, konstruiert und verwendet.

Die Instrumente zur Risikoprädiktion (Risikoprognoseinstrumente) für kardiovaskuläre Erkrankungen werden mit dem Ziel entwickelt, das individuelle Risiko für bestimmte kardiovaskuläre Ereignisse wie z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod zu erfassen. Durch eine statistische Auswertung von Daten aus einer Population werden Gleichungen, Punktzahlprognoseinstrumente (sogenannte Punktescores) bzw. Tabellendiagramme (sogenannte Risikocharts) gebildet, wonach sich ein Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bzw. eine Überlebenswahrscheinlichkeit ohne dieses Ereignis in Abhängigkeit von der Ausprägung der Risikofaktoren abschätzen lässt. Entsprechende Risikoprognoseinstrumente können außerdem grafisch z. B. als Nomogramme dargestellt werden.

Es existieren unterschiedliche Risikoprognoseinstrumente, die die meisten klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren berücksichtigen. Allerdings basieren die Risikoprognoseinstrumente auf verschiedenen Primärstudien bzw. Datenbanken, die allerdings meistens die deutsche Population nicht einbeziehen. Die Übertragbarkeit dieser Prognoseinstrumente auf die in diesen Datenquellen nicht untersuchten Populationen sowie die Vergleichbarkeit der Validität dieser Prognoseinstrumente wird diskutiert. Diese Aspekte sollen im Rahmen eines Health Technology Assessment (HTA)-Berichts systematisch geklärt werden.

7 Wissenschaftlicher Hintergrund

7.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

7.1.1 Definition und klinische Aspekte von kardiovaskulären Erkrankungen

Unter kardiovaskulären Erkrankungen (auch „Krankheiten des Kreislaufsystems“ genannt⁹⁸) werden Krankheitsbilder unterschiedlicher Ursache mit Beteiligung des Herzens und weiterer Gefäße verstanden. Typische Krankheitsbilder der kardiovaskulären Erkrankungen sind Angina Pectoris, Myokardinfarkt, Herzrhythymien, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Die wichtigsten klinischen Formen der kardiovaskulären Erkrankungen werden in der ICD-10 unter „ischämischen Herzkrankheiten“ (I20-25), „Herzinsuffizienz“ (I50), „zerebrovaskulären Krankheiten“ (I60-69) und „Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren“ (I70-79) geführt⁹⁸.

Die häufigste Voraussetzung für die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung ist eine Arteriosklerose der Gefäße mit Verengung einer oder mehrerer das Myokard, Gehirn bzw. andere Gewebe versorgenden Arterien (Arteriosklerose). Arteriosklerose entsteht meist durch Ablagerungen von fibrin- oder lipidhaltigem Material in den Gefäßwänden, sogenannten Atheromen bzw. atheromatösen Plaques. Eine ausgeprägte Arteriosklerose reduziert die Durchblutung des Myokards, Gehirns bzw. anderer Gewebe oder verhindert eine bedarfsgerechte Steigerung der Durchblutung, dies kann sowohl asymptomatisch als auch symptomatisch (z. B. Angina Pectoris) verlaufen. Arteriosklerotische Plaque kann einreißen, thrombosieren und so zu einer weiteren Einschränkung des Blutflusses bis zum totalen Verschluss des Gefäßes mit einem darauf folgenden Absterben von Teilen des Herzmuskels (Myokardinfarkt), der Gehirnzellen (Hirnininfarkt) bzw. der anderen Gewebe (z. B. Gangrän) und anschließend ggf. zum Tod führen. Eine Herzinsuffizienz, die durch eine hypertensive Herzerkrankung oder durch eine Kardiomyopathie verursacht wird, ist ein Beispiel für einen weiteren Entstehungsmechanismus für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die klinischen Aspekte der wichtigsten Formen kardiovaskulärer Krankheiten (KVK, werden auch unter kardiovaskulären Erkrankungen geführt) wie koronarer Herzkrankheit (KHK, Synonym für „ischämische Herzkrankheit“), ischämischer Schlaganfall und der pAVK werden in den vorausgegangenen HTA-Berichten unserer Arbeitsgruppe ausführlich beschrieben⁴²⁻⁴⁶ und werden hier nicht weiter ausgeführt.

7.1.1.1 Epidemiologie der kardiovaskulären Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören zu den Krankheitsbildern mit enormer epidemiologischer Bedeutung, wobei vor allem die ischämischen Herzkrankheiten, die Herzinsuffizienz und die zerebrovaskulären Krankheiten die wichtigsten Gruppen dieser Erkrankungen sind.

Kardiovaskuläre Erkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Nach Angaben des Statistischen Bundesamts sterben in Deutschland 2007 insgesamt 358.684 Menschen an Krankheiten des Kreislaufsystems, darunter 140.388 an ischämischen Herzkrankheiten, 49.970 an Herzinsuffizienz und 62.085 an zerebrovaskulären Krankheiten⁸⁶. Das Sterbealter beträgt entsprechend 81,0, 79,8, 85,0 und 81,3 Jahre⁸⁶. Die Sterbeziffern (Anzahl der Sterbefälle pro 100.000 Einwohner) 2007 liegen bei 436 für alle Krankheiten des Kreislaufsystems, bei 170,7 für ischämische Herzkrankheiten, bei 60,7 für Herzinsuffizienz und bei 75,5 für zerebrovaskuläre Krankheiten⁸⁶.

Die altersstandardisierten (für die Standardbevölkerung, Deutschland, 1987) Sterbeziffern der Krankheiten des Kreislaufsystems sind in den letzten Jahren rückläufig. Sie gehen für alle Krankheiten des Kreislaufsystems von 440,5 pro 100.000 für 1998 auf 314,9 für 2007, für die ischämischen Herzkrankheiten von 195,0 auf 126,1, für die Herzinsuffizienz von 54,7 auf 40,2 und für die zerebrovaskulären Krankheiten von 97,2 auf 55,0 im gleichen Jahr zurück⁸⁶.

Über die Morbidität an kardiovaskulären Erkrankungen in der Gesamtbevölkerung stehen in Deutschland keine umfassenden Daten zur Verfügung, zugänglich sind allerdings Daten des Statistischen Bundesamts über die jährliche Anzahl vollstationärer Fälle. 2007 lassen sich in Deutschland insgesamt 2.627.928 Krankenhausfälle den Krankheiten des Kreislaufsystems zuordnen, darunter 704.602 den ischämischen Herzkrankheiten, 335.191 der Herzinsuffizienz und 350.746 den zerebrovaskulären Krankheiten⁸⁶.

7.1.1.2 Kosten der kardiovaskulären Erkrankungen

Aus volkswirtschaftlicher Perspektive sind kardiovaskuläre Erkrankungen von äußerster Wichtigkeit. 2006 werden in Deutschland 391.198 Arbeitsunfähigkeitsfälle und 7.333.622 Arbeitsunfähigkeitstage (Daten für AOK-Pflichtmitglieder ohne Rentner) durch alle Krankheiten des Kreislaufsystems verursacht⁸⁶. Das sind entsprechend 402 und 7.537 Arbeitsunfähigkeitsfälle bzw. Arbeitsunfähigkeitstage pro 10.000 Personen für alle Krankheiten des Kreislaufsystems.

2006 werden in Deutschland 64.031 stationäre Leistungen zur medizinischen Rehabilitation und sonstige Leistungen zur Teilhabe für Erwachsene in der gesetzlichen Rentenversicherung für alle Krankheiten des Kreislaufsystems durchgeführt, davon 30.379 für ischämische Herzkrankheiten, und 13.426 für zerebrovaskuläre Krankheiten (keine getrennten Daten für Herzinsuffizienz). Das durchschnittliche Alter der Männer bzw. Frauen bei der Inanspruchnahme dieser Leistungen beträgt 50,9 bzw. 51,9 Jahre für alle Krankheiten des Kreislaufsystems, 52,6 bzw. 52,3 Jahre für ischämische Herzkrankheiten, 51,8 bzw. 52,2 Jahre für Herzinsuffizienz und 49,4 bzw. 51,4 Jahre für zerebrovaskuläre Krankheiten.

2006 werden von insgesamt 158.351 Rentenzugängen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit insgesamt ca. 17.035 mit Krankheiten des Kreislaufsystems begründet, 3.994 mit ischämischen Herzkrankheiten, 719 mit Herzinsuffizienz und 6.005 mit zerebrovaskulären Krankheiten, hierbei beträgt das durchschnittliche Zugangsalter für Männer entsprechend 53,7, 54,7, 53,4 und 53,1 Jahre, für Frauen 51,8, 53,8, 52,8 und 50,6 Jahre⁸⁶.

2006 betragen die Kosten aller Krankheiten des Kreislaufsystems ca. 35.179 Mrd. Euro, darunter die der ischämischen Herzkrankheiten ca. 6,3 Mrd. Euro, der Herzinsuffizienz 2,9 Mrd. Euro und der zerebrovaskulären Krankheiten ca. 8,0 Mrd. Euro. Die Kosten pro Einwohner betragen für alle Krankheiten des Kreislaufsystems im Durchschnitt 430 Euro, für ischämische Herzkrankheiten ca. 80 Euro, für Herzinsuffizienz ca. 30 Euro und für zerebrovaskuläre Krankheiten ca. 100 Euro⁸⁶.

7.1.1.3 Risiko und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Entstehungswahrscheinlichkeit eines Ereignisses (Erkrankung bzw. Tod) in der Population wird als Risiko für dieses Ereignis bezeichnet und meistens durch die Ermittlung der Eintrittshäufigkeit dieses Ereignisses in der Population festgestellt.

Die Eintrittshäufigkeit eines Ereignisses ist in einer Patientensubgruppe meistens größer als in einer anderen, z. B. bei Personen mit hohem als mit niedrigem Alter. Das Risiko für dieses Ereignis ist somit zwischen den beiden Personensubgruppen unterschiedlich. Merkmale, die mit dem Risiko eines Ereignisses assoziiert sind, werden als Risikofaktoren bezeichnet⁶².

Als Risikofaktoren für die kardiovaskulären Erkrankungen sind neben Alter und Geschlecht mehrere weitere Faktoren wie Familienanamnese für bestimmte Herz-Kreislaufkrankheiten, Rauchkonsum, Fettstoffwechsel- und Blutzuckerparameter, Blutdruckwert, körperliche Aktivität sowie psychische Belastung anerkannt⁴¹. Einige Merkmale wie Geschlecht und Alter werden als Risikofaktoren für mehrere kardiovaskuläre Erkrankungen genannt, andere nur für einzelne Krankheiten.

Der Zusammenhang zwischen einem Risikofaktor und dem Risiko für ein bestimmtes Ereignis wird durch Bestimmung dieses Risikofaktors sowie der Krankheitshäufigkeiten in den Populationssubgruppen mit statistischen Methoden überprüft. Dabei kann entweder die Irrtumswahrscheinlichkeit für das Vorhandensein dieses Zusammenhangs – als gesichert werden meistens Ergebnisse mit Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % angenommen – oder die Stärke dieses Zusammenhangs bei vordefinierter tolerierbarer Irrtumswahrscheinlichkeit (meistens unter 5 %) bestimmt werden. Es kann außerdem statistisch geschätzt werden, wie gut das Auftreten eines bestimmten Ereignisses durch einen Risikofaktor erklärt wird (Anteil bzw. Prozent der erklärten Variabilität).

Anzumerken ist, dass nicht jeder statistisch nachgewiesene Zusammenhang zwischen einem Risikofaktor und dem Risiko für eine Krankheit als kausal zu betrachten ist. Es kann sein, dass dieser Zusammenhang scheinbar ist, da ein weiterer Zusammenhang zwischen diesem Risikofaktor und der primären Ursache existiert. Für die Feststellung der Kausalität sollen neben nachgewiesenem Zusammenhang noch weitere Kriterien erfüllt werden⁸². In vielen Fällen ist in der Medizin die primäre Ursache noch nicht bekannt oder kann mit den im Alltag üblichen Methoden nicht gemessen werden.

Durch mehrere Risikofaktoren kann die Eintrittswahrscheinlichkeit für ein Ereignis insgesamt besser als nur durch einen einzelnen Risikofaktor erklärt werden (durch höheren Anteil der erklärten Variabilität). Der Gesamtschätzer der erklärten Variabilität ergibt allerdings wegen der Zusammenhänge der Risikofaktoren untereinander meistens weniger als die Gesamtsumme. Der Gesamtschätzer und der Einfluss einzelner Risikofaktoren in einer Schätzung können beim Vorliegen entsprechender Daten mit multivariaten statistischen Verfahren bestimmt werden. Insbesondere die schrittweise Regression erlaubt eine konsequente Auswahl von Risikofaktoren für das Modell nach ihrer Wichtigkeit.

7.1.1.4 Prävention der kardiovaskulären Erkrankungen

Es wird davon ausgegangen, dass kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität durch verschiedene Interventionen bzw. Maßnahmen veränderbar sind³⁸. Maßnahmen, die darauf abzielen, zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern und dadurch die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit der Betroffenen zu verbessern⁴¹, werden als Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bezeichnet. Die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen erfolgt durch die Modifikation der Risikofaktoren für diese Erkrankungen. Es wird dabei davon ausgegangen, dass eine Beeinflussung der Risikofaktoren zu entsprechender Risikoänderung für ein klinisches Ereignis führt. Einige der Risikofaktoren wie Geschlecht und Alter sind nicht modifizierbar, andere wie z. B. Rauchen, Blutdruckhöhe und Cholesterinwerte sind beeinflussbar.

Durch eine präventive Maßnahme wird meistens eine bestimmte prozentuale Risikoreduktion unabhängig von der Höhe eines Gesamtrisikos (das Risiko, das sich aus der Gesamtheit der Risikofaktoren ergibt) in der Population erreicht³⁸. Das bedeutet, je höher das Gesamtrisiko für ein Ereignis in der Bevölkerungsgruppe ist, umso größer ist damit auch die absolute Risikoreduktion (Personenanteil mit verhinderten kardiovaskulären Ereignissen) einer wirksamen Intervention für diese Gruppe. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von präventiven Interventionsmaßnahmen bei Patientengruppen mit höherem Gesamtrisiko ist geringer, d. h. die Intervention kosteneffektiver (falls die Kosten der Interventionsmaßnahmen nicht von der Höhe eines individuellen Risikos abhängig sind, z. B. alle Personen erhalten täglich die gleiche Dosis der Acetylsalicylsäure).

7.1.1.5 Strategien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

Grundsätzlich werden zwei Strategien zur Risikominimierung für kardiovaskuläre Erkrankungen unterschieden, die auf die Population und die auf das Individuum gerichteten Präventionsstrategien^{37, 82}. Die beiden Strategien können auch gleichzeitig angewendet werden und dadurch den Gesamteffekt erhöhen.

Entsprechend der auf die Population gerichteten Strategie zur Risikominimierung für kardiovaskuläre Erkrankungen entstehen die meisten klinischen Ereignisse bei dem großen Populationsanteil mit etwas erhöhtem Risiko für diese Ereignisse. Diese Strategie zielt auf eine Risikoreduktion in der ganzen Population durch eine zumindest milde durchschnittliche Beeinflussung eines Risikofaktors ab (z. B. geringerer Zigarettenkonsum). Wirksame aber mit Nebenwirkungen assoziierte und teure Interventionen (z. B. einige Medikamente) für die Anwendung an der ganzen Population sind aus ethischen, medizinischen und Kosten-Wirksamkeitsgründen oft nicht angemessen. Daher wird üblicherweise die Anwendung von als sicher geltenden und nicht die Kostenträger belastenden allgemeinen Präventionsmaßnahmen mit oft ausschließlich auf niedrigerem Evidenzniveau belegter Wirksamkeit wie Modifikation des Verhaltens und des Lebensstils der Bezugspopulation empfohlen (z. B. Bewegungsaktivität). Das Paradox dieser Strategie liegt dabei in eher kleinem Nutzen für einzelne Individuen mit hohem Risiko trotz großem Nutzen für die ganze Population (sogenanntes Präventionsparadox⁸²).

Die auf das Individuum gerichtete Präventionsstrategie sucht Personen vor allem mit wesentlich erhöhtem Risiko und zielt auf eine Risikoreduktion bei diesen Individuen ab. In diesem Fall sind auch die teuren Interventionen mit belegter Wirksamkeit kosteneffektiver und mögliche Nebenwirkungen sind im Vergleich zu den erwarteten Effekten weniger relevant. Ein großer Nutzen für die gesamte Population ist bei dieser Strategie weniger zu erwarten, für das einzelne Individuum mit hohem Risiko kann aber diese Strategie sehr nützlich sein.

Die Personenauswahl für die individuumsgerichtete Präventionsstrategie ist nicht eindeutig. Patienten nach einem kardiovaskulären Ereignis weisen ein hohes Risiko für wiederholte Ereignisse auf und sind deswegen auf die individuumsgerichtete Präventionsstrategie angewiesen⁴⁰. Es ergibt sich häufig die Frage, ob bei Personen ohne vorheriges kardiovaskuläres Ereignis neben der Modifikation des Verhaltens und des Lebensstils bereits eine mit potenziellen Nebenwirkungen belastete medikamentöse Intervention gerechtfertigt ist. Denn trotz der epidemiologischen Bedeutung der kardiovaskulären Erkrankungen sind die individuellen Ereignisse – aus der Sicht der asymptomatischen Personen gesehen – relativ selten³⁸. Eine medikamentöse Intervention bei Personen ohne vorheriges kardiovaskuläres Ereignis ist z. B. laut der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie bei einem kardiovaskulären Gesamtrisiko von über 20 % in zehn Jahren bzw. bis zum 60. Lebensjahr nach vorheriger nicht-medikamentöser Einstellung der Risikofaktoren angezeigt³⁹. Für die Selektion solcher Personen werden spezielle Instrumente zur Risikoprognose konstruiert und verwendet. Eine Selektion der Personengruppen mit erhöhtem Risiko soll darauf abzielen, bei Arzt und Patient das Bewusstsein für ein evtl. erhöhtes Risiko zu wecken und damit die Motivation für eine Lebensstilumstellung oder auch für den Beginn einer medikamentösen Therapie zu stärken⁴¹.

7.1.2 Instrumente zur Risikoprognose

7.1.2.1 Definition klinischer Prognoseinstrumente

Statistische Auswertungen der Daten aus bereits durchgeführten Studien zeigen, dass bestimmte Risikofaktoren einen gewissen Anteil an der Variabilität in der Auftrittshäufigkeit für ein klinisches Ereignis erklären können. Es wird davon ausgegangen, dass das Wissen über diese Risikofaktoren die Beeinflussung des Risikos für ein zukünftiges Ereignis ermöglicht. Die entsprechenden Risikofaktoren werden auch als prognostische Faktoren bzw. Variablen und der Algorithmus zur Risikoabschätzung als Risikoprognoseinstrument bezeichnet.

Die Konstruktion eines Risikoprognoseinstruments soll möglichst gut empirisch begründet sein, was in der Vergangenheit nicht immer der Fall war, da etliche Prognoseinstrumente eher auf einer intuitiven Basis entstanden sind. Heute stammen die Daten für die Variation der einzelnen Risikofaktoren für das jeweilige Prognoseinstrument aus einer Untersuchung der Population, die Raten der klinischen Ereignisse meistens aus einer Nachuntersuchung (engl.: follow-up) dieser Population nach einigen Jahren. Manchmal werden auch die Daten von gleichen Personen aus mehreren Nachuntersuchungen (Personenuntersuchungen) zur Ableitung einer Gleichung zusammengefügt. Die in die Konstruktion des prognostischen Instruments einbezogene Personengruppe soll für eine Population ohne zu untersuchende klinische Zielereignisse in der Vorgeschichte repräsentativ sein (je nach Fragestellung z. B. Personen ohne Myokardinfarkt bzw. ohne jegliche kardiovaskuläre Erkrankung).

Mithilfe von Prognoseinstrumenten wird versucht, nicht nur das Risiko für eine Krankheit bei bestimmten Risikofaktoren auszurechnen, sondern auch das Risiko bei Veränderung dieser Faktoren abzubilden.

7.1.2.2 Formen klinischer Prognoseinstrumente

Es gibt verschiedene Formen der prognostischen Instrumente, die an verschiedenen Etappen der Berechnungsverfahren entstehen.

Durch eine statistische Auswertung von Daten aus der Population werden Regressionskoeffizienten für eine Gleichung festgestellt, wonach sich ein Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bzw. eine Überlebenswahrscheinlichkeit ohne dieses Ereignis in Abhängigkeit von der Variation der Risikofaktoren abschätzen lässt. Die Berechnung dieser Gleichung ist nur mithilfe eines Computers praktikabel, deswegen ist die Anwendung in den meisten Praxen erst seit einigen Jahren möglich. Außerdem werden die in Zahlen ermittelten Ergebnisse als ziemlich abstrakt eingeschätzt.

Der nächste Schritt im Rahmen der Konstruktion eines Prognoseinstruments ist die Vereinfachung des gefundenen statistischen Modells zu einem Punktzahlprognoseinstrument, dem sogenannten Punktescore. Dies geschieht meistens durch Rundung der geschätzten Koeffizienten. Die Punkte werden addiert und ergeben dann einen Wert, der mit der Wahrscheinlichkeit des Eintretens dieser Erkrankung im Zusammenhang stehen soll. Entsprechende Zusammenhänge werden tabellarisch

bzw. grafisch (z. B. Nomogramme) dargestellt. Derartige Vereinfachungen scheinen aus praktischen Gründen sinnvoll und spielen insbesondere vor Verbreitung der Computer eine große Rolle.

Im nächsten Schritt können Personen mit ähnlichem Risiko zu einer Risikogruppe zusammengefasst und Tabellendiagramme, sogenannte Risikocharts, gebildet werden. In diesen Charts wird je nach den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren Geschlecht und Altersgruppe sowie meist nach modifizierbaren Risikofaktoren wie Rauchen und Diabetes mellitus auf eine entsprechende Tabelle verwiesen, wo sich das Risiko durch weitere Parameter (meistens Cholesterin- und Blutdruckwerte) optisch quantifizieren lässt. Diese Darstellung benötigt keinen Computer bzw. keine Berechnung und ist für die Betroffenen eindrucksvoller als reine Zahlenangaben.

Bei der Bildung von Risikoscores und Risikocharts aus einer Risikogleichung wird davon ausgegangen, dass eine Rundung der Koeffizienten und eine Zusammenfassung von Personen mit ähnlichem Risiko zu einer Risikogruppe fast keinen Verlust der Vorhersagefähigkeit des Prognoseinstruments mit sich bringen.

7.1.2.3 Auswahl von Kandidatenvariablen und ihre Selektion

Der erste Schritt der Konstruktion von Prognoseinstrumenten besteht in der Auswahl von Kandidatenvariablen, also von potentiellen Risikofaktoren. Dies beinhaltet zweierlei, nämlich die Auswahl der Merkmale und die Methode ihrer Erfassung.

Potentielle Merkmale können sowohl aus Erfahrung als auch aus bereits vorliegenden empirischen Untersuchungen formuliert werden. Die Auswahl der möglichen Kandidatenvariablen aus diesen Merkmalen wird in der Vergangenheit oft mit einer erheblichen Willkür beschrieben.

Die Auswahl der Merkmale lässt sich besser strukturieren, wenn zunächst analysiert wird, welche Merkmale abgedeckt werden sollen. Hierzu ist ein konzeptioneller Hintergrund zu dem betreffenden Krankheitsbild erforderlich, der allerdings bei Prognoseinstrumenten für kardiovaskuläre Erkrankungen vorwiegend empirisch begründet wird.

Die Reduktion der großen Menge an Kandidatenvariablen auf eine möglichst kleine Teilmenge von Komponenten soll nicht zu einem Informationsverlust relevanten Ausmaßes führen. Drei Selektionsschritte können bei der Variablenselektion unterschieden werden: 1) eine Vorselektion durch Experten, 2) ein weiterer Auswahlsschritt durch vergleichende univariate statistische Verfahren für jedes Merkmal und schließlich 3) die endgültige Reduktion aufgrund multivariater statistischer Auswertungen.

Grundsätzlich kann die Auffassung vertreten werden, dass eine univariate Überprüfung der Kandidatenvariablen überhaupt nicht erforderlich ist, da die bei der multivariaten Modellanpassung angewandten Algorithmen dies in der Regel mit übernehmen. Im Gegenteil haben viele Forscher eher die Sorge, dass im univariaten Schritt Merkmale als unbrauchbar ausgesondert werden, die bei der multivariaten Modellierung doch zur Verbesserung des Modells beitragen würden.

Dem Problem des Übersehens wichtiger Merkmale für ein Prognoseinstrument steht ein anderes gegenüber, nämlich die Überinterpretation zufälliger Datenkonstellationen in einer hoch multivariaten Stichprobe. Während schon bei den univariaten statistischen Analysen das Problem des multiplen Testens und der damit verbundenen erhöhten Irrtumswahrscheinlichkeit für den Nachweis eines Zusammenhangs durch einen Zufall gesehen werden muss, ist dies bei multivariaten Analysen umso mehr der Fall und praktisch kaum noch kontrollierbar. Eine vorgeschaltete radikale Merkmalsselektion ist eine mögliche Strategie in diesem Sinn. Es gibt z. B. konkrete Empfehlungen, dass die Anzahl der Variablen bei multivariaten Regressionsmodellen nicht mehr als ein Fünftel bzw. gar ein Zehntel der verfügbaren Patientenzahl betragen soll. Damit ist nicht die Zahl der endgültig im Modell verbleibenden Variablen, sondern die der für die Modellsuche zur Verfügung gestellten Variablen gemeint. Ein weiteres Problem entsteht bei multivariaten Analysen oft durch das Vorliegen von fehlenden Werten. Als eine mögliche diesbezügliche Strategie wird auch hier eine radikale Vorselektion der Kandidatenvariablen gesehen.

7.1.2.4 Multivariate statistische Modelle

Bei multivariaten statistischen Analysen kommen logistische, Cox- oder Weibull-Regressionen zum Einsatz⁹⁰. Ihre Komponenten sind in Abbildung 1 dargestellt.

Model	Risk estimate
Multiple logistic regression	$\hat{p} = \frac{1}{1 + \exp(-\sum_{i=0}^p \beta_i X_i)}$
Cox proportional hazards regression	$\hat{p} = 1 - S_0(t)^{\exp(\sum_{i=1}^p \beta_i X_i - \sum_{i=1}^p \beta_i \bar{X}_i)}$
Weibull regression	$\hat{p} = 1 - \exp\left(-\exp\left(\frac{\ln(t) - \sum_{i=1}^p \beta_i X_i}{\sigma}\right)\right)$

Abbildung 1: Statistische Regressionsmodelle (nach Sullivan et al. 2004)

In alle Modelle fließen Angaben zum individuellen Wert des jeweiligen Risikofaktors (X) und zur Stärke des Effekts bei Wertänderung des Risikofaktors um eine Einheit (β) ein. Die Cox- und Weibull-Regressionen schließen außerdem Variablen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (t) ein. Die logistische Regression verwendet in der Formel keine Variable für den Zeitpunkt der Nachuntersuchung, setzt aber eine Prädefinition dieses Zeitpunkts durch eine festgelegte Nachuntersuchung in der Studie voraus. Die Cox-Regression verwendet außerdem Angaben zum durchschnittlichen Wert des jeweiligen Risikofaktors und zum Gesamtrisiko des zu untersuchenden Ereignisses in der Population, was an sich eine relativ einfache Anpassung des Modells für andere Populationen ermöglicht.

Die Variablenselektion im Rahmen von multivariaten Modellen dient einer weiteren Reduktion der Menge an Prognosevariablen, indem sie die Redundanz aufgrund multivariater Abhängigkeiten zwischen den Daten berücksichtigt. Dieser Schritt der Auswertung wird von gängigen statistischen Auswertungsprogrammen automatisch nach Wahl eines vorgegebenen Algorithmus (z. B. schrittweise Vorwärts- bzw. Rückwärtsselektion) geleistet.

In den meisten Datensätzen sind die Kandidatenvariablen nicht unabhängig voneinander, sondern es liegen zum Teil erhebliche Kolinearitäten vor (z. B. systolischer und diastolischer Blutdruckwert). In solchen Fällen ist das Ergebnis von Variablenselektionsverfahren in höchstem Maß zufallsabhängig, da beide Merkmale praktisch gleich gute Prädiktoren darstellen und die Auswahl einer der beiden von der spezifischen Datenkonstellation in der Stichprobe abhängt.

7.1.2.5 Gütekriterien klinischer Prognoseinstrumente

Es werden nach Holle⁵⁵ theoretische und empirische Gütekriterien eines Prognoseinstruments unterschieden.

Die theoretischen Gütekriterien klinischer Prognoseinstrumente sind: Eindeutigkeit (jedem Objekt wird höchstens ein Messwert zugeordnet), Vollständigkeit (jedem Objekt wird mindestens ein Messwert zugeordnet) und Relationserhaltung (bei der Zuordnung werden relevante Beziehungen zwischen den Objekten durch entsprechende numerische Relationen zwischen den Messwerten wiedergegeben).

Bei der Evaluation von klinischen Prognoseinstrumenten spielen vor allem die empirischen Gütekriterien eine Rolle, also jene Qualitätseigenschaften, die sich erst in der praktischen Anwendung erkennen und quantitativ beschreiben lassen. Hier kann zwischen Gütekriterien, die im engeren Sinn die Messqualität beschreiben, und Gütekriterien, die den Aufwand und den Nutzen bei der praktischen Anwendung des Prognoseinstruments betreffen, unterschieden werden.

Es werden zwei grundlegende Konzepte in Bezug auf Gütekriterien der Messmethoden genannt. Das erste Konzept befasst sich mit dem Aspekt, ob das Messergebnis das wiedergibt, was zu messen beabsichtigt wird. Das zweite betrifft die Frage, ob das Messergebnis reproduzierbar ist, wenn diese Messung unter praktisch gleichen Bedingungen wiederholt wird. Der erste Fall beinhaltet die Forderung, dass das zu messende Merkmal auch wirklich quantitativ korrekt erfasst wird, hier wird meistens von Richtigkeit oder Validität der Messmethode gesprochen. Im zweiten Fall, der durch Begriffe wie Reproduzierbarkeit (bzw. Reliabilität) beschrieben wird, bleibt hingegen unberücksichtigt, ob mit dem Test überhaupt das Richtige gemessen wird.

Bei den Aufwand- und Nutzegütekriterien eines klinischen Prognoseinstruments geht es um Aspekte im Zusammenhang mit dem erforderlichen Aufwand (z. B. personellen, zeitlichen und finanziellen) der praktischen Anwendung, aber auch um den Nutzen. Der tatsächliche Nutzen eines Prognoseinstru-

ments lässt sich am besten im Bereich der therapeutischen Entscheidungsunterstützung empirisch untersuchen und bewerten. Die Nutzenmessbarkeit ist am ehesten gegeben, wenn das Prognoseinstrument fest in eine Therapiestrategie eingebunden ist.

7.1.2.6 Kriterien der Validität eines Prognoseinstruments

Bei der Bewertung der Richtigkeit (bzw. der Validität) eines Prognoseinstruments werden folgende Kriterien eingesetzt⁵⁴:

- Diskrimination zwischen Gruppen mit unterschiedlichen Risiken

Eine gute Diskrimination bedeutet, dass die Ereignisraten bei Individuen mit hohem prognostiziertem Risiko hoch, mit niedrigem prognostiziertem Risiko niedrig sind. Diese kann unter Zuhilfenahme von Sensitivität, Spezifität sowie als sogenannte ROC (engl.: receiver operating characteristic) -Kurve angegeben werden. Die AUC (Fläche unter der Kurve, engl.: area under curve) der ROC-Kurve, genannt auch C-Statistik, von 0,5 bedeutet keine Diskrimination und entspricht der Personenzuordnung durch Zufall (dabei werden 50 % der Personen richtig zugeordnet). Eine AUC von 1,0 beschreibt hingegen eine vollständige Diskrimination (alle Personen werden richtig zugeordnet).

Ein plausibler Schwellenwert für eine gute bzw. schlechte Diskrimination der Prognoseinstrumente ist in der Literatur nicht definiert. Die Werte zwischen 0,9 und 1,0 können als exzellente, zwischen 0,8 und 0,9 als gute, zwischen 0,7 und 0,8 als ausreichende, zwischen 0,6 und 0,7 als schwache und zwischen 0,5 und 0,6 als sehr schwache Diskrimination beurteilt werden.

- Kalibrierung

Eine gute Kalibrierung bedeutet, dass das prognostizierte Gesamtrisiko bezogen auf das beobachtete (sogenannter P/O-Wert, P/O = engl.: predicted vs. observed) weder zu hoch noch zu niedrig ist, also eine gute Übereinstimmung von vorhergesagten und beobachteten Wahrscheinlichkeiten vorliegt. Die Kalibrierung kann z. B. als Plot (Prognose vs. Beobachtung) dargestellt werden. Prognosemodelle, die auf der Auswertung prognostischer Studien mit statistischen Standardmethoden beruhen, können in Abhängigkeit von einer zunehmenden Anzahl erhobener Variablen zu überhöhten Prognosen führen. Die Prognose sollte demnach auf möglichst wenigen Variablen beruhen.

Beim Einsatz der prognostischen Instrumente zur Identifikation von Personengruppen mit erhöhtem Risiko innerhalb einer Population ist die Diskrimination das entscheidende Gütekriterium. Die Kalibrierung des Modells ist dagegen die entscheidende Determinante, wenn ein Prognoseinstrument z. B. zur Qualitätskontrolle zwischen verschiedenen Institutionen eingesetzt werden soll.

7.1.2.7 Interne und externe Validität eines Prognoseinstruments

Es werden eine interne und eine externe Überprüfung der Richtigkeit (Validierung) eines Risikoprognoseinstruments unterschieden. Die interne Validierung eines solchen Prognoseinstruments besteht in der Überprüfung seiner Richtigkeit an der Population, an der dieses Instrument entwickelt wurde (Ableitungskohorte). Ziele der externen Validierung, genannt auch Verallgemeinerbarkeit (engl.: generalisability), sind dagegen die Analyse der Reproduzierbarkeit (engl.: reproducibility) und der Übertragbarkeit (engl.: transportability) eines Risikoprognoseinstruments außerhalb der Personengruppe, an der das jeweilige Prognoseinstrument entwickelt wurde⁵⁹ (z. B. Übertragbarkeit von auf Datenbasis der Framingham-Studie erstellten Scores auf die deutsche Bevölkerung).

Bei der Überprüfung der Reproduzierbarkeit werden Prognoseinstrumente durch Anwendung an Personen der gleichen Studie getestet, deren Daten allerdings nicht zur Berechnung des Prognoseinstruments einbezogen sind. Dafür wird in vielen Studien die ganze Studienpopulation nach dem Zufallsprinzip auf eine Ableitungs- und eine Validierungskohorte verteilt. Bei der Überprüfung der Übertragbarkeit werden Prognoseinstrumente an Personen einer anderen Population getestet, dabei werden meistens Daten aus Kohortenstudien bzw. Datenbanken verwendet. Das zu untersuchende Prognoseinstrument wird zur Berechnung des Risikos für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse eingesetzt und den in der Nachuntersuchung tatsächlich beobachteten Ereignissen gegenübergestellt.

Es werden fünf Komponenten der Übertragbarkeit von Prognoseinstrumenten genannt: geografische (auf andere Population), historische (auf andere Rekrutierungsjahre), methodologische (auf andere Messmethoden), personenspektrumsbezogene (auf Personen mit anderem Gesundheitszustand) und

zeitintervallbezogene (auf andere Nachbeobachtungszeiträume)⁵⁹. In den vorliegenden Studien zur externen Validierung werden meistens, mit Ausnahme von zeitintervallbezogenen Komponenten, sowohl geografische als auch historische, methodologische und personenspektrumsbezogene Komponenten der Übertragbarkeit überprüft.

Es wird empfohlen, die externe Bewertung der Diskriminationsfähigkeit eines Prognoseinstruments erst nach einer Rekalibrierung auf die zu prognostizierende Population durchzuführen. Es werden bei diesem Verfahren in den Gleichungen die Durchschnittswerte für Risikofaktoren sowie die durchschnittlichen Ereignisraten der Grundlagenpopulation durch entsprechende Parameter der zu prognostizierenden Population ersetzt²¹.

7.2 Fragestellung

Die Bewertung soll folgende Fragen beantworten:

- Welche Instrumente zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen sind vorhanden?
- Wie ist die Evidenz für eine Übertragbarkeit der vorhandenen Risikoprognoseinstrumente für kardiovaskuläre Erkrankungen auf Populationen, die nicht in der Prognosestudie beteiligt waren?
- Inwieweit sind die vorhandenen Methoden zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen vergleichbar?

7.2.1 Methodik

7.2.2 Informationsquellen und Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wird in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE (ME00), EMBASE (EM00), EMBASE Alert (EA08), SciSearch (IS00), Social SciSearch (IN00), BIOSIS (BA00), CAB Abstracts (CV72), CCMed (CC00), GMS (GA03), gms Meetings (GM03), MEDIKAT (MK77), ETHMED (ED93), INAHTA-Datenbank, DAHTA-Datenbank, NHS-CRD-DARE-Datenbank (CDAR94), NHS-EED-Datenbank (NHSEED), Deutsches Ärzteblatt (AR96), Kluwer-Verlagsdatenbank (KL97), Karger-Verlagsdatenbank (KR03), Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank (KP05), SOMED (SM78), Springer-Verlagsdatenbank (SP97), Springer-Verlagsdatenbank PrePrint (SPPP), Thieme-Verlagsdatenbank (TV01), Thieme-Verlagsdatenbank-PrePrint (TVPP), Cochrane Database – CENTRAL (CCTR93), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93) sowie Trials Register of the Cochrane Heart Group von der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) nach Abstimmung der Suchstrategie mit den Autoren im April 2008 durchgeführt. Die Recherchestrategie beschränkt sich auf die Jahre ab 2004 (Recherchedatum in der bei der Orientierungsrecherche identifizierten systematischen Übersicht) sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch. Die Literaturrecherche wird mit dem grips-open-Kommandomodus und nach den geltenden Anforderungen der DAHTA beim DIMDI vorgenommen.

Entsprechend den Anforderungen der DAHTA beim DIMDI wird die Literaturrecherche dokumentiert (Auswahl der Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und booleschen Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Alle Literaturangaben werden elektronisch gespeichert. Die von der DAHTA beim DIMDI durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer sind detailliert im Anhang aufgelistet.

Es wird außerdem eine Handsuche in den Referenzlisten der relevanten Artikel (darunter auch der identifizierten systematischen Übersichten) nach Publikationen über Prognoseinstrumente für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie nach Publikationen über die externe Validität verschiedener Prognoseinstrumente durchgeführt.

7.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Um die Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten, werden in die Bewertung nach Vorgaben der DAHTA beim DIMDI (Kapitel 3 des Handbuchs für die Erstellung von HTA-Berichten) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgt in drei Schritten. In der ersten Sichtung werden ausschließlich die Titel der Literaturstellen analysiert, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten die vollständigen Publikationen.

Bei den ersten beiden Sichtungen werden Literaturstellen zur medizinischen Bewertung nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn sicher zumindest eines der folgenden Merkmale in der Publikation festgestellt wird:

- a) Es handelt sich in einer Publikation nicht um eine Beschreibung bzw. Bewertung der Methoden zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen.
- b) Die Zielgruppe ist eine Population mit vorherigen kardiovaskulären Erkrankungen (z. B. Patienten nach Herzinfarkt).

Die zur Durchsicht im Volltext ausgewählten Literaturquellen werden bei der DAHTA beim DIMDI bestellt.

Bei der dritten Sichtung werden nur Publikationen über Prognoseinstrumente für kardiovaskuläre Erkrankungen von Patienten ohne jeweilige kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte (z. B. für KHK von Patienten ohne KHK, für Schlaganfall von Patienten ohne Schlaganfall) einbezogen sowie Publikationen mit Angaben zur externen Validierung bzw. Vergleich solcher Prognoseinstrumente untereinander. Prognoseinstrumente und Validierungsstudien, die auf bestimmte Risikogruppen von Patienten (z. B. Diabetiker, Hypertoniker) fokussiert sind, werden nicht berücksichtigt. Die minimale Patientenanzahl in den berücksichtigten Studien für den Einschluss in die Bewertung beträgt 1.000 Teilnehmer. Zusammenfassungen, die lediglich Zwischenergebnisse berichten, werden ausgeschlossen.

Als Merkmale für die Beschreibung eines Prognoseinstruments in einer Publikation dienen Formeln, Charts bzw. Punktescores, die auf Basis einer statistischen Auswertung von Daten einer prospektiven klinischen Kohortenstudie erstellt werden. Die Publikationen zur externen Validierung werden entsprechend den Angaben zu AUC der ROC-Kurven (bzw. C-Statistik) bzw. zu Anzahl vorhergesagter und beobachteter Ereignisse in einer prospektiven Studie identifiziert und sollen zum Einschluss in die Bewertung mindestens eine dieser Angaben enthalten.

Zwei unabhängige und mit den Methoden der evidenzbasierten Medizin vertraute Reviewer sind bei der Publikationsselektion beteiligt.

7.2.4 Datenauswertung und Informationssynthese

Als Informationsquellen werden sowohl systematische Übersichten als auch Primärpublikationen zu prognostischen Instrumenten und zur Validität von verschiedenen Prognoseinstrumenten einbezogen. Zunächst werden bei der Informationsauswertung die Grundlagenstudien zu den Prognoseinstrumenten und die Prognoseinstrumente selbst beschrieben, danach die Angaben zur externen Validität und zum Vergleich verschiedener Prognoseinstrumente. Im Fall der Notwendigkeit zusätzlicher Information, werden weitere Primärpublikationen zu den Grundlagenstudien, über Prognoseinstrumente und Studien mit Angaben zur externen Validität und zum Vergleich verschiedener Prognoseinstrumente je nach Möglichkeit beschafft und einbezogen. Die Informationssynthese erfolgt qualitativ.

7.3 Ergebnisse

Die Unterteilung in eine medizinische, ökonomische und ethisch-soziale Bewertung entfällt bei diesem methodischen Bericht.

7.3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche ergibt 734 Treffer. Es werden insgesamt 734 Titel und 184 Zusammenfassungen durchgesehen. 116 Publikationen werden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt und zum Einschluss in die Bewertung überprüft (Tabelle 1).

Bei der Literaturrecherche werden drei systematische Übersichten durch die Literaturrecherche identifiziert, acht Publikationen mit Beschreibungen prognostischer Instrumente und 13 Veröffentlichungen mit Angaben zur Validität der Prognoseinstrumente. Über die Handsuche in den Referenzlisten der

relevanten Artikel werden 30 weitere Publikationen mit Beschreibungen prognostischer Instrumente und 16 weitere Veröffentlichungen mit Angaben zur Validität der Prognoseinstrumente identifiziert.

Tabelle 1: Ergebnisse der Literaturrecherche

	N Treffer
Ergebnisse Literaturrecherche	734
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	734
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	184
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung)	116
In die Bewertung eingeschlossene Publikationen	
Systematische Übersichten	3
Artikel mit Beschreibung prognostischer Instrumente	8
Artikel mit Angaben zur externen Validität der Prognoseinstrumente	13
Zusätzlich in die Bewertung einbezogene Publikationen	
Artikel mit Beschreibung prognostischer Instrumente	30
Artikel mit Angaben zur externen Validität der Prognoseinstrumente	16

* Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen.

Es werden drei systematische Übersichten^{19, 31, 64} mit einer Literaturrecherche von jeweils August bzw. September 2004 und August 2005 identifiziert. Nur eine systematische Übersicht beschreibt die Grundlagenstudien und verschiedene Prognoseinstrumente, zwei weitere Studien konzentrieren sich auf die Kalibrierung von wenigen auf der Framingham-Studie basierten Prognoseinstrumenten (Tabelle 2). Die in diesen systematischen Übersichten eingeschlossenen Studien werden beschafft, nach Einschlusskriterien des vorliegenden HTA-Berichts selektiert und, falls eingeschlossen, einzeln wie die neu identifizierten Studien ausgewertet.

Tabelle 2: Identifizierte systematische Übersichten

Publikation	Datum der Recherche	
Lenz und Mühlhauser 2004 ⁶⁴	August 2004	- Grundlagenstudien für Prognoseinstrumente, n = 5 - Prognoseinstrumente, n = 12 - Studien zu externer Validierung der Prognoseinstrumente*, n = 6 - Vergleichsstudien verschiedener Prognoseinstrumente, n = 6
Brindle et al. 2006 ¹⁷	September 2004	- Studien zu externer Validierung der Prognoseinstrumente*, n = 17 (27 Populationsgruppen, 71.727 Teilnehmer) - RCT zur Wirksamkeit der Prognoseinstrumente, n = 4
Eichler et al. 2007 ³¹	August 2005	- Studien zu externer Validierung der Prognoseinstrumente*, n = 17 (25 Kohorten, 128.000 Teilnehmer)

* Nur Kalibrierung betrachtet.

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

7.3.2 Beschreibung der Prognoseinstrumente

Insgesamt werden mehrere Prognoseinstrumente identifiziert, die auf Auswertungen von verschiedenen Grundlagenstudien basieren. Die identifizierten Prognoseinstrumente sind in Tabelle 3 bis Tabelle 14 abgebildet (außer Tabelle 8). Die den Prognoseinstrumenten zugrunde liegenden epidemiologischen Studien (Grundlagenstudien) werden in Tabelle 15 dargestellt. Die komplette Darstellung der identifizierten Prognoseinstrumente und der Ereignisraten in den Kohorten der Grundlagenstudien findet sich im Anhang.

7.3.2.1 Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte von Anderson et al. 1991

In der überwiegenden Zahl an Prognoseinstrumenten werden die Gleichungen von Anderson et al. 1991¹⁰ verwendet, die sich auf die Auswertung von Daten der ersten und der zweiten Generation der Framingham-Kohorte (Einwohner der Stadt Framingham, USA) stützen. Für die Berechnung der Regressionskoeffizienten werden ausschließlich die Daten der 5.573 Teilnehmer im Alter von 30 bis

74 Jahren und ohne KVK (definiert als Myokardinfarkt, Schlaganfall, einschließlich transitorischer ischämischer Attacke, Angina Pectoris, Herzinsuffizienz, pAVK) und ohne Krebs in der Vorgeschichte einbezogen. Es werden Gleichungen für das Risiko eines Myokardinfarkts, einer KHK (Tod durch KHK, Myokardinfarkt bzw. Angina Pectoris), eines Todes durch eine KHK, eines Schlaganfalls (einschließlich einer transitorischen ischämischen Attacke), einer KVK (definiert als Myokardinfarkt, Angina Pectoris, Schlaganfall, Herzinsuffizienz bzw. pAVK) sowie eines Todes durch KVK abgeleitet. Die Risikogleichung für eine KHK wird übrigens bereits in einer etwas früheren Arbeit von Anderson et al. 1991¹¹ publiziert, in der auch ein Punktescore für die Berechnung des 5- bzw. 10-Jahres-Risikos einer KHK abgebildet wird. Als prognostische Parameter werden in diesen Gleichungen und Scores Geschlecht, Alter, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin (HDL = Lipoprotein hoher Dichte), systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck (nicht im Score), Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen und (durch EKG bestätigte) linksventrikuläre Hypertrophie verwendet.

Tabelle 3: Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte von Anderson et al. 1991

Prognose-instrument	Berechnungsbasis	Prognose	Prognostische Parameter
Gleichungen nach Anderson et al. 1991 ¹⁰	5.573 Teilnehmer der Framingham-Kohorte, RJ: 1968-1975, Alter: 30-74 Jahre. Personen mit KVK (MI, SA, TIA, AP, HI, pAVK) bzw. Krebs ausgeschlossen. FU = 12 Jahre	Risikogleichungen (Weibull) für - MI - KHK (Tod, MI, AP) - Tod durch KHK - SA (oder TIA) - KVK (SA, KHK, pAVK, HI) - Tod durch KVK	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin (Einheit) - Systolischer Blutdruck (mmHg) bzw. diastolischer Blutdruck (mmHg) - Diabetes mellitus (ja, nein) - EKG-linksventrikuläre Hypertrophie (ja, nein)
Gleichung und Score nach Anderson et al. 1991 ¹¹	Wie in Anderson et al. 1991 ¹⁰	Risikogleichung für KHK (wie in Anderson et al. 1991 ¹⁰) Risikoscore für KHK in ≤ 5 bzw. ≤ 10 Jahren, je nach Punktzahl gestaffelt von < 1 % bis 42 %	Für Risikoscore: - Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre, von 30 bis 74, 22 Kat.) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Gesamtcholesterin (mg/dl, 10 Kat.) - HDL-Cholesterin (mg/dl, 15 Kat.) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 9 Kat.) - Diabetes mellitus (ja, nein) - EKG-linksventrikuläre Hypertrophie (ja, nein)

AP = Angina Pectoris. EKG = Elektrokardiogramm. FU = Follow-up. HDL = Lipoprotein hoher Dichte (engl.: high density lipoprotein). HI = Herzinsuffizienz. Kat. = Kategorie. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. MI = Myokardinfarkt. pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit. RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall. TIA = Transitorische ischämische Attacke.

7.3.2.2 Weitere Gleichungen und Scores aus der Framingham-Kohorte

Auf die Auswertung von Daten der Framingham-Kohorte stützen sich ebenfalls die Gleichungen für das Risiko eines Schlaganfalls von Wolf et al. 1991¹⁰² und von D'Agostino et al. 1994 (Modernisierung des Prognoseinstruments von Wolf et al. 1991)²⁹. Für die Berechnung der Regressionskoeffizienten werden dabei ausschließlich die Daten der 5.734 Studienteilnehmer im Alter von 55 bis 84 Jahren ohne Schlaganfall (einschließlich transitorischer ischämischer Attacke) in der Vorgeschichte einbezogen. Auf Grundlage dieser Gleichungen werden die entsprechenden Punktescores für die Berechnung des 10-Jahres-Risikos eines Schlaganfalls erstellt. Als prognostische Parameter werden in diesen Scores neben Geschlecht, Alter, systolischem Blutdruck, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen und linksventrikulärer Hypertrophie auch antihypertensive Therapie (ja bzw. nein)¹⁰² bzw. systolischer Blutdruck unter antihypertensiver Therapie²⁹, atrielle Fibrillation und Diagnose einer KVK in der Vorgeschichte verwendet.

Als eine weitere Auswertung der Framingham-Kohorte ist eine Gleichung und ein Punktescore für das 4-Jahres-Risiko einer Claudicatio intermittens (Schaufensterkrankheit) für die Personen von 45 bis 84 Jahren von Murabito et al. 1997⁷⁵ zu nennen. Diese Prognoseinstrumente werden die auf der Basis von 26.316 Personenuntersuchungen der Teilnehmer ohne vorherige Schaufensterkrankheit erstellt. Als prognostische Parameter werden dabei Geschlecht, Alter, Gesamtcholesterin, Blutdruck, Zigarettenrauchen, Diagnose eines Diabetes mellitus und Diagnose einer KHK in der Vorgeschichte eingesetzt.

Tabelle 4: Weitere Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte

Prognose-instrument	Berechnungsbasis	Prognose	Prognostische Parameter
Gleichung und Score nach Wolf et al. 1991 ¹⁰²	5.734 Teilnehmer der Framingham-Kohorte, RJ unklar, Alter: 55-84 Jahre. Teilnehmer mit SA ausgeschlossen. FU = 10 Jahre	Risikogleichung (Cox) für SA Risikoscore für SA in ≤ 10 Jahren	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre, von 54 bis 86, 11 Kat.) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 11 Kat.) - Antihypertensive Therapie (ja, nein) - Diabetes mellitus (ja, nein) - Atrielle Fibrillation (ja, nein) - KVK in der Vorgeschichte (ja, nein) - EKG-linksventrikuläre Hypertrophie (ja, nein)
Gleichung und Score nach D'Agostino et al. 1994 ²⁹ (Modernisierung des Scores von Wolf et al. 1991)	Wie in Wolf et al. 1991 ¹⁰²	Risikogleichung (Cox) für SA Risikoscore für SA in ≤ 10 Jahren	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre, von 54 bis 85, 11 Kat.) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Nicht-behandelter bzw. mit Antihypertensiva behandelter systolischer Blutdruck (mmHg, 11 Kat.) - Diabetes mellitus (ja, nein) - Atrielle Fibrillation (ja, nein) - KVK in der Vorgeschichte (ja, nein), - EKG-linksventrikuläre Hypertrophie (ja, nein)
Gleichung und Score nach Murabito et al. 1997 ⁷⁵	25.935 Personenuntersuchungen aus Framingham-Kohorte RJ: 1948 (n = 5.219), Alter: 28-62 Jahre. FU = 38 Jahre. (Teilnehmer mit CI ausgeschlossen).	Risikogleichung (logistische) für CI in ≤ 4 Jahren Risikoscore für CI in ≤ 4 Jahren	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre, von 45 bis 84, 8 Kat.) - Zigarettenrauchen (N/Tag, 5 Kat.) - Gesamtcholesterin (5 Kat.) - Blutdruck (mmHg, 4 Kat.) - Diabetes mellitus (ja, nein) - KHK in der Vorgeschichte (ja, nein).

EKG = Elektrokardiogramm. FU = Follow-up. CI = Claudicatio intermittens. Kat. = Kategorie. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall.

7.3.2.3 Ableitungen aus Prognoseinstrumenten der Framingham-Kohorte

Als erste Ableitungen aus Gleichungen der Framingham-Kohorte können die 1993 publizierten Risikotabellen von Jackson et al.⁵⁷ für Neuseeland genannt werden. Neben Geschlecht und Altersgruppe werden zur Abschätzung des 10-Jahres-Risikos eines kardiovaskulären Ereignisses Angaben zum arteriellen Blutdruck und zur Anzahl weiterer Risikofaktoren (Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus, Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin über 6,0, Body-Mass-Index über 30 kg/m², KVK in der Familienanamnese) benötigt.

Weitere Ableitungen aus den Risikogleichungen von Anderson et al. 1991^{10, 11} sind die I. und II. Joint European Societies's Task Force Charts^{77, 103} sowie die Joint British Societies' Charts² zum 10-Jahres-Risiko einer KHK, die Updated New Zealands Charts⁵⁶ und die II. Joint British Societies' Charts⁶ jeweils zum 5- bzw. 10-Jahres-Risiko einer KVK. In diesen Charts wird je nach Geschlecht, Altersgruppe, Diabetes mellitus und Rauchen auf eine entsprechende Tabelle verwiesen, in der sich das Risiko durch Gesamtcholesterin^{77, 103} bzw. Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Ratio^{2, 56, 6} und systolischen Blutdruck^{77, 103, 2, 6} bzw. Blutdruckgruppe (z. B. 140/80)⁵⁶ quantifizieren lässt. Das National Collaborating Centre for Primary Care (NCCPC) empfiehlt 2008⁹¹ eine Modifikation der Gleichungen von Anderson et al. 1991^{10, 11}. Dabei wird das 10-Jahres-Risiko einer KVK aus den Risiken für KHK und für Schlaganfall subsumiert sowie die Verwendung eines Zusatzkoeffizienten von 1,4 für südasiatische Männer und von 1,5 bei einer KHK in der Familienanamnese empfohlen.

Eine grafische Ableitung des Punktescores von Anderson et al. 1991¹¹ stellt das Risikonogramm von McCormack et al. 1997⁶⁷ dar. In der Publikation wird aber das Risiko für ein koronares Ereignis (definiert als KHK-Tod, Myokardinfarkt, Angina Pectoris) inkorrekt als Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis genannt. In der Arbeit von McCormack et al. 1997⁶⁷ wird ebenfalls im Risikonogramm der Punktescore von D'Agostino et al. 1994²⁹ für das Risiko eines Schlaganfalls abgeleitet.

Tabelle 5: Ableitungen aus Prognoseinstrumenten der Framingham-Kohorte

Prognose-instrument	Berechnungsbasis	Prognose	Prognostische Parameter
New Zealand Charts (1993) ⁵⁷	Risikogleichungen von Anderson et al. 1991 ¹¹	Risiko für KVK in ≤ 10 Jahren, 4 Kat.: < 10 %, 10-20 %, 20-40 %, > 40 %	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (40, 50, 60, 70 Jahre, 4 Kat.) - Arterieller Blutdruck (mmHg, 3 Kat.), - Anzahl von weiteren Risikofaktoren (Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus, Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin > 6, BMI > 30 kg/m ² , KVK in der Familienanamnese; 5 Kat.)
Joint European Societies' Task Force Chart (1994) ⁷⁷	Risikogleichungen von Anderson et al. 1991 ¹¹	Risiko für KHK in ≤ 10 Jahren, 5 Kat.: < 5 %, 5-10 %, 10-20 %, 20-40 %, ≥ 40 %	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (30, 40, 50, 60, 70 Jahre, 5 Kat.) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 4 Kat.) - Gesamtcholesterin (nmol/l, mg/dl, 4 Kat.)
Risikonogramm von McCormack et al. 1997 ⁶⁷	Risikogleichungen von Anderson et al. 1991 ¹¹ und von D'Agostino et al. 1994 ²⁹	Risiko für kardiovaskuläres Ereignis (Tod, MI, AP, d. h. KHK) in ≤ 5 bzw. ≤ 10 Jahren (%) Risiko für ZVE (SA, TIA) in ≤ 5 bzw. ≤ 10 Jahren (%)	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Gesamtcholesterin (nmol/l, 10 Kat.) - HDL-Cholesterin (nmol/l, 15 Kat.) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 9 Kat.) - Diabetes mellitus (ja, nein) - EKG-linksventrikuläre Hypertrophie (ja, nein)
Joint British Societies' Charts (1998) ²	Risikogleichungen von Anderson et al. 1991 ¹¹	Risiko für KHK in ≤ 10 Jahren, 5 Kat.: < 15 %, 15-20 %, 20-25 %, 25-30 %, > 30 %	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Diabetes mellitus (ja, nein) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Alter (40, 50, 60, 70 Jahre, 4 Kat.) - Systolischer Blutdruck (mmHg) - Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin
II. Joint European Societies' Task Force Chart (1998) ¹⁰³	Risikogleichungen von Anderson et al. 1991 ¹⁰	Risiko für KHK in ≤ 10 Jahren, 5 Kat.: < 5 %, 5-10 %, 10-20 %, 20-40 %, ≥ 40 %	- Diabetes mellitus (ja, nein) - Geschlecht (Männer, Frauen) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Alter (30, 40, 50, 60, 70 Jahre, 5 Kat.) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 4 Kat.) - Gesamtcholesterin (mmol/l, 4 Kat.)
Updated New Zealand Charts (2000) ⁵⁶	Risikogleichungen von Anderson et al. 1991 ¹⁰	Risiko für KVK (MI, AP, SA, TIA, HI, pAVK) in ≤ 5 Jahren, 8 Kat.: < 2,5 %, 2,5-5 %, 5-10 %, 10-15 %, 15-20 %, 20-25 %, 25-30 %, ≥ 30 %	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (40, 50, 60, 70 Jahre, 4 Kat.) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Blutdruck (mmHg, 4 Kat.) - Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin (5 Kat.) - Diabetes mellitus (ja, nein)
II. Joint British Societies' Charts (2005) ⁶	Risikogleichungen von Anderson et al. 1991 ¹⁰	Risiko für KVK (MI, AP, SA, TIA) bei Personen ohne Diabetes mellitus in ≤ 10 Jahren, 3 Kat.: < 10 %, 10-20 %, > 20 %	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (< 50, 50-59, ≥ 60 Jahre, 3 Kat.) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg) - Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin
National Collaborating Centre for Primary Care (2008) ⁹¹	Risikogleichungen von Anderson et al. 1991 ¹⁰	Risiko für KHK (MI, AP), Risiko für SA (+ TIA), Wie in Anderson et al. 1991 ¹⁰ , adjustiert Risiko für KVK = Risiko für KHK + Risiko für SA	Wie in Anderson et al. 1991 ¹⁰ , Adjustierungen: - Koeffizient für südasiatische Männer = 1,4, - Koeffizient bei KHK in der Familienanamnese = 1,5

AP = Angina Pectoris. BMI = Body-Mass-Index. EKG = Elektrokardiogramm. HDL = Lipoprotein hoher Dichte (engl.: high density lipoprotein). HI = Herzinsuffizienz. Kat. = Kategorie. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. MI = Myokardinfarkt. pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit. SA = Schlaganfall. TIA = Transitorische ischämische Attacke. ZVE = Zerebrovaskuläres Ereignis.

7.3.2.4 Neue Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte

Vier weitere auf der Framingham-Kohorte basierende Prognoseinstrumente (davon drei mit Punktescores) stützen sich auf ihre eigenen Berechnungen der Risikokoeffizienten der aktuelleren Daten von 5.345 (Wilson et al. 1998)¹⁰⁰, 2.521 (D'Agostino et al. 2001)²⁶ und 8.491 (D'Agostino et al. 2008)²⁸ Teilnehmern dieser Studie bzw. 10.156 Personenuntersuchungen (D'Agostino et al. 2000)²⁷. Für die Berechnung der Regressionskoeffizienten werden ausschließlich die Daten der Teilnehmer im Alter von 30 bis 74 Jahren^{100, 26, 28} bzw. von 35 bis 74²⁷ Jahren und ohne KHK¹⁰⁰ (nicht definiert) bzw. KVK^{27, 26, 28} (Myokardinfarkt, Schlaganfall einschließlich transitorischer ischämischer Attacke, Angina Pectoris, Herzinsuffizienz, pAVK) und ohne Krebs in der Vorgeschichte einbezogen. Es werden die Gleichungen für das Risiko einer KHK (definiert als Myokardinfarkt bzw. Angina Pectoris) innerhalb von zehn¹⁰⁰ bzw. zwei²⁷ Jahren oder eine Gleichung für das Risiko einer KVK (definiert als KHK-Tod, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, Schlaganfall, Herzinsuffizienz bzw. pAVK) innerhalb von zehn Jahren²⁸ bzw. für das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses (koronarer Tod bzw. Myokardinfarkt)²⁶ abgeleitet.

In allen genannten Prognoseinstrumenten werden als prognostische Parameter Geschlecht, Alter, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin verwendet. In dem Score von Wilson et al. 1998¹⁰⁰ werden zusätzlich die Variablen Blutdruck (z. B. 120-129/80-84) und LDL-Cholesterin (LDL = Lipoprotein geringer Dichte) Wahloption anstatt Gesamtcholesterin) benutzt. In dem Score von D'Agostino et al. 2000²⁷ werden außerdem die Angaben zu behandeltem bzw. nicht-behandeltem systolischem Blutdruck, Triglyzeriden und Menopause (bei Frauen) sowie zum Alkoholkonsum (≤ 5 oz/wk, ≥ 6 oz/wk) einbezogen. In die Gleichung von D'Agostino et al. 2001²⁶ gehen hingegen zusätzlich nur die Angaben zum systolischen Blutdruck, in dem Score von D'Agostino et al. 2008²⁸ zum behandelten bzw. nicht-behandelten systolischen Blutdruck ein. D'Agostino et al. 2008²⁸ erstellt auch einen simplifizierten Score, in dem die Angaben zum Gesamtcholesterin und zum HDL-Cholesterin durch Angaben zu dem Body-Mass-Index ersetzt werden.

Auf Basis der Gleichungen von Wilson et al. 1998¹⁰⁰ wird der ATP-III-Score^{3, 4} erstellt. Im Gegensatz zu Wilson et al. 1998¹⁰⁰ werden hier als Endparameter nur schwere koronare Ereignisse (KHK-Tod und Myokardinfarkt) betrachtet. Die prognostischen Variablen bleiben mit Ausnahme von LDL-Cholesterin (Wahloption bei Wilson et al. 1998¹⁰⁰) dieselben.

Tabelle 6: Neue Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte

Prognose-instrument	Berechnungsbasis	Prognose	Prognostische Parameter
Gleichung und Score nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰	5.345 Teilnehmer der Framingham-Kohorte, RJ: 1971-1974, Alter: 30-74 Jahre. Teilnehmer mit KHK ausgeschlossen. FU = 12 Jahre.	Risikogleichung (Cox) für KHK (Tod, MI, AP), AUC = 0,74/0,77 bzw. AUC = 0,74/0,77 (M/F) Risiko für KHK in ≤ 10 Jahren, je nach Punktzahl gestaffelt von 1 % bis ≥ 56 % AUC = 0,73/0,76 bzw. AUC = 0,73/0,77 (M/F)	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre, von 30 bis 74, 9 Kat.) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Gesamtcholesterin (mg/dl, 5 Kat.) bzw. LDL-Cholesterin (mg/dl, 5 Kat.) - HDL-Cholesterin (mg/dl, 5 Kat.) - Blutdruck (mmHg, 5 Kat.) - Diabetes mellitus (ja, nein)
Adult Treatment Panel III Score (2001) ^{3, 4}	Risikogleichungen nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰	Risiko für KE (Tod, MI) in ≤ 10 Jahren, je nach Punktzahl gestaffelt von 1 % bis ≥ 30 %	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre, von 20 bis 70, 10 Kat.) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Gesamtcholesterin (mg/dl, 5 Kat.) - HDL-Cholesterin (mg/dl, 4 Kat.) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 5 Kat.) - Diabetes mellitus (ja, nein)

Fortsetzung Tabelle 6: Neue Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte

Prognose-instrument	Berechnungsbasis	Prognose	Prognostische Parameter
Gleichung und Score nach D'Agostino et al. 2000 ²⁷	10.156 Personen-untersuchungen aus Framingham-Kohorte, RJ: 1970er, Alter: 35-74 Jahre. Personen mit KVK (MI, AP, SA, TIA, HI, CI) ausgeschlossen. FU = ? bis 1987	Risikogleichung (Weibull) für KHK (MI, AP) in ≤ 4 Jahren. Risiko für KHK in ≤ 2 Jahren, je nach Punktzahl gestaffelt von 0 % bis 43 %	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre, von 35 bis 74, 8 Kat., bei Frauen in Menopause 2 bzw. 3 Kat.) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Gesamtcholesterin (mg/dl, 15 Kat.) - HDL-Cholesterin (mg/dl, 9 Kat.) - Behandelte bzw. nicht-behandelte systolische Blutdruck (mmHg, bei Männern 7 bzw. 8 Kat., bei Frauen 11 bzw. 10 Kat.) - Diabetes mellitus (ja, nein) - Menopause (ja, nein; bei Frauen) - Alkoholkonsum (0-4, ≥ 6 ; bei Frauen) ggf. Triglyzeride (mg/dl, 5 Kat., bei Frauen)
Gleichung nach D'Agostino et al. 2001 ²⁶	5.251 Teilnehmer der Framingham-Kohorte, RJ: 1971-1974, Alter: 30-74 Jahre. Personen mit KVK (?) ausgeschlossen. FU = 12 Jahre	Risikogleichung (Cox) für KE (Tod, MI) AUC = 0,79/0,83 (M/F)	- Geschlecht (Männer, Frauen), - Alter (Jahre) - Rauchen (ja, nein) - Gesamtcholesterin (mg/dl, 5 Kat.), - HDL-Cholesterin (mg/dl, 5 Kat.) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 5 Kat.) - Diabetes mellitus (ja, nein)
Gleichung und Scores nach D'Agostino et al. 2008 ²⁸	8.491 Teilnehmer der Framingham-Kohorte, RJ: 1968-1984, Alter: 30-74 Jahre. Teilnehmer mit KVK (MI, AP, SA, TIA, HI, CI) ausgeschlossen. FU = 12 Jahre (max.)	Risikogleichungen (Cox) für KVK (KHK, SA, HI, CI) AUC (M/F): KVK 0,763/0,793, Risiko für KVK in ≤ 10 Jahren, je nach Punktzahl gestaffelt von < 1 % bis > 30 %. Risikogleichungen (Cox) für KHK (Tod, MI, AP), SA (+ TIA), HI, CI (nicht präsentiert) AUC (M/F) für: KHK 0,735/0,789, SA 0,835/0,774, HI 0,845/0,851, CI 0,820/0,848.	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (von 30 Jahren, 10 Kat.) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Gesamtcholesterin (mg/dl, 5 Kat.) - HDL-Cholesterin (mg/dl, 5 Kat.) - Behandelte bzw. nicht-behandelte systolische Blutdruck (mmHg, 6 Kat.) - Diabetes mellitus (ja, nein) Simplifizierter Score (ohne Laborparameter): - Body-Mass-Index (kg/m ² , 3 Kat.) anstatt Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin

AP = Angina Pectoris. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). FU = Follow-up. HDL = Lipoprotein hoher Dichte (engl.: high density lipoprotein). HI = Herzinsuffizienz. CI = Claudicatio intermittens. Kat. = Kategorie. KE = Koronares Ereignis. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. LDL = Lipoprotein geringer Dichte (engl.: low density lipoprotein). MI = Myokardinfarkt. M/F = Männer/Frauen. RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall. TIA = Transitorische ischämische Attacke. ? = Unklar.

7.3.2.5 Prognoseinstrumente aus paneuropäischen Studien

Das erste identifizierte Prognoseinstrument aus Daten mehrerer europäischer Länder, die Seven Countries Study, stammt von 2000. Die Gleichungen für das Risiko eines koronaren Ereignisses (KHK-Tod, Myokardinfarkt), eines Todes durch koronare Ereignisse sowie einer KHK (KHK-Tod, Myokardinfarkt, Angina Pectoris) werden für alle Länder zusammen sowie getrennt für nord- und südeuropäische Länder auf Grundlage der Daten von 8.110 Männern im Alter von 40 bis 59 Jahren ohne KHK in der Vorgeschichte aus 13 Kohortenstudien der sechs europäischen Länder (Finnland, Niederlande, Italien, Griechenland, Kroatien und Serbien) berechnet. Zur Risikoschätzung werden die prognostischen Variablen Alter, Rauchen, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin sowie die Region (Nord- bzw. Südeuropa) in der Gleichung verwendet. Neben den entsprechenden Koeffizienten für die Risikogleichungen werden in der Publikation noch zwei Risikotabellen für das Risiko koronarer Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt) vorgestellt (Risiko pro 1.000 Männer bzw. Risikokategorie).

Zur Berechnung der Risikogleichungen im SCORE-Projekt²⁴ sind die Daten von insgesamt 205.178 Teilnehmern der zwölf europäischen Kohortenstudien einbezogen (Tabelle 8), dabei sind die Daten von Teilnehmern mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte nicht berücksichtigt. Teilnehmende Länder an diesem Projekt sind Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Norwegen, Großbritannien, Russische Föderation, Schweden und Spanien. Es werden eine Gleichung für das Todesrisiko durch kardiovaskuläre Ereignisse und ein Score für das 10-Jahres-Risiko eines Todes durch kardiovaskuläre Ereignisse (Diagnosen nach ICD-9: 401-414, 426-443, 798,1-798,2 außer 426.7, 429.0, 230.0, 432.1, 437.3, 437.4, 437.5) erstellt. Dabei werden in der Publikation getrennte Charts für Länder mit hohem bzw. niedrigem Risiko für KVK-Mortalität präsentiert, jeweils mit Verwendung des Gesamtcholesterinwerts bzw. des Verhältnisses vom Gesamtcholesterin zum HDL-Cholesterin. Neben den bereits genannten Variablen (Durchschnittsrisiko für KVK in der Population, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin) werden auch für die Risikoberechnung die prognostischen Variablen Geschlecht, Rauchen, Alter und systolischer Blutdruck verwendet. Mittlerweile existieren im Internetportal der European Society of Cardiology neben Risikorechnern für Länder mit hohem bzw. niedrigem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität auch länderspezifische Berechnungsinstrumente für Deutschland, Griechenland, Polen, Schweden, Spanien und Zypern sowie Übersetzungen für Bosnien, Serbien, Kroatien und für die Russische Föderation.

Auch im Rahmen der DECODE-Studie¹⁴ wird die Gleichung für das Todesrisiko durch kardiovaskuläre Ereignisse (ICD-9: 401-448 bzw. ICD-10: I10-I79) abgeleitet, in diesem Punktescore nicht nur innerhalb von zehn Jahren sondern auch innerhalb von fünf Jahren. Die Berechnung stützt sich auf 25.413 Teilnehmer der 14 europäischen Kohortenstudien aus acht europäischen Ländern: Dänemark, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Niederlande, Polen und Schweden (Ausschlusskriterien bei der Patientenauswahl werden nicht definiert). Bei der Berechnung des Risikos werden folgende prognostische Variablen eingesetzt: Geschlecht, Alter, Rauchen, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin sowie ausführliche Angaben zu Glukosestoffwechsel: Glukose nüchtern (drei Kategorien oder bekannter Diabetes mellitus) bzw. Glukose nüchtern und zwei Stunden nach dem Essen (beide im Normbereich, ein Wert erhöht, festgestellter Diabetes mellitus, bekannter Diabetes mellitus). In die Risikogleichung fließt auch ein zusätzlicher Koeffizient entsprechend dem berücksichtigten Land (Finnland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Niederlande, Polen, Schweden) mit ein.

Tabelle 7: Prognoseinstrumente aus paneuropäischen Studien

Prognose-instrument	Berechnungsbasis	Prognose	Prognostische Parameter
Seven Countries Study (2000) ⁷¹ Gleichungen und Charts	8.110 Männer der 13 europäischen Kohortenstudien, RJ: 1958-1964, Alter: 40-59 Jahre, Teilnehmer mit KHK, ausgeschlossen. FU = 10 Jahre.	Risikogleichungen (logistische) für: - KHK-Tod - KE (Tod, MI) - KHK (Tod, MI, AP) Risiko für KE in ≤ 10 Jahren, Anzahl pro 1.000 bzw. in 5 Kat.: < 5 %, 5-10 %, 10-20 %, 20-40 %, > 40 %	- Land (Nord-, Südeuropa), - Alter (3 Kat.: 40, 50, 60 Jahre) - Rauchen (ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 4 Kat.) - Gesamtcholesterin (mmol/l, 5 Kat.)
SCORE-Gleichung und -Chart (2003) ²⁴	205.178 Teilnehmer der 12 europäischen Kohortenstudien, RJ: 1967-1991, Alter: 19-80 Jahre. Teilnehmer mit MI in der Vorgeschichte ausgeschlossen. FU = ca.13. Jahre (2,7 Mio. Personenjahre).	Risikogleichung (Weibull) für KVK-Tod (ICD-9: 401-414, 426-443, 798, 1-798,2. Mit Ausnahmen), Risiko für KVK-Tod in ≤ 10 Jahren, 7 Kat.: < 1 %, 1 %, 2 %, 3-4 %, 5-9 %, 10-14 %, ≥15 % AUC = 0,81 bzw. 0,80 (für Hochrisikoländer) AUC = 0,84 bzw. 0,82 (für Deutschland)	- Risiko für KVK in der Population eines Landes (hoch, niedrig) - Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (5 Kat.: 40, 50, 55, 60, 65 Jahre) - Rauchen (ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 4 Kat.) - Gesamtcholesterin (mmol/l, 5 Kat.) bzw. - Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin (5 Kat.)

Fortsetzung Tabelle 7: Prognoseinstrumente aus paneuropäischen Studien

Prognoseinstrument	Berechnungsbasis	Prognose	Prognostische Parameter
DECODE-Score (2004) ¹⁴	25.413 Teilnehmer der 14 europäischen Kohortenstudien, RJ: unklar, Ausschlusskriterien nicht definiert. Alter: 30-74 Jahre, FU = 4,8 bis 10 Jahre (max).	Risikogleichung (Cox) mit Punktescore für KVK-Tod (ICD-9: 401-448 bzw ICD-10: I10-I79) in \leq 5 bzw. 10 Jahren	- Land (7 Kat., Koeffizient im Score) - Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre, von 30 bis 74, 4 Kat.) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 4 Kat.) - Zigarettenrauchen (3 Kat.) - Gesamtcholesterin (nmol/l, 4 Kat.) - Blutzucker nüchtern (nmol/l oder bekannter DM, 4 Kat.) bzw. Blutzucker nüchtern und 2 Stunden nach dem Essen (beide Werte im Normbereich, zumindest ein Wert gestiegen, festgestellter DM, bekannter DM, 4 Kat.)

AP = Angina Pectoris. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). DECODE = Name des Risikoprognoseinstruments. DM = Diabetes mellitus. FU = Follow-up. ICD = Internationale Klassifikation der Krankheiten. Kat. = Kategorie. KE = Koronares Ereignis. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. MI = Myokardinfarkt. RJ = Rekrutierungsjahre. SCORE = Name des Risikoprognoseinstruments. ? = Unklar.

Tabelle 8: Kohortenzusammensetzung in den paneuropäischen Grundlagenstudien

Land	NK	RJ	Population	Alter	Anzahl	%Teilnahme
SCORE ²⁴				19-80	205.178	
Finnland	4	1972-1977 1982-1987	ZS sZS/P	24-64	37.296	80 %
Russische Föderation		1975-1977	ZS/M	37-62	3.325	70 %
Norwegen	3	1974-1978	KP	35-49	48.425	88 %
Großbritannien		1978-1980	CP/KP/M	38-61	7.292	78 %
Großbritannien (Schottland)		1984-1987	CP/KP	25-56	12.285	64 %
Dänemark	7	1977-1991	ZS/GK/P	29-80	9.945	74 %
Schweden		1970-1973	ZS/M	47-56	7.435	75 %
Belgien		1980-1984	sZS	25-75	10.641	36 %
Deutschland		1984-1985	sZS	25-65	3.968	79 %
Italien	52	K. A.	P	19-80	53.439	K. A.
Frankreich		1967-1972	BK/M	43-53	7.337	80 %
Spanien	3	1974-1977 1980-1982 1986-1988	BK/M BK/M ZS	25-68	4.701	77 % 83 % 75 %
DECODE ¹⁴						
Europa	14	K. A.	KP oder BK	30-74	25.413	95-100 %
Mailand, Italien		K. A.	? (KP/BK)	30-74	1.648	K. A.
Ost- und Westfinnland		K. A.	? (KP/BK), M	60-74	193	K. A.
FINRISK, Finnland		K. A.	? (KP/BK)	30-69	4.619	K. A.
Helsinki, Finnland		K. A.	? (KP/BK), M	30-69	1.136	K. A.
Vantaa, Finnland		K. A.	? (KP/BK)	60-69	606	K. A.
Paris, Frankreich		K. A.	? (KP/BK), M	30-59	7.036	K. A.
Hoorn, Niederlande		K. A.	? (KP/BK)	30-74	2.376	K. A.
Zutphen, Niederlande		K. A.	? (KP/BK), M	60-74	239	K. A.
Glostrup, Dänemark		K. A.	? (KP/BK)	30-74	2.087	K. A.
Newcastle, Großbritannien		K. A.	? (KP/BK)	30-74	765	K. A.
Polen		K. A.	? (KP/BK)	30-74	357	K. A.
Nordschweden		K. A.	? (KP/BK)	30-74	2.299	K. A.
Goodinge, Großbritannien		K. A.	? (KP/BK)	30-74	1.007	K. A.
Ely, Finnland		K. A.	? (KP/BK)	30-69	1.043	K. A.

* = Personenuntersuchungen.

BK = Berufskohorte. CP = Clusterprobe. DECODE = Name des Risikoprognoseinstruments. F = Frauen. GK = Geburtskohorte. K. A. = Keine Angaben. KP = Komplette Population. M = Männer. NK = Anzahl Kohorten. P = Gepoolt. RJ = Rekrutierungsjahre. SCORE = Name des Risikoprognoseinstruments. sZS = Stratifizierte Zufallsstichprobe. ZS = Zufallsstichprobe. ? = Unklar.

7.3.2.6 Prognoseinstrumente aus deutschen Studien

In der PROCAM-Studie wird darauf abgezielt, die prognostischen Variablen Triglyzeride, LDL-Cholesterin und Familienanamnese für eine KHK in das Prognoseinstrument mit einzubeziehen. Die Studienpopulation sind Arbeitnehmer der 52 Betriebe der Region Münster, Deutschland, ohne vorherigen Myokardinfarkt, Schlaganfall oder KHK bei der Rekrutierung. Die erste Auswertung von Patientendaten dieser Studie von Assmann et al. 2002¹² bezieht sich ausschließlich auf Männer im Alter von 35 bis 65 Jahren. Aus den Daten von 5.159 Männern wird eine Gleichung für das Risiko eines akuten koronaren Ereignisses (koronarer Tod oder Myokardinfarkt) abgeleitet sowie ein Punktescore für das 10-Jahres-Risiko eines akuten koronaren Ereignisses. Als prognostische Parameter werden in der Gleichung und im Score die Variablen Alter, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen und Myokardinfarkt in der Familienanamnese verwendet.

Der neue 2007 publizierte Punktescore für das Risiko eines „großen koronaren Ereignisses“ (koronarer Tod oder Myokardinfarkt) von Assmann et al. 2007¹³ stützt sich auf die Daten aller männlichen und weiblichen 20- bis 78-jährigen Teilnehmer der PROCAM-Studie (26.975 Untersuchte). Die Risikogleichung wird in der Publikation nicht präsentiert. Es werden die gleichen prognostischen Variablen wie im vorherigen Score von 2002¹² verwendet. In der Publikation von Assmann et al. 2007¹³ werden außerdem auf der Basis von Daten der 8.130 35- bis 65-jährigen Teilnehmer der PROCAM-Kohorte eine Gleichung für das Risiko eines ischämischen zerebrovaskulären Ereignisses sowie ein Punktescore für das 10-Jahres-Risiko eines ischämischen zerebrovaskulären Ereignisses erstellt. Die fünf Variablen Geschlecht, Alter, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus und systolischer Blutdruck werden für die Berechnung dieses Risikos angewendet.

2005 werden die sogenannten SCORE-Deutschland-Tabellen veröffentlicht⁶⁰. Anhand dieser Tabellen wird ein 10-Jahres-Risiko einer tödlichen KVK (Tod durch KHK bzw. Schlaganfall: ICD-10: I10-I15, I20-25, I44-I51 und I61-I73) in der deutschen Bevölkerung berechnet. Die Grundlage für diese Tabellen bilden die Resultate des Bundesgesundheitsurveys von 1998 zum durchschnittlichen Risikoprofil der deutschen Bevölkerung sowie die offizielle Mortalität in Deutschland für das Jahr 1999. Koeffizienten der einzelnen Risikofaktoren werden aus Auswertung des SCORE-Datenpools entnommen (die zeigen eine geringe Variabilität zwischen den einzelnen Populationen). Wie im SCORE werden für die Risikoschätzung die prognostischen Variablen Geschlecht, Rauchen, Alter, systolischer Blutdruck sowie Gesamtcholesterin bzw. Verhältnis vom Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin verwendet.

Tabelle 9: Prognoseinstrumente aus deutschen Studien

Prognoseinstrument	Berechnungsbasis	Prognose	Prognostische Parameter
PROCAM Gleichung und Score nach Assmann et al. 2002 ¹²	5.159 Männer der PROCAM-Kohorte, RJ: 1978-1985 Alter: 35-65 Jahre, Personen mit KHK, SA ausgeschlossen. FU = 10 Jahre	Risikogleichung (Cox) für akutes KE (Tod, MI). AUC: 0,829 Risiko für akutes KE in ≤ 10 Jahren, je nach Punktzahl gestaffelt von < 1 % bis ≥ 30 %. AUC = 0,824	- Alter (Jahre, 35 bis 65, 6 Kat.) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 5 Kat.) - LDL-Cholesterin (mg/dl, 5 Kat.) - HDL-Cholesterin (mg/dl, 4 Kat.) - Triglyzeride (mg/dl, 4 Kat.) - Diabetes mellitus (ja, nein) - MI in Familienanamnese (ja, nein)
PROCAM, MI, Score nach Assmann et al. 2007 ¹³	N? Teilnehmer der PROCAM-Kohorte (n = 26.975), RJ: 1978-1995 Alter: 20-78 Jahre. Personen mit MI, SA, AP ausgeschlossen FU = 12 Jahre	Risiko für großes KE (Tod, MI) in ≤ 10 Jahren, 5 Kat.: 0-4 %, 5-9 %, 10-19 %, 20-29 %, = 30 %. AUC = 0,817 Risikogleichung (Weibull) nicht präsentiert. AUC = 0,817	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre, 20 bis 75) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 9 Kat.) - LDL-Cholesterin (mg/dl, 21 Kat.), - HDL-Cholesterin (mg/dl, 12 Kat.) - Triglyzeride (mg/dl, 4 Kat.) - Diabetes mellitus oder Blutzucker nüchtern ≥ 120 mg/dl (ja, nein) - MI in der Familienanamnese (ja, nein)

Fortsetzung Tabelle 9: Prognoseinstrumente aus deutschen Studien

Prognose-instrument	Berechnungsbasis	Prognose	Prognostische Parameter
PROCAM, ZVE, Gleichung und Score nach Assmann et al. 2007 ¹³	8.130 Teilnehmer der PROCAM-Kohorte, RJ: 1978-1995, Alter: 35-65 Jahre, Personen mit MI, SA, AP ausgeschlossen FU = 10 Jahre (min.)	Risikogleichung (Cox) für ischämisches ZVE (SA, TIA), Risiko für ischämisches ZVE in ≤ 10 Jahren, je nach Punktzahl gestaffelt von ≤ 0,1 bis > 10 %	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre, 35 bis 65) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 10 Kat.) - Diabetes mellitus (ja, nein)
SCORE-Deutschland, Risikotabelle ⁶⁰	Daten aus Bundes-Gesundheitssurvey 1998 sowie für Mortalität in 1999. SCORE-Koeffizienten für Risikofaktoren ²⁴	Risiko für KVK-(KHK, SA)-Tod in ≤ 10 Jahren. 7 Kat: < 1 %, 1 %, 2 %, 3-4 %, 5-9 %, 10-14 %, ≥ 15 %	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (5 Kat.: 40, 50, 55, 60, 65 Jahre) - Rauchen (ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 4 Kat.) - Gesamtcholesterin (mmol/l, 5 Kat.) bzw. Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin (5 Kat.)

AP = Angina Pectoris. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). FU = Follow-up. HDL = Lipoprotein hoher Dichte (engl.: high density lipoprotein). Kat. = Kategorie. KE = Koronares Ereignis. KHK = Koronare Herzkrankheit. LDL = Lipoprotein geringer Dichte (engl.: low density lipoprotein). MI = Myokardinfarkt. N = Anzahl. PROCAM = Name des Risikoprognoseinstruments. RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall. SCORE = Name des Risikoprognoseinstruments. TIA = Transitorische ischämische Attacke. ZVE = Zerebrovaskuläres Ereignis. ? = Unklar.

7.3.2.7 Prognoseinstrumente aus britischen Studien

Der britische NPHS-II-Score²⁵ wird im Rahmen einer Validierung von anderen Prognoseinstrumenten auf die Population der NPHS-Studie (gesunde 50- bis 64-jährige Männer) erstellt. Daten von 1.258 Männern dieser Kohorte werden für die Berechnung der Gleichungskoeffizienten und des Punktescores zur Bestimmung des 10-Jahres-Risikos eines koronaren Ereignisses (koronarer Tod, Myokardinfarkt, Bypass-Operation) verwendet. In den Berechnungsalgorithmus fließen die Variablen Alter, Gesamtcholesterin, Triglyzeride, Rauchen, Diabetes mellitus, KHK in der Familienanamnese und systolischer Blutdruck ein.

Weitere britische Prognoseinstrumente ASSIGN¹⁰⁴, QRISK⁵², modifiziertes QRISK⁵³ und QRISK-2⁵⁴ berechnen das Risiko einer KVK (Myokardinfarkt, KHK, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke) und verwenden zusätzlich postleitzahlbasierte Variablen zu sozialer Deprivation (Benachteiligung). In der ASSIGN-Studie wird der sogenannte SIMD-Score und in den QRISK- und QRISK-2-Projekten wird der sogenannte Townsend-Score eingesetzt. Die ASSIGN-Studie¹⁰⁴ erstellt ihre Prognoseinstrumente auf Basis der Auswertung von 13.297 der 30- bis 74-jährigen Teilnehmer der Scottish Heart Health Extended Kohort ohne KHK oder Schlaganfall in der Vorgeschichte. Die QRISK-^{52, 53} und QRISK-2⁵⁴-Projekte stützen sich auf die Daten der QRESEARCH-Datenbank für 1.283.174 Mio. bzw. 1.535.583 Mio. Patienten im Alter von 35 bis 74 Jahren aus 318 bzw. 531 Hausarztpraxen in England und Wales (bislang die größte berücksichtigte Teilnehmeranzahl). Patienten mit KVK und Diabetes mellitus sind in den beiden Projekten ausgeschlossen. Bei der Ableitung modifizierter QRISK-⁵³ und QRISK-2⁵⁴-Gleichungen werden zusätzlich noch die Daten von Patienten unter Behandlung mit Lipidsenkern (Statinen) nicht berücksichtigt. Neben den Variablen Geschlecht, Alter, Rauchen, koronare⁵⁴ bzw. kardiovaskuläre^{104, 52, 53} Krankheit in der Familienanamnese, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und oben genannten postleitzahlbasierten Scores für soziale Benachteiligung werden in der ASSIGN-Gleichung noch Angaben zu Diabetes mellitus, in beiden QRISK-Projekten zum Body-Mass-Index und zu antihypertensiver Therapie und im QRISK-2-Projekt außerdem noch zu Nationalität, Diabetes mellitus, chronische Nierenkrankheit, arterielle Fibrillation, rheumatischer Arthritis für die Berechnung des Risikos eingesetzt. Das QRISK-Programm berechnet das Risiko auch, wenn die Daten zu Nationalität, systolischem Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin oder Body-Mass-Index nicht vorliegen.

Tabelle 10: Prognoseinstrumente aus britischen Studien

Prognoseinstrument	Berechnungsbasis	Prognose	Prognostische Parameter
NPHS-II, Gleichung und Punktescore (2005) ²⁵	1.258 Männer der II. Northwick Park Heart Study, UK. Gesunde Männer RJ unklar, Alter: 50-64 Jahre, FU = 10,8 Jahre	Risikogleichung (Cox) für KE (Tod, MI, CABG) Risiko für KE in ≤ 10 Jahren	- Alter (Jahre, < 55 bis ≥ 60, 3 Kat.) - Rauchen (ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 5 Kat.) - Gesamtcholesterin (nmol/l, 3 Kat.) - Triglyzeride (nmol/l, 4 Kat.)- Diabetes mellitus (ja, nein) und - MI in Familienanamnese (ja, nein)
ASSIGN, Gleichung (2007) ¹⁰⁴	13.297 Teilnehmer der Scottish Heart Health Extended Kohort (Schottland, UK). RJ: 1984-1995, Alter: 30-74 Jahre, Personen mit KHK, ZVE ausgeschlossen. FU bis 2005	Risikogleichung (Cox) für KVK-Ereignis (Tod, KHK, ZVE, Revaskularisation). AUC = 0,727 Männer, AUC = 0,765 Frauen	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre, gerundet) - Zigarettenrauchen (Anzahl pro Tag) - Systolischer Blutdruck (mmHg, gerundet) - Gesamtcholesterin (mg/dl, gerundet) - HDL-Cholesterin (mg/dl, gerundet) - Familienanamnese der KVK (ja, nein) - Diabetes mellitus (ja, nein) - Postleitzahl (SIMD, Deprivation-Score)
QRISK, Gleichung (2007) ⁵²	Daten für 1.283.174 Patienten aus 318 Hausarztpraxen der QRESEARCH-Datenbank (England und Wales, UK). RJ: 1995-2007. Alter: 35-74 Jahre, Patienten mit KVK, Diabetes mellitus ausgeschlossen. FU bis April 2007	Risikogleichung (Cox) für KVK (MI, KHK, SA, TIA) (Nur Hazard Ratios präsentiert).	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre) - Rauchen (ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg) - Antihypertensive Therapie (ja, nein) - Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin - KVK in der Familienanamnese (ja, nein)- Body-Mass-Index (kg/m ²) - Postleitzahl (Townsend Score)
QRISK, Gleichung (2007), modifiziert ⁵³	Daten für 1.269.169 Patienten aus 318 Hausarztpraxen der QRESEARCH-Datenbank (England und Wales, UK). RJ: 1995-2007. Alter: 35-74 Jahre, Patienten mit KVK, Diabetes mellitus, Statintherapie ausgeschlossen. FU bis April 2007	Risikogleichung für KVK (MI, AP, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren. Risikogleichung für KHK Risikogleichung für SA (Nur Hazard Ratios präsentiert).	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre) - Rauchen (ja, nein) - Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin - Systolischer Blutdruck (mmHg) - Antihypertensive Therapie (ja, nein) - KVK in der Familienanamnese (ja, nein) - Body-Mass-Index (kg/m ²) - Postleitzahl (Townsend Score)
QRISK-2, Gleichung (2008) ⁵⁴	Daten für 1.535.583 Patienten aus 531 Hausarztpraxen der QRESEARCH-Datenbank (England und Wales, UK). RJ: 1993-2008. Alter: 35-74 Jahre, Patienten mit KVK, Statintherapie ausgeschlossen. FU bis März 2008	Risikogleichung (Cox) und Software für KVK (MI, AP, SA, TIA: ICD-10: I20, I22-25, I63-64) in ≤ 10 Jahren (Nur Hazard Ratios präsentiert)	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre) - Rauchen (ja, nein) - Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin bzw. k. A. - Systolischer Blutdruck (mmHg) bzw. k. A., - Antihypertensive Therapie (ja, nein), - Postleitzahl (Townsend-Score), - Nationalität (8 Kat.) bzw. k. A., - Diabetes mellitus (ja, nein) - MI bzw. AP bzw. SA bzw. TIA (ja, nein) - AP/MI in der Familienanamnese (ja, nein) - Chronische Nierenkrankheiten (ja, nein) - Atrielle Fibrillation (ja, nein) - Rheumatische Arthritis (ja, nein), - Body-Mass-Index (kg/m ²) bzw. k. A.

AP = Angina Pectoris. ASSIGN = Name des Risikoprognoseinstruments. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). CABG = Koronare Bypass-Operation. DM = Diabetes mellitus. FU = Follow-up. HDL = Lipoprotein hoher Dichte (engl.: high density lipoprotein). K. A. = Keine Angaben. Kat. = Kategorie. KE = Koronares Ereignis. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. MI = Myokardinfarkt. NPHS-II = Name des Risikoprognoseinstruments. QRISK = Name des Risikoprognoseinstruments. QRISK-2 = Name des Risikoprognoseinstruments. RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall. SIMD = Scottish Index of Multiple Deprivation. TIA = Transitorische ischämische Attacke. UK = Vereinigtes Königreich. ZVE = Zerebrovaskuläres Ereignis. ? = Unklar.

7.3.2.8 Prognoseinstrumente aus italienischen Studien

Das erste identifizierte italienische Prognoseinstrument, der Italien-Score⁷², ist seit 2000 veröffentlicht. Die Gleichungen für das Risiko einer KHK (KHK-Tod, Myokardinfarkt, Angina Pectoris) werden auf der Grundlage der Daten von 1.656 Männern im Alter von 40 bis 59 Jahren ohne KVK in der Vorgeschichte aus zwei italienischen Regionen berechnet. Zur Risikoschätzung werden die prognostischen Variablen Alter, Rauchen, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterin verwendet. Neben einer Gleichung mit entsprechenden Risikokoeffizienten werden in der Publikation noch zwei Risikotabellen vorgestellt (Risiko pro 1.000 Männer bzw. Risikokategorie).

Im Jahr 2005 werden zwei italienische Studien publiziert (CUORE³⁴ und Riskard 2005⁷⁰), die für die Berechnungen der Prognoseinstrumente die Daten von jeweils elf bzw. neun Kohorten aus verschiedenen Regionen Italiens zugrunde legen. Für die Risikogleichung der CUORE-Studie werden die Daten von 6.865 Männern ohne KHK im Alter von 35 bis 69 Jahren eingesetzt, für Softwaregleichungen der Risikotabellen Riskard 2005 die Daten von 15.816 Teilnehmern ohne KVK im Alter von 35 bis 75 Jahren, für die Risikotabellen Riskard 2005 die Daten von 11.990 Teilnehmern ohne KVK im Alter von 45 bis 74 Jahren. Die CUORE-Studie³⁴ errechnet die Gleichung für das Risiko eines koronaren Ereignisses (KHK-Tod, Myokardinfarkt, Bypass-Operation) bei Männern und verwendet für die Berechnung die prognostischen Variablen Alter, Zigarettenrauchen, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Diabetes mellitus, antihypertensive Therapie und KHK in der Familienanamnese. Die Risikotabellen Riskard 2005⁷⁰ berechnen das 10-Jahres-Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses (ein koronares bzw. ein zerebrovaskuläres Ereignis, Prognoseinstrument im Text beschrieben aber nicht präsentiert), der Software-Algorithmus berechnet sowohl das Risiko für ein koronares Ereignis (KHK-Tod, Myokardinfarkt, Bypass-Operation), das Risiko für ein zerebrovaskuläres Ereignis (Schlaganfall, Karotisarterienchirurgie) als auch das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis. Sowohl in Risikotabellen als auch im Software-Algorithmus kommen die prognostischen Variablen Geschlecht, Alter, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterin zum Einsatz. Im Software-Algorithmus werden außerdem noch die Variablen diastolischer Blutdruck, Body-Mass-Index, HDL-Cholesterin, und Pulsfrequenz berücksichtigt.

Tabelle 11: Prognoseinstrumente aus italienischen Studien

Prognoseinstrument	Berechnungsbasis	Prognose	Prognostische Parameter
Italien-Score, Gleichungen und Tabellen (2000) ⁷²	1.656 Männer aus 2 Kohortenstudien in Italien. RJ = 1960, Alter: 40-59 Jahre, Teilnehmer mit KHK ausgeschlossen. FU = 25 Jahre	Risikogleichungen (Weibull) für KE (Tod, MI, AP), Risiko für KE in ≤ 10 Jahren, Anzahl pro 1.000 bzw. in 5 Kat.: < 5 %, 5-10 %, 10-20 %, 20-40 %, > 40 %	- Alter (3 Kat.: 40, 50, 60 Jahre) - Rauchen (N pro Tag bzw. ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 4 Kat.) - Gesamtcholesterin (mg/dl, 5 Kat.)
CUORE-Gleichung (2005) ³⁴	6.865 Männer aus 11 Kohorten der CUORE-Studie, Italien. RJ: 1983-1996 Alter: 35-69 Jahre, Teilnehmer mit KHK ausgeschlossen. FU = 9,1 Jahre	Risikogleichung (Cox) für KE (Tod, MI CABG), AUC = 0,742	- Alter (Jahre) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg) - Gesamtcholesterin (mg/dl) - HDL-Cholesterin (mg/dl) - Diabetes mellitus (ja, nein) - Antihypertensive Therapie (ja, nein) - KHK in der Familienanamnese (ja, nein)

Fortsetzung Tabelle 11: Prognoseinstrumente aus italienischen Studien

Prognose-instrument	Berechnungsbasis	Prognose	Prognostische Parameter
Riskard 2005, Gleichungen für Software und Charts (2005) ⁷⁰	Teilnehmer aus 9 Kohortenstudien in Italien, RJ unklar, Teilnehmer mit KVK ausgeschlossen, Software: 15.816 Teilnehmer Alter: 35-75 Jahre FU unklar. 181.000 Personenjahre. Charts: 11.990 Teilnehmer Alter: 45-74 Jahre. FU unklar. 156.000 Personenjahre	Software: Risikogleichungen (Weibull) für - KE (Tod, MI, CABG) - ZVE (SA, Karotisarterienchirurgie), - KVK-Ereignis (KE, ZVE, pAVK, Aortenaneurisma). jeweils in ≤ 10 , ≤ 15 bzw. ≤ 20 Jahren. Chart: Risikochart für KVK-Ereignis in ≤ 10 Jahren, 6 Kat: $< 5\%$, $5-9\%$, $10-14\%$, $15-19\%$, $20-29\%$, $\geq 30\%$ (nicht präsentiert).	Software: - Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre) - Zigarettenrauchen (N pro Tag) - Durchschnittlicher Blutdruck (berechnet aus systolischem und diastolischem, mmHg) - Body-Mass-Index (kg/m^2) - HDL-Cholesterin (mg/dl) - Nicht-HDL-Cholesterin (mg/dl) - Diabetes mellitus (ja, nein) - Pulsfrequenz (N/min) Chart: - Geschlecht (Männer, Frauen), - Alter (Jahre, 6 Kat.) - Zigarettenrauchen (N pro Tag, 4 Kat.) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 4 Kat.) - Gesamtcholesterin (mg/dl, 5 Kat.) - Diabetes mellitus (ja, nein)

AP = Angina Pectoris. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). CABG = Koronare Bypass-Operation. CUORE = Name des Risikoprognoseinstruments. FU = Follow-up. HDL = Lipoprotein hoher Dichte (engl.: high density lipoprotein). Kat. = Kategorie. KE = Koronares Ereignis. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. MI = Myokardinfarkt. pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit. Riskard 2005 = Name des Risikoprognoseinstruments. RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall. ZVE = Zerebrovaskuläres Ereignis.

7.3.2.9 Prognoseinstrumente aus USA-Studien

Die Erstellung des 2007 publizierten HEART-Scores⁶⁶ zielt auf die Bildung eines einfachen prognostischen Instruments für die Risikoprädiktion auf Basis von ausschließlich patientenberichteten Daten ab. Das vorhergesagte Risiko in diesem Score ist ein koronares Ereignis (KHK-Tod, Myokardinfarkt oder Herzeingriff) in zehn Jahren, dabei werden nur drei Risikokategorien gebildet. Die verwendeten prognostischen Variablen sind Geschlecht, Alter, Zigarettenrauchen, jeweils Hypertonie, Hypercholesterinämie bzw. Diabetes mellitus in der Anamnese, bei Männern zusätzlich noch KHK in der Familienanamnese und physische Aktivität (häufig, manchmal oder selten), bei Frauen zusätzlich noch Body-Mass-Index (unter bzw. von über 30 kg/m^2 ; nach eigenen Angaben zur Größe und Gewicht). Als Grundlage der Berechnungen dienen die Daten von 14.343 Teilnehmern der ARIC-Studie im Alter von 45 bis 64 Jahren und ohne KHK in der Vorgeschichte.

Der ebenfalls 2007 publizierte Reynolds Risk Score⁸¹ (Gleichung) berechnet das 10-Jahres-Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses (KVK-Tod, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall oder Revascularisation) bei Frauen. Für die Erstellung des Berechnungsalgorithmus werden von den Autoren neben sogenannten „klassischen“ Variablen wie Alter, Rauchen, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin auch mehrere neue im Verdacht mit erhöhtem Risiko stehende Fettstoffwechselvariablen (z. B. Lipoprotein A), Entzündungsmarker (C-reaktives Protein), Marker des Glukosestoffwechsels sowie Plasma-, Kreatinin- und Hämocystein-Werte verwendet. Die Berechnung stützt sich auf die Daten von 16.400 Frauen der Women Health Study ohne KVK und ohne Krebs in der Vorgeschichte mit einem Alter von 45 Jahren aufwärts. In das simplifizierte prognostische Instrument (Reynolds Risk Score) gehen die oben genannten Variablen Alter, Rauchen, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin sowie Variablen Myokardinfarkt in der Familienanamnese, C-reaktives Protein und Hämoglobin A1c ein. In die best-fitting-Gleichung (ebenfalls präsentiert) werden die zusätzlichen Variablen Apolipoproteinen A-I, Apolipoproteinen B-100 und Lipoprotein(a) einbezogen.

Der Score zur Prädiktion des 5-Jahres-Risikos eines Schlaganfalls von Lumley et al. 2002⁶⁵ basiert auf den Daten von 3.799 Teilnehmern der Cardiovascular Health Study mit einem Alter von 65 Jahren aufwärts (genannt CHS-Modell). Die Daten von Teilnehmern mit Schlaganfall in der Vorgeschichte werden bei der Erstellung der Risikogleichung nicht berücksichtigt. In die Risikogleichung gehen die prognostischen Variablen Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck, Kreatinin, KHK in der Familienanamnese, Diabetes mellitus, erhöhter Blutzucker nüchtern, EKG-linksventrikuläre Hypertrophie, arterielle Fibrillation im EKG und Zeit für Gehstrecke von 15 Fußlängen (15 X 30,48 cm) ein.

Tabelle 12: Prognoseinstrumente aus USA-Studien

Prognoseinstrument	Berechnungsbasis	Prognose	Prognostische Parameter
HEART Score (2007) ⁶⁶	14.343 Teilnehmer der ARIC-Studie ohne KHK, USA. RJ: 1987-1989, Alter: 45-64 Jahre, FU bis 1998	Risiko für KHK-Ereignis (Tod, MI, oder Herzeingriff) in ≤ 10 Jahren (3 Kat.: $< 10\%$, $10-20\%$, $> 20\%$) Nur Hazard Ratios (Cox) präsentiert.	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (5 Kat.: 45-49, 50-54, 55-59, 60-64) - Zigarettenrauchen (Raucher, Exraucher, Nichtraucher, 3 Kat.) - Hypertonie in der Anamnese (ja, nein) - Hypercholesterinämie in der Anamnese (ja, nein) - Diabetes mellitus in der Anamnese (ja, nein) Bei Männern zusätzlich: - Physische Aktivität (häufig, manchmal, selten, 3 Kat.) - KHK in der Familienanamnese (ja, nein) Bei Frauen zusätzlich: - Body-Mass-Index nach eigenen Angaben zur Größe und Gewicht (< 30 , ≥ 30)
Reynolds Risk Score (2007) ⁸¹ : Gleichungen - Best-fitting - Simplifiziert	16.400 Frauen der Women's Health Study, USA (Frauen ohne KVK bzw. Krebs in der Vorgeschichte), RJ ab 1992, Alter: ≥ 45 Jahre, FU = 10,2 Jahre	Risikogleichung (Cox) für KVK-Ereignis (Tod, MI, ischämischer SA, Revaskularisation) in ≤ 10 Jahren.	- Alter (Jahre) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg) - Gesamtcholesterin (mg/dl) - HDL-Cholesterin (mg/dl) - Hochsensitives C-reaktives Protein (mg/dl) - Hämoglobin A1c (mg/dl, nur bei Diabetes mellitus) - MI in der Familienanamnese (ja, nein) In „best-fitting“ Gleichung zusätzlich: - Apolipoprotein B-100 (mg/dl) - Apolipoprotein A-1 (mg/dl) - Lipoprotein(a) (mg/dl)
CHS-Modell Risikogleichung und Score (Lumley et al. 2002) ⁶⁵	3.799 Teilnehmer der Cardiovascular Health Study, USA. RJ: 1989-1992, Alter: ≥ 65 Jahre, Personen mit SA ausgeschlossen. FU = 6,3 Jahre	Risikogleichung (Cox) für SA (ICD-9: 430-438), Risiko für SA in ≤ 5 Jahren. Computerprogramm für SA-Risiko in ≤ 3 und in ≤ 5 Jahren	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre, von ≤ 70 bis > 91 , 5 Kat.), - Systolischer Blutdruck (mmHg, 8 Kat.), - Kreatinin ($> 1,25$ mg/dl, $\leq 1,25$ mg/dl), - Familienanamnese der KHK (ja, nein), - Diabetes mellitus (ja, nein), - Erhöhter Blutzucker nüchtern (ja, nein), - EKG-linksventrikuläre Hypertrophie (ja, nein), - Atrielle Fibrillation im EKG (ja, nein), - Gehzeit für 15 Feet, d. h 30,48 cm (Sekunde)

ARIC = Studienname. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). CHS-Modell = Name des Risikoprognoseinstruments. EKG = Elektrokardiogramm. FU = Follow-up. HDL = Lipoprotein hoher Dichte (engl.: high density lipoprotein). HEART = Name des Risikoprognoseinstruments. ICD = Internationale Klassifikation der Krankheiten. Kat. = Kategorie. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. MI = Myokardinfarkt. RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. ? = Unklar.

7.3.2.10 Prognoseinstrumente aus asiatischen Studien

Das chinesische Prognoseinstrument von Zhang et al. 2005¹⁰⁵ stützt sich auf die Daten von einer männlichen Berufskohorte, 3.000 Stahlarbeiter der Region Peking, im Alter von 18 bis 74 Jahren. Kriterien zum Dateneinschluss in die Bewertung werden in der Publikation nicht genannt. Die erstellten Gleichungen ermöglichen eine Berechnung des Risikos einer KHK (Myokardinfarkt, Angina Pectoris), eines ischämischen Schlaganfalls sowie eines hämorrhagischen Schlaganfalls. Die verwendeten prognostischen Variablen für alle Risiken sind Alter, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterin. Für das Risiko einer KHK werden zusätzlich noch Body-Mass-Index, Rauchen für Risiko eines ischämischen Schlaganfalls sowie diastolischer Blutdruck für Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls angegeben.

Die japanischen NIPPON-DATA80-Risikotabellen⁹⁴ sind populationsbasiert. Für die Erstellung dieser Tabellen werden die Daten von 9.353 von über 30-jährigen Teilnehmern des „1980 Surveys on

Circulatory Disorders“ ohne KHK bzw. Schlaganfall in der Vorgeschichte eingesetzt. Es werden prognostische Tabellen für das 10-Jahres-Risiko eines Todes durch einen Schlaganfall, für das 10-Jahres-Risiko eines Todes durch eine KHK und für das 10-Jahres-Risiko eines Todes durch eine KVK konstruiert (die Risikogleichung wird allerdings nicht präsentiert). Als prognostische Variablen werden Geschlecht, Alter, Rauchen, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin und Blutzucker nüchtern verwendet.

Tabelle 13: Prognoseinstrumente aus asiatischen Studien

Prognose-instrument	Berechnungsbasis	Prognose	Prognostische Parameter
Risiko-gleichungen nach Zhang et al. 2005 ¹⁰⁵	3.000 männliche Stahlarbeiter aus der Region Peking, China, RJ: 1974-1980, Alter: 18-74 Jahre (Ausschlusskriterien nicht definiert). FU = 13,5 Jahre.	Risikogleichungen (Cox) für: - KHK (MI, AP) AUC = 0,76 - Ischämischer SA AUC = 0,72 - Hämorrhagischer SA AUC = 0,82	- Alter (Jahre) - Rauchen (ja, nein; nur für KHK und für ischämischen SA) - Systolischer Blutdruck (mmHg) - Diastolischer Blutdruck (mmHg, nur für hämorrhagischen SA) - Gesamtcholesterin (mg/dl) - Body-Mass-Index (kg/m ² , nur für KHK).
NIPPON DATA80, Charts (2006) ⁹⁴	9.353 Teilnehmer der NIPPON DATA80 Study Population, RJ: 1980, Alter: ≥30 Jahre. Teilnehmer mit KHK, SA ausgeschlossen. FU = 19 Jahre.	Risiko für KHK-Tod in ≤ 10 Jahren, Risiko für SA-Tod in ≤10 Jahren, Risiko für KVK-Tod (KHK, SA) in ≤ 10 Jahren, 6 Kat.: < 0,5 %, 0,5-1 %, 1-2 %, 2-5 %, 5-10 %, ≥ 10 % (Risikogleichung, Cox, nicht präsentiert).	- Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (Jahre, 40 bis 79, 4 Kat.) - Rauchen (ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 5 Kat.) - Gesamtcholesterin (mg/dl, 6 Kat.) - Blutzucker nüchtern (< 200 mg/dl, > 200 mg/dl)

AP = Angina Pectoris. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). FU = Follow-up. Kat. = Kategorie. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. MI = Myokardinfarkt. NIPPON DATA80 = Name des Risikoprognoseinstruments. RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall.

7.3.2.11 WHO-Prognoseinstrumente

Auf der Internetseite der Weltgesundheitsorganisation (WHO, engl.: World Health Organisation) werden Risikotabellen von WHO und ISH (ISH = Internationale Gesellschaft für Hypertonie, engl.: International Society of Hypertension) für 14 Subregionen der Welt für das 10-Jahres-Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses (Myokardinfarkt bzw. Schlaganfall) abgebildet. Unter diesen Regionen sind zwei afrikanische, drei amerikanische, zwei mediterrane, zwei süd-ost-asiatische, zwei westpazifische und drei europäische Regionen (Deutschland zählt zur Risikoregion EUR-A). Für alle Regionen werden zwei Typen von Risikotabellen, jeweils mit und ohne Verwendung des Gesamtcholesterinwerts konstruiert. Neben den bereits genannten Parametern zur Subregion und zum Gesamtcholesterin, werden die prognostischen Variablen Geschlecht, Alter, Rauchen, Diabetes mellitus und systolischer Blutdruck zur Risikovorhersage eingesetzt. Die Erstellung der Risikotabellen basiert auf der Modellierung der WHO Comparative Risk Assessment Study, in der die regionale Verteilung der Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen erforscht wird. Relative Risiken für die einzelnen Risikofaktoren und absolute Risiken für KVK der jeweiligen Region werden ebenfalls in das Berechnungsmodell einbezogen. Verweise auf die entsprechenden Informationsquellen werden in der Publikation nicht angegeben.

Tabelle 14: WHO/ISH-Prognoseinstrumente

Prognose-instrument	Berechnungsbasis	Prognose	Prognostische Parameter
WHO/ISH Charts (2008) ⁹⁹	Modell basiert auf WHO Comparative Risk Assessment Study	Risiko für kardiovaskuläres Ereignis (MI, SA) in ≤ 10 Jahren	- Weltregion (14 Regionen) - Geschlecht (Männer, Frauen) - Alter (40, 50, 60, 70 Jahre) - Zigarettenrauchen (ja, nein) - Systolischer Blutdruck (mmHg, 4 Kat.) - Gesamtcholesterin (nmol/l, 5 Kat.) bzw. k. A. - Diabetes mellitus (ja, nein)

ISH = Internationale Gesellschaft für Hypertonie (engl.: International Society of Hypertension). K. A. = Keine Angaben. Kat. = Kategorien. MI = Myokardinfarkt. SA = Schlaganfall. WHO = Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organisation). WHO/ISH = Name des Risikoprognoseinstruments.

Tabelle 15: Grundlagenstudien zu Prognoseinstrumenten

Studie	Einbezogene Population
Framingham-Kohorte	Framingham Heart Study und Framingham Offspring Study populationsbasierte Kohorten: Einwohner der Stadt Framingham, USA.
Seven Countries Study	13 Kohorten aus 6 europäischen Ländern Insgesamt 8.110 Teilnehmer einbezogen (alle Männer).
SCORE	69 Kohorten aus 12 europäischen Ländern Insgesamt 205.178 Teilnehmer einbezogen (88.080 Frauen, 117.098 Männer)
DECODE	14 europäische populationsbasierte Kohorten Insgesamt 25.413 Teilnehmer einbezogen (8.907 Frauen, 16.506 Männer)
PROCAM	Arbeitnehmer von 52 Betrieben der Region Münster, Deutschland, ohne vorherigen Myokardinfarkt, Schlaganfall oder KHK bei der Rekrutierung. Insgesamt 26.975 Arbeitnehmer untersucht, Teilnehmerrate ca. 60 %.
NPHS-II	Teilnehmer der Northwick Park Heart Study II: 3.052 gesunde Männer im Alter von 50 bis 64 Jahren, rekrutiert aus 9 britischen Allgemeinpraxen
ASSIGN	Teilnehmer der Scottish Heart Health Study: Einwohner von 25 Regionen in Schottland und Nord-Glasgow. Teilnehmerrate ca. 72 %
QRESEARCH-Datenbank	Patienten von 529 Hausarztpraxen der Regionen England und Wales, Großbritannien (insgesamt ca. 10 Mio. Patienten)
Italien-Score	2 Kohorten in den Regionen Crevalcore und Montegiorgio, Italien
CUORE	17 populationsbasierte Kohortenstudien in verschiedenen Regionen Italiens
Riskard 2005	9 populationsbasierte Kohortenstudien in verschiedenen Regionen Italiens
HEART	Teilnehmer der populationsbasierten ARIC-Studie, USA. Insgesamt 14.343 Teilnehmer einbezogen (8.907 Frauen, 16.506 Männer)
Reynolds Risk Score	Teilnehmer der Women's Health Study, USA: Frauen ohne kardiovaskuläre Krankheit und ohne Krebs. Insgesamt über 27.000 Teilnehmer
CHS-Model	Teilnehmer der populationsbasierten Cardiovascular Health Study, USA. Insgesamt 5.888 Teilnehmer rekrutiert (3.393 Frauen, 2.495 Männer)
China	3.000 männliche Stahlarbeiter der Region Peking, China. 5.092 Personen untersucht.
NIPPON	Teilnehmer des 1980 Surveys on Circulatory Disorders, Japan. Insgesamt 13.771 Teilnehmer einbezogen. Teilnehmerrate: 76,6 %

ARIC = Studienname. ASSIGN = Name des Risikoprognoseinstruments. CHS-Model = Name des Risikoprognoseinstruments. CUORE = Name des Risikoprognoseinstruments. DECODE = Name des Risikoprognoseinstruments. HEART = Name des Risikoprognoseinstruments. KHK = Koronare Herzkrankheit. ICD = Internationale Klassifikation der Krankheiten. NIPPON = Name des Risikoprognoseinstruments. NPHS-II = Name des Risikoprognoseinstruments. QRESEARCH = Name der Datenbank. pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit. PROCAM = Name des Risikoprognoseinstruments.. Riskard 2005 = Name des Risikoprognoseinstruments. SCORE = Name des Risikoprognoseinstruments. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

7.3.3 Externe Validierung der Prognoseinstrumente

Die über die publizierten systematischen Übersichten, über die eigene systematische Recherche und über die Referenzen identifizierten Publikationen mit Daten zu externer Validierung sind in Tabelle 16 dargestellt. Insgesamt sind 29 Publikationen in die Bewertung eingeschlossen. Mehrere Veröffentlichungen liefern Daten gleichzeitig über verschiedene Prognoseinstrumente, in einigen wird ein Prognoseinstrument in verschiedenen Populationen untersucht. Angaben zur externen Validierung der in die Bewertung einbezogenen Prognoseinstrumente sind in Tabelle 25 präsentiert.

Tabelle 16: Identifizierte Studien zu externer Validierung

	Lenz und Mülhhauser 2004 ⁶⁴	Brindle et al. 2006 ¹⁷	Eichler et al. 2007 ³¹	Eingeschlossen bzw. Ausschlussgrund im vorliegenden HTA-Bericht
Recherche	August 2004	September 2004	August 2005	
Studien	6	17 (27 Koh.)	17 (25 Koh.)	
Über publizierte systematische Übersichten identifizierte Studien				
Assmann et al. 2002 ¹²	1	-	-	Eingeschlossen (auch PI)
Bastuji-Garden et al. 2002 ¹⁵	-	1	-	Patienten mit Hypertonie
Becker et al. 2001	-	1	-	Abstract, nicht gefunden
Blumenthal et al. 2003	-	1	-	Abstract, nicht gefunden
Brindle et al. 2003 ¹⁸	1 (4 Koh.)	1	1	Eingeschlossen
Brindle et al. 2004	-	1 (2 Koh.)	1	Abstract, nicht gefunden
Cooper et al. 2005 ²⁵	-	-	1	Eingeschlossen (auch PI)
DPCG 2002 ⁵	-	-	1 (7 Koh.)	Keine externe Validierung
Empana et al. 2003 ³²	1 (2 Koh.)	1	1 (2 Koh.)	Eingeschlossen
Ferrario et al. 2005 ³⁴	-	-	1	Eingeschlossen (auch PI)
Greenland et al. 2004 ⁴⁷	1	1	1	Patienten mit ≥ 1 Risikofaktor
Guzder et al. 2002	-	1	-	Patienten mit Diabetes mellitus (nach Verweis. Abstract, nicht gefunden)
Hense et al. 2003 ⁴⁹	1 (6 Koh.)	1 (4 Koh.)	1 (2 Koh.)	Eingeschlossen
Kjeldsen et al. 2000	-	1	-	Patienten mit Hypertonie (nach Verweis. Abstract, nicht gefunden)
McEwan et al. 2004 ⁶⁸	-	1 (2 Koh.)	-	Patienten mit Diabetes mellitus
Milne et al. 2003 ⁷³	-	1 (2 Koh.)	1	Daten (AUC bzw. P/O-Wert) fehlen
Mora et al. 2005 ⁷⁴	-	-	1	KHK in der Familienanamnese
Orford et al. 2002 ⁷⁶	1	1	1	Eingeschlossen
Ramachandran et al. 2000 ⁷⁹	-	1	1	Daten (AUC bzw. P/O-Wert) fehlen
Schulz et al. 2003 ⁸³	-	1 (2 Koh.)	-	Patienten nach Angiografie
Simons et al. 2003 ⁸⁴	-	1 (2 Koh.)	1	Eingeschlossen
Stephens et al. 2004 ⁸⁷	-	-	1	Patienten mit Diabetes mellitus
Thomsen et al. 2002 ⁹²	-	-	1	Eingeschlossen
Tunstall-Pedoe et al. 2005 ⁹³	-	-	1	Eingeschlossen
WOSCOPS 1998 ¹	-	1 (2 Koh.)	1	Männer mit Hypercholesterinämie
Neue über Recherche identifizierte Studien				
Aktas et al. 2004 ⁷	-	-	-	Eingeschlossen
Bos et al. 2006 ¹⁶	-	-	-	Keine externe Validierung
Brindle et al. 2005 ¹⁹	-	-	-	Eingeschlossen
Cao et al. 2008 ²⁰	-	-	-	Eingeschlossen
Church et al. 2007 ²²	-	-	-	Eingeschlossen
Coleman et al. 2007 ²³	-	-	-	Patienten mit Diabetes mellitus
D'Agostino et al. 2008 ²⁸	-	-	-	Eingeschlossen (auch PI)
Erikssen et al. 2004 ³³	-	-	-	Keine externe Validierung
Hippisley-Cox et al. 2007 ⁵²	-	-	-	Eingeschlossen (auch PI)
Koenig et al. 2004 ⁶¹	-	-	-	Eingeschlossen
Mainous et al. 2007 ⁶⁶	-	-	-	Eingeschlossen (auch PI)
McNeill et al. 2005 ⁶⁹	-	-	-	Eingeschlossen

Fortsetzung Tabelle 16: Identifizierte Studien zu externer Validierung

Neue über Recherche identifizierte Studien				
Rakhit et al. 2005 ⁷⁸	-	-	-	Patienten mit Diabetes mellitus
Ridker et al. 2007 ⁸¹	-	-	-	Eingeschlossen (auch PI)
Sprecher et al. 2006 ⁸⁵	-	-	-	Patienten nach Angiografie
Stern et al. 2004 ⁸⁸	-	-	-	Eingeschlossen
Störk et al. 2006 ⁸⁹	-	-	-	Teilnehmeranzahl < 1.000 (hier: 403)
Wannamethee et al. 2005 ⁹⁶	-	-	-	Eingeschlossen
Weiner et al. 2007 ⁹⁷	-	-	-	Patienten mit Nierenkrankheiten
Woodward et al. 2007 ¹⁰⁴	-	-	-	Eingeschlossen (auch PI)
Neue über Handrecherche identifizierte Studien				
D'Agostino et al. 2001 ²⁶	-*	-	-	Eingeschlossen (auch PI)
Game und Jones 2001 ³⁶	-*	-	-	Teilnehmeranzahl < 1.000 (hier: 341)
Game et al. 2001 ³⁵	-*	-	-	Daten (AUC bzw. P/O-Wert) fehlen
Hippisley-Cox et al. 2008 ⁵¹	-	-	-	Eingeschlossen (auch PI)
Hippisley-Cox et al. 2008 ⁵⁴	-	-	-	Eingeschlossen (auch PI)
Jones et al. 2001 ⁵⁸	-*	-	-	Daten (AUC bzw. P/O-Wert) fehlen
Lumley et al. 2002 ⁶⁵	-	-	-	Eingeschlossen (auch PI)
Menotti et al. 2000 ⁷¹	-	-	-	Eingeschlossen
Zhang et al. 2005 ¹⁰⁵	-	-	-	Eingeschlossen (auch PI)

* = Angegeben als Vergleichsstudien verschiedener Prognoseinstrumente.

AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). DPCG = Studienname. HTA = Health Technology Assessment. KHK = Koronare Herzkrankheit. Koh. = Kohorten. PI = Prognoseinstrument. P/O = Prognose/Beobachtung (engl.: predicted/observed). WOSCOP = Studienname.

7.3.3.1 Gleichungen aus der Framingham-Kohorte von Anderson et al. 1991

Die auf den Gleichungen von Anderson et al. 1991^{10, 11} basierenden Prognoseinstrumente werden in zehn Publikationen^{18, 19, 49, 51, 52, 76, 92, 93, 96, 104} extern validiert, dabei handelt es sich in drei Artikeln um Ableitungen^{2, 77, 91} aus diesen Gleichungen.

Am häufigsten werden diese Gleichungen an verschiedenen britischen Populationen überprüft, jeweils zweimal an Männern der BRHS-Studie^{18, 96} und der SHHEC-Studie^{93, 104}, jeweils einmal an Einwohnern der schottischen Städte Renfrew und Paisley¹⁹, an Validierungskohorten der QRISK⁵²- und der QRISK2⁵⁴-Studien sowie an den Populationen der QRESEARCH-Datenbank⁵¹ und der THIN-Praxen⁵¹. In fünf von sechs Publikationen mit Daten für eine Kalibrierung zeigt sich eine Überschätzung des zu erwartenden Risikos bei verschiedenen britischen Populationen^{18, 51, 52, 93, 104} (P/O-Wert im Bereich von 1,10 bis 1,71), dagegen in einer Studie, an Einwohnern der schottischen Städte Renfrew und Paisley¹⁹, eine Unterschätzung (P/O-Werte zwischen 0,53 und 0,66). Die AUC-Werte liegen in Höhe von 0,66 bis 0,73 bei der Validierung an der Population der British Regional Heart Study⁹⁶, 0,716 bis 0,741 an der SHHEC-Studie¹⁰⁴, 0,733 an den Einwohnern der schottischen Städte Renfrew und Paisley¹⁹, 0,760 bis 0,774 bei der Validierung an Validierungskohorten der QRISK⁵²-Studie, 0,779 bis 0,800 der QRISK2⁵⁴-Studie sowie 0,762 bis 0,776 an den Populationen der QRESEARCH-Datenbank⁵¹ und 0,737 bis 0,760 der THIN-Praxen⁵¹.

In jeweils einer Publikation werden die Gleichungen von Anderson et al. 1991¹⁰ an der USA-Population (Teilnehmer der Normative Aging Study)⁷⁶ und der dänischen Population (Teilnehmer der Glostrup Population Studies)⁹² getestet. Die ermittelten AUC-Werte für diese Publikationen betragen 0,58 bzw. 0,75. Die Kalibrierung für die dänische Population beträgt 1,09 (P/O-Wert).

Bei der externen Validierung an den deutschen Populationen der PROCAM- und der MONICA-Studien⁴⁹ zeigen sich die AUC-Werte in Höhe von 0,73 bzw. 0,78 für Männer und 0,77 bzw. 0,88 für Frauen. Als Endpunkt für diese Berechnungen wird ein koronares Ereignis innerhalb von fünf Jahren genommen.

Tabelle 17: Externe Validierung der Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte nach Anderson 1991

Studie	Prognose-instrument	Population	Diskrimination (AUC)	Kalibrierung (P/O-Wert)
Orford et al. 2002 ⁷⁶	FS-Charts nach Anderson et al. 1991 ¹⁰ , modifiziert von Joint European Societies' Task Force (1994) ⁷⁷	Teilnehmer der Normative Aging Study, Boston, USA (gesunde Männer ohne DM bzw. arterieller Hypertonie), n = 1.393. Alter: 30-74 Jahre, RJ: ab 1961, FU = 10 Jahre.	KHK (Tod, MI, AP) in ≤ 10 Jahren 0,58	K. A.
Thomsen et al. 2002 ⁹²	FS-Gleichung nach Anderson et al. 1991 ¹⁰ .	4.757 Teilnehmer ohne MI der Glostrup Population Studies, Dänemark. Alter ≥ 49 Jahre, RJ: 1978-1992, FU = 10 Jahre	KHK-Mort. in ≤ 10 Jahren 0,75	KHK-Mort. In ≤ 10 Jahren 1,09
Hense et al. 2003 ⁴⁹	FS-Gleichung nach Anderson et al. 1991 ¹⁰	2 Kohorten aus Deutschland, n = 14.468. Alter: 35-64 Jahre, PROCAM: Personen ohne KHK, n = 8.682, RJ = 1979-1985, FU = ca. 11 Jahre. MONICA: Personen ohne MI, n = 5.786, RJ: 1984-1990, FU = ca. 10 Jahre	KE (Tod, MI) in ≤ 5 Jahren 0,73/0,77 (M/F) 0,78/0,88 (M/F)	K. A.
Brindle et al. 2003 ¹⁸	FS-Gleichungen nach Anderson et al. 1991 ^{10, 11}	Männliche Teilnehmer ohne AP der BRHS-Studie, UK, n = 6.643. Alter: 40-59 Jahre. RJ: 1978-1980, FU = ? - Gesamt (n = 6.643) - Südengland (n = 2.086) - Mittelengland (n = 942) - Nordengland (n = 2.783) - Schottland (n = 832)	K. A.	KE (nicht definiert)/KHK-Tod in ≤ 10 Jahren 1,57/1,47 1,71/1,65 1,71/2,01 1,54/1,27 1,28/1,50
Wannamethee et al. 2005 ⁹⁶	FS-Gleichungen nach Anderson et al. 1991 ¹¹ : KHK (MI, AP), SA	Männer ohne KHK, SA, DM, der British Regional Heart Study, UK, n = 5.128. Alter: 40-59 Jahre, RJ: 1978-1980, FU = 21 Jahre.	Endpunkte s. Spalte links. (in 10/20 Jahren) 0,73/0,68 0,71/0,66	K. A.
Brindle et al. 2005 ¹⁹	FS-Gleichung nach Anderson et al. 1991 ¹⁰ , KVK-Mort. (M/F), KHK-Mort. (M/F).	45--64-jährige Einwohner der Städte Renfrew und Paisley ohne KVK, Schottland, UK. n = 12.304, RJ: 1972-1976, FU = > 10 Jahre	KVK-Mort. in ≤ 10 Jahren 0,733	Endpunkte s. Spalte links. In ≤ 10 Jahren 0,57/0,55 0,66/0,53
Tunstall-Pedoe et al. 2006 ⁹³	FS-Charts nach Anderson et al. 1991 ¹⁰ , modifiziert von Joint British Societies' (1998) ²	Teilnehmer ohne KVK der Scottish Heart Health Extended Cohort Studie, Schottland, North Glasgow, UK. N = 13.037, Alter: 30-74 Jahre, RJ: 1984-1995, FU = 2-13 Jahre	K. A.	KHK (nicht definiert) in ≤ 10 Jahren (M/F) 1,40/1,70
Woodward et al. 2007 ¹⁰⁴	FS-Gleichung nach Anderson et al. 1991 ¹⁰	Teilnehmer der SHHEC-Studie ohne KHK, ZVE (Schottland, UK) n = 13.297, Alter: 30-74, Jahre, RJ: 1984-1995, FU = > 10 Jahre	KVK (Tod, KHK, ZVE, Revask.) in ≤ 10 Jahren (M/F) 0,716/0,741	KVK (Tod, KHK, ZVE, Revask.) in ≤ 10 Jahren (M/F) 1,37/1,50
Hippisley-Cox et al. 2007 ⁵²	FS-Gleichung nach Anderson et al. 1991 ¹⁰	Validierungskohorte der QRISK-Studie (Personen ohne KVK, DM), Daten aus 160 Hausarztpraxen der QRESEARCH-Datenbank (England und Wales, UK). n = 614.553; Alter: 35-74 Jahre, RJ: 1995-2007, FU = 6,5 Jahre	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F) 0,760/0,774	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F) 1,47/1,18

Fortsetzung Tabelle 17: Externe Validierung der Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte nach Anderson 1991

Studie	Prognose-instrument	Population	Diskrimination (AUC)	Kalibrierung (P/O-Wert)
Hippisley-Cox et al. 2008 ⁵¹	FS-Gleichung nach Anderson et al. 1991 ¹⁰	Daten von 607.733 Patienten ohne KVK, DM, Statintherapie der QRESEARCH-Datenbank (England und Wales, UK) ⁵² . Alter: 35-74 Jahre, RJ: 1995-2007, FU = 6,5 Jahre. Daten von 1.072.800 Patienten ohne KVK, DM, Statintherapie der 288 THIN-Praxen (Schottland, Nordirland, UK) Alter: 35-74 Jahre, RJ: 1995-2006, FU = ?	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F): 0,762/0,776 0,737/0,760	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F) 1,49/1,19 1,32/1,10
Hippisley-Cox et al. 2008 ⁵⁴	FS-Gleichung nach Anderson et al. 1991 ¹⁰ , modifiziert: NCCPC 2008 ⁹¹	Validierungskohorte der QRISK-2-Studie (Personen ohne KVK), Daten aus 176 Hausarztpraxen der QRESEARCH-Datenbank (England und Wales, UK), n = 750.232; Alter: 35-74 Jahre, RJ: 1993-2008, FU = 7 Jahre	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F): 0,779/0,800	K. A.

AP = Angina Pectoris. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). BRHS = Studienname. DM = Diabetes mellitus. FS = Framingham-Studie. FU = Follow-up. K. A. = Keine Angaben. KE = Koronares Ereignis. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit, MI = Myokardinfarkt. M/F = Männer/Frauen. MONICA = Studienname. Mort. = Mortalität. NCCPC = Name des Risikoprognoseinstruments. P/O = Prognose/Beobachtung (engl.: predicted/observed). PROCAM = Name des Risikoprognoseinstruments. QRISK = Studienname. QRISK-2 = Studienname. QRESEARCH = Name der Datenbank. RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall. SHHEC = Studienname. THIN = Name der Datenbank. TIA = Transitorische ischämische Attacke. UK = Vereinigtes Königreich. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. ZVE = Zerebrovaskuläres Ereignis. ? = Unklar.

7.3.3.2 Gleichungen aus der Framingham-Kohorte von Wilson et al. 1998.

Die Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte nach Wilson et al. 1998¹⁰⁰ werden in neun Publikationen extern validiert, davon am häufigsten (in sechs Publikationen) an verschiedenen USA-Populationen. Angaben zur Kalibrierung sind nur in einer dieser Studien präsent, der P/O-Wert beträgt 1,08. Der AUC-Wert beträgt 0,63 bei der externen Validierung an Teilnehmern der Normative Aging Study⁷⁶, 0,816 an Teilnehmern der San Antonio Heart Study⁸⁸, 0,691 bzw. 0,808 an Männern bzw. Frauen der Validierungskohorte der HEART-Studie⁶⁶, 0,57 bzw. 0,68 nach Rekalibrierung an Männern bzw. Frauen der Cardiovascular Health Study²⁰ und 0,752 bzw. 0,751 bei Anwendung des Gesamtcholesterinwertes bzw. des LDL-Cholesterinwerts an der Validierungskohorte der Reynolds-Studie⁸¹. Bei der Überprüfung der Validität der für die verschiedenen Endpunkte (je nach ihrem Gesamtrisiko) modifizierten Gleichungen von Wilson et al. 1998¹⁰⁰ an Teilnehmern der Framingham-Kohorte von D'Agostino et al. 2008²⁸ (zum Teil die gleiche Population wie bei Wilson et al. 1998¹⁰⁰) liegen die AUC-Werte zwischen 0,733 und 0,847.

Bei der einzigen externen Validierung an der deutschen Population, Männer der MONICA-Studie⁶¹, zeigt sich ein AUC-Wert in Höhe von 0,735. In fast gleicher Höhe liegt der AUC-Wert bei der Validierung nach Rekalibrierung an männlichen Teilnehmern der italienischen CUORE-Studie³⁴, 0,723. Die Validierung an männlichen Teilnehmern der PRIME-Studie³² zeigt niedrigere AUC-Werte sowohl für die Population aus Nordirland als auch für die aus Frankreich, 0,66 bzw. 0,68. Außerdem wird die Ereignisrate für die beiden Populationen überschätzt, der P/O-Wert beträgt 1,34 bzw. 2,35.

Tabelle 18: Externe Validierung der Prognoseinstrumente aus der Framingham-Kohorte von Wilson et al. 1998

Studie	Prognose-instrument	Population	Diskrimination (AUC)	Kalibrierung (P/O-Wert)
Orford et al. 2002 ⁷⁶	FS-Score nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰	Teilnehmer der Normative Aging Study, Boston, USA (gesunde Männer ohne DM bzw. arterieller Hypertonie), n = 1.393. Alter: 30-74 Jahre, RJ: ab 1961, FU = 10 Jahre	KHK (Tod, MI, AP) in ≤ 10 Jahren 0,63	KHK (Tod, MI, AP) in ≤ 10 Jahren 1,08
Empana et al. 2003 ³²	FS-Gleichung nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰	Männliche Teilnehmer ohne KHK der PRIME-Studie, n = 9.758. Alter: 50-59 Jahre, RJ: 1991-1993, FU = 5 Jahre. Nordirland, n = 2.399 Frankreich, n = 7.359	KHK (Tod, MI, AP) in ≤ 5 Jahren 0,66 0,68	KHK (Tod, MI, AP) in ≤ 5 Jahren 1,34 2,35
Koenig et al. 2004 ⁶¹	FS-Gleichung nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰	Männer ohne MI der MONICA-Studie, Deutschland, n = 3.435, Alter: 45-74 Jahre, RJ: 1984-1995, FU = 6,6 Jahre	KE (Tod, MI) in ≤ 10 Jahren 0,735	K. A.
Stern et al. 2004 ⁸⁸	FS-Score nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰	25--64-Jährige Teilnehmer der San Antonio Heart Study ohne KVK, DM, Texas, USA, n = 2.758; RJ: 1979-1988, FU = 7-8 Jahre	KVK (Tod, MI, Rev., SA) in ? Jahren 0,816	K. A.
Ferrario et al. 2005 ³⁴	FS-Gleichung nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰ , rekali-briert nach D'Agostino ²⁶	Männliche Teilnehmer der CUORE-Studie, Italien, (Personen ohne KHK), n = 5.794. Alter: 35-69 Jahre, RJ: 1982-1996, FU = 9,1 Jahre	KE (Tod, MI, CABG) in ≤ 10 Jahren 0,723	K. A.
Mainous et al. 2007 ⁶⁶	FS-Score nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰	Validierungskohorte der HEART-Studie (Personen ohne KHK), ARIC-Studie, USA, n = 4.303. Alter: 45-64 Jahre, RJ: 1987-1989, FU = 9-12 Jahre	KHK (Tod, MI, Herzeingriff) in ≤ 10 Jahren 0,691/0,808 (M/F)	K.A.
Ridker et al. 2007 ⁸¹	FS-Score nach: Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰ (Gesamt-cholesterin/LDL-Cholesterin)	Validierungskohorte der Reynolds-Studie, USA. n = 8.158. Alter: ≥ 45 Jahre. RJ: ab 1992, FU = 8 Jahre	KVE (Tod, ischäm. SA, MI, Revask.) in ≤ 10 Jahren 0,752/0,751	-
D'Agostino et al. 2008 ²⁸	FS-Gleichung nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰ modifiziert für: KVK (M/F) KHK (M/F) SA (M/F) HI (M/F) CI (M/F)	Teilnehmer der Framingham-Kohorte ohne KVK (MI, AP, SA, TIA, HI, CI), USA, n = 8.491 RJ: 1968-1987, Alter: 30-74 Jahre. FU = 12 Jahre	Endpunkte s. Spalte links, In ? Jahren. 0,756/0,778 0,733/0,787 0,836/0,769 0,841/0,847 0,813/0,829	K. A.
Cao et al. 2008 ²⁰	FS-Gleichung nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰ , rekali-briert nach D'Agostino ²⁶ , aufgeteilt in 3 Kat.	Teilnehmer der Cardiovascular Health Study ohne KVK, USA. Alter: ≥ 65 Jahre, n = 2.159. RJ: 1996-1997, FU = 5,4 Jahre	KVK (Tod, MI, SA) in ≤ 5 Jahren (M/F) 0,57/0,68	K. A.

AP = Angina Pectoris. ARIC = Studienname. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). CABG = Koronare Bypass-Operation. CUORE = Studienname. DM = Diabetes mellitus. FS = Framingham-Studie. FU = Follow-up. HEART = Name des Risikoprognoseinstruments. HI = Herzinsuffizienz. CI = Claudicatio intermittens. K. A. = Keine Angaben. Kat. = Kategorie. KE = Koronares Ereignis. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVE = Kardiovaskuläres Ereignis. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. LDL = Lipoprotein geringer Dichte (engl.: low density lipoprotein). M/F = Männer/Frauen. MI = Myokardinfarkt. MONICA = Studienname. PRIME = Studienname. P/O = Prognose/Beobachtung (engl.: predicted/observed). Rev. = Revaskularisation. RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall. TIA = Transitorische ischämische Attacke. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. ? = Unklar.

7.3.3.3 Risikoscore aus der Framingham-Kohorte nach ATP-III

Insgesamt werden sechs Publikationen zur externen Validierung des Risikoscores nach ATP-III identifiziert.

Drei dieser Scores überprüfen den Risikoscore nach ATP-III^{3, 4} an den Populationen aus den USA. Die AUC-Werte betragen 0,631 für Männer bzw. 0,729 für Frauen bei der Validierung an den Teilnehmern der ARIC-Studie⁶⁹, 0,787 an der Validierungskohorte der Reynolds-Studie⁸¹ und 0,60 bzw. 0,78 (beim Endpunkt ohne bzw. mit Revaskularisation) an den Teilnehmern der Vorsorgestudie in Dallas²².

Die einzige externe Validierung an der deutschen Population, an Männern der PROCAM-Studie¹², zeigt einen AUC-Wert in Höhe von 0,778. Der Risikoscore nach ATP-III überschätzt die Ereigniswahrscheinlichkeit bei Männern der Northwick Park Heart Study II (Großbritannien)²⁵, der AUC-Wert beträgt dabei 0,618. Die Kalibrierung für Teilnehmer der australischen Dubbo-Studie⁸⁴ liegt für Männer und Frauen im Bereich von 1,09 bzw. 1,08.

Tabelle 19: Externe Validierung des Risikoscores aus der Framingham-Kohorte nach ATP-III

Studie	Prognose-instrument	Population	Diskrimination (AUC)	Kalibrierung (P/O-Wert)
Assmann et al. 2002 ¹²	FS-Score nach ATP-III 2001 ^{3, 4}	Männer aus PROCAM-Studie ohne KHK, ZVE, Deutschland, n = 5.159, Alter: 35-65 Jahre, RJ: 1978-1985, FU = 10 Jahre	KE (Tod, MI) in ≤ 10 Jahren 0,778	K. A.
Simons et al. 2003 ⁸⁴	FS-Gleichungen nach ATP-III, 2001 ^{3, 4}	Teilnehmer ohne KHK, SA, DM der Dubbo-Studie, Australien, n = 1.800, Alter: 60-79 Jahre, RJ: 1988, FU = ?	K. A.	KVE (Tod, MI, SA) in ≤ 10 Jahren (M/F) 1,09/10,8
McNeill et al. 2005 ⁶⁹	FS-Score nach ATP-III, 2001 ^{3, 4}	Teilnehmer ohne MI, Rev., SA, DM der ARIC-Studie USA. n = 12.089, Alter: 45-64 Jahre, RJ: 1987-1989, FU = 11 Jahre	KE (Tod, MI, Rev.) in ≤ 10 Jahren (M/F) 0,631/0,729	K. A.
Cooper et al. 2005 ²⁵	FS-Score nach ATP-III, 2001 ^{3, 4}	Männer der Northwick Park Heart Study II, UK, (gesunde Männer), n = 1.364. Alter: 50-64 Jahre, RJ: ?, FU = 10,8 Jahre	KE (Tod, MI, CABG) 0,618	KE (Tod, MI, CABG) in ≤ 10 Jahren 2,13
Ridker et al. 2007 ⁸¹	FS-Score nach: ATP-III, 2001 ^{3, 4}	Validierungskohorte der Reynolds-Studie, USA. n = 8.158. Alter: ≥ 45 Jahre. RJ ab 1992, FU = 8 Jahre	KVE (Tod, ischäm. SA, MI, Revask.) in ≤ 10 Jahren 0,787	K. A.
Church et al. 2007 ²²	FS-Score nach ATP-III, 2001 ^{3, 4} KE (Tod, MI) KE (Tod, MI, Rev.)	Teilnehmer der Vorsorgestudie in Dallas, USA (Studie mit Elektrotomografie), n = 3.619, Alter = 54 ± 10 Jahre, RJ: 1995-2000, FU = 3,5 Jahre	Endpunkte s. Spalte links. In ≤ 10 Jahren 0,60 0,78	K. A.

ARIC = Studienname. ATP-III = Name des Risikoprognoseinstruments. AUC = Fläche unter der Kurve (engl. area under curve). CABG = Koronare Bypass-Operation. DM = Diabetes mellitus. FS = Framingham-Studie. FU = Follow-up. K. A. = Keine Angaben. KE = Koronares Ereignis. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVE = Kardiovaskuläres Ereignis. M/F = Männer/Frauen. MI = Myokardinfarkt. PROCAM = Studienname. P/O = Prognose/Beobachtung (engl.: predicted/observed). Rev. = Revaskularisation. RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall. UK = Vereinigtes Königreich. ZVE = Zerebrovaskuläres Ereignis. ? = Unklar.

7.3.3.4 Risikogleichung aus der Framingham-Kohorte von D'Agostino et al. 2001

Die Risikogleichung aus der Framingham-Kohorte nach D'Agostino et al. 2001²⁶ wird bislang nur in zwei Publikationen validiert (beide Publikationen stammen aus den USA), davon in einer Publikation an mehreren Populationen²⁶. Angaben zur Kalibrierung fehlen in beiden Publikationen. Der AUC-Wert beträgt 0,57 bei der Überprüfung an den 50- bis 75-Jährigen aus Ohio⁷ und liegt im Bereich von 0,63 bis 0,75 für Männer und von 0,66 bis 0,83 für Frauen bei der Validierung nach Rekalibrierung an mehreren Populationen in der anderen Veröffentlichung²⁶.

Tabelle 20: Externe Validierung der Risikogleichung aus der Framingham-Kohorte von D'Agostino et al. 2001

Studie	Prognose-instrument	Population	Diskrimination (AUC)	Kalibrierung (P/O-Wert)
Aktas et al. 2004 ⁷	FS-Gleichung nach D'Agostino et al. 2001 ²⁶	50-75-Jährige ohne KVK, Cleveland, Ohio, USA, n = 3.554; RJ: 1990-2002, FU = 8 Jahre	KVK-Mort. in ? Jahren 0,57	K. A.
D'Agostino et al. 2001 ²⁶	FS-Gleichung nach D'Agostino et al. 2001 ²⁶ , rekali-briert nach D'Agostino et al. 2001 ²⁶	6 Kohortenstudien, USA, n = 23.424, Alter: 30-81 Jahre; RJ: 1965-1991, FU = 12 Jahre Männer (eigene AUC): - ARIC, weiße Amer. (0,76) - ARIC, schwarze Amer. (0,70) - PHS, weiße Amer. (0,64) - HHP, japan. Amer. (0,74) - PRHHP, hispan. Amer. (0,72) - SHS, native Amer. (0,77) - CHS, weiße Amer. (0,69) Frauen (eigene AUC): - ARIC, weiße Amer. (0,84) - ARIC, schwarze Amer. (0,85) - SHS, native Amer. (0,86) - CHS, weiße Amer. (0,68)	KE (Tod, MI) in ≤ 5 Jahren: Männer 0,75 0,67 0,63 0,72 0,69 0,69 0,63 Frauen 0,83 0,79 0,75 0,66	K. A.

Amer. = Amerikaner. ARIC = Studienname. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). CHS = Studienname. FS = Framingham-Studie. FU = Follow-up. HHP = Studienname. K. A. = Keine Angaben. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. Mort. = Mortalität. P/O = Prognose/Beobachtung (engl.: predicted/observed). PHS = Studienname. RJ = Rekrutierungsjahre. PRHHP = Studienname. SHS = Studienname. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. ? = Unklar.

7.3.3.5 PROCAM-Gleichungen und -Scores

Von den PROCAM-Prognoseinstrumenten werden bislang nur Gleichungen und Scores von 2002 validiert¹². Drei männliche Populationen aus verschiedenen europäischen Ländern werden dabei in die Validierung einbezogen. PROCAM überschätzt deutlich die Ereigniswahrscheinlichkeit in den Populationen von Frankreich und Nordirland³² sowie der UK-Population²⁵ (P/O = 2,76, 1,78 und 2,17). Der AUC-Wert für diese Populationen liegt bei 0,61 bis 0,64. Nach Rekalibrierung dieser Gleichung für die italienische Population der CUORE-Studie³⁴ zeigt sich eine bessere Diskrimination, AUC-Wert = 0,735.

Tabelle 21: Externe Validierung der PROCAM-Prognoseinstrumente

Studie	Prognose-instrument	Population	Diskrimination (AUC)	Kalibrierung (P/O-Wert)
Empana et al. 2003 ³²	PROCAM-Gleichung nach Assmann et al. 2002 ¹²	Männliche Teilnehmer ohne KHK der PRIME-Studie, n = 9.758. Alter: 50-59 Jahre, RJ: 1991-1993, FU = 5 Jahre. Nordirland, n = 2.399 Frankreich, n = 7.359	KE (Tod, MI) in ≤ 5 Jahren 0,61 0,64	KE (Tod, MI) in ≤ 5 Jahren 1,78 2,76
Cooper et al. 2005 ²⁵	PROCAM-Score nach Assmann et al. 2002 ¹²	Männer der Northwick Park Heart Study II, UK, n = 2.732 (gesunde Männer). Alter: 50-64 Jahre, RJ: ?, FU = 10,8 Jahre	KE (Tod, MI, CABG) ≤ ? Jahre: 0,630	KE (Tod, MI, CABG) in ≤ 10 Jahren 2,17
Ferrario et al. 2005 ³⁴	PROCAM-Gleichung nach Assmann et al. 2002 ¹² , rekali-briert nach D'Agostino ²⁶	Männliche Teilnehmer der CUORE-Studie, Italien, (Personen ohne KHK), n = 5.794. Alter: 35-69 Jahre, RJ: 1982-1996, FU = 9,1 Jahre	KE (Tod, MI, CABG) in ≤ 10 Jahren: 0,735	K. A.

AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). CABG = Koronare Bypass-Operation. CUORE = Name des Risikoprognoseinstruments. FU = Follow-up. K. A. = Keine Angaben. KE = Koronares Ereignis. KHK = Koronare Herzkrankheit. MI = Myokardinfarkt. P/O = Prognose/Beobachtung (engl.: predicted/observed). PRIME = Studienname. PROCAM = Name des Risikoprognoseinstruments. RJ = Rekrutierungsjahre. UK = Vereinigtes Königreich. ? = Unklar.

7.3.3.6 Paneuropäische Prognoseinstrumente

Die aus den Daten für Männer süd- bzw. nördlicher Regionen der Seven Countries Study abgeleiteten Gleichungen²⁴ werden in der gleichen Publikation⁷¹ gegenseitig validiert. Sowohl für koronare Mortalität als auch für koronare Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt) und KHK (Tod, Myokardinfarkt, Angina Pectoris) überschätzen die auf Basis nördlicher Länder abgeleiteten Gleichungen die Ereigniswahrscheinlichkeiten in südlichen Ländern (P/O von 1,47 bis 1,78). Die anhand der Daten für südliche Länder abgeleiteten Gleichungen unterschätzen dagegen die Ereigniswahrscheinlichkeiten in nördlichen Ländern (P/O von 0,51 bis 0,61).

Die SCORE-Charts²⁴ werden an zwei verschiedenen USA-Populationen validiert, dabei werden in beiden Fällen Tabellen für Hochrisikoländer angewendet. Beim Einsatz dieser Charts an der Validierungskohorte des HEART-Scores⁶⁶ (4.303 Teilnehmer im Alter von 45 bis 64 Jahren) liegt der AUC-Wert für Männer 0,619 und für Frauen 0,687. Bei Validierung an 3.554 von 50- bis 75-Jährigen ohne KVK aus Cleveland, Ohio⁷, beträgt dieser Wert 0,73.

Tabelle 22: Externe Validierung der Prognoseinstrumente aus paneuropäischen Studien

Studie	Prognoseinstrument	Population	Diskrimination (AUC)	Kalibrierung (P/O-Wert)
Menotti et al. 2000 ⁷¹	Seven Countries Study ²⁴ Koeffizient für nördliche Länder	Männer der südlichen Länder ohne KHK, Seven Countries Study, n = 5.897. Alter: 40-59 Jahre, RJ: 1958-1964, FU = 10 Jahre	K. A.	KHK-Mort. 1,47 KE (Tod, MI) 1,65 KHK (KE, AP) 1,78 (in ≤ 10 Jahren)
Menotti et al. 2000 ⁷¹	Seven Countries Study ²⁴ Koeffizient für südliche Länder	Männer der nördlichen Länder ohne KHK, Seven Countries Study, n = 2.213. Alter: 40-59 Jahre, RJ: 1958-1964, FU = 10 Jahre	K. A.	KHK-Mort. 0,61 KE (Tod, MI) 0,60 KHK (KE, AP) 0,51 (in ≤ 10 Jahren)
Aktas et al. 2004 ⁷	SCORE-Gleichung für Hochrisikoland ²⁴	50- bis 75-Jährige ohne KVK, Cleveland, Ohio, USA, n = 3.554: RJ: 1990-2002, FU = 8 Jahre	KVK-Mort. in ? Jahren 0,73	K. A.
Mainous et al. 2007 ⁶⁶	SCORE-Charts für Hochrisikoland ²⁴	Validierungskohorte der HEART-Studie (Personen ohne KHK), ARIC-Studie, USA, n = 4.303, Alter: 45-64 Jahre, RJ: 1987-1989, FU = 9-12 Jahre	KHK (Tod, MI, Herzeingriff) in ≤ 10 Jahren 0,619/0,687 (M/F)	K. A.

ARIC = Studienname. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). FU = Follow-up. HEART = Studienname. K. A. = Keine Angaben. KE = Koronares Ereignis. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. M/F = Männer/Frauen. Mort. = Mortalität. P/O = Prognose/Beobachtung (engl.: predicted/observed). RJ = Rekrutierungsjahre. SCORE = Name des Risikoprognoseinstruments. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. ? = Unklar.

7.3.3.7 Gleichungen und Scores aus britischen Populationen

Die NPHS-II-Gleichung²⁵ wird an einer eigenen Validierungskohorte überprüft und zeigt bei leichter Überschätzung der Ereigniswahrscheinlichkeit (P/O = 1,25) einen AUC-Wert von 0,66. Die ASSIGN-Gleichung¹⁰⁴ wird dagegen an der Validierungskohorte der anderen Studie, QRISK-Studie⁵², validiert. Bei mäßiger Überschätzung des Risikos sowohl für Männer als auch für Frauen (P/O = 1,35 und 1,38) ergeben sich entsprechende AUC-Werte in Höhe von 0,764 bzw. 0,784.

Die ursprüngliche GRISK-Gleichung⁵² wird sowohl an der eigenen Validierungskohorte⁵² als auch an der Validierungskohorte der QRISK2-Studie⁵⁴ getestet (übrigens Daten aus gleicher QRESEARCH-Datenbank für England und Wales, UK). Bei Kalibrierungswerten gegen 1 an eigener Validierungskohorte liegen die AUC-Werte bei 0,767 für Männer und 0,788 für Frauen an dieser Kohorte⁵² und bei 0,788 für Männer und 0,814 für Frauen an der Validierungskohorte der QRISK2-Studie⁵⁴.

In einer weiteren Arbeit gleicher Autoren wird die modifizierte QRISK-Gleichung⁵³ an zwei Populationen extern validiert⁵¹, bei einer Population handelt es sich dabei wiederum um die Daten aus der QRESEARCH-Datenbank. Die Kalibrierung an der Population aus der QRESEARCH-Datenbank zeigt die Werte von gegen 1, die Kalibrierung an der Population der THIN-Praxen die Werte von 0,87 und 0,90 (für Männer bzw. Frauen). Die AUC-Werte liegen ebenfalls bei beiden Validierungen relativ gleich (0,770 vs. 0,762 für Männer und 0,788 vs. 0,789 für Frauen).

Auch die QRISK-2-Gleichungen⁵⁴ werden an der Validierungskohorte der gleichen Studie getestet⁵⁴. Die AUC-Werte betragen 0,792 für Männer und 0,817 für Frauen.

Tabelle 23: Externe Validierung der Prognoseinstrumente aus britischen Studien

Studie	Prognose-instrument	Population	Diskrimination (AUC)	Kalibrierung (P/O-Wert)
Cooper et al. 2005 ²⁵	NPHS-II-Gleichung ²⁵	Männer der NPHS-II, UK, (Validierungskohorte), n = 1.364. Alter: 50-64 Jahre, RJ: ?, FU = 10,8 Jahre	KE (Tod, MI, CABG) 0,66	KE (Tod, MI, CABG) 1,25
Hippisley-Cox et al. 2007 ⁵²	ASSIGN-Gleichung ¹⁰⁴	Validierungskohorte der QRISK-Studie (Personen ohne KVK, DM), Daten aus 160 Hausarztpraxen der QRESEARCH-Datenbank (England und Wales, UK). n = 614.553; Alter: 35-74 Jahre, RJ: 1995-2007, FU = 6,5 Jahre	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F) 0,764/0,784	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F) 1,35/1,38
Hippisley-Cox et al. 2007 ⁵²	QRISK-Gleichung ⁵²	Validierungskohorte der QRISK-Studie (Personen ohne KVK, DM), Daten aus 160 Hausarztpraxen der QRESEARCH-Datenbank (England und Wales, UK). n = 614.553; Alter: 35-74 Jahre, RJ: 1995-2007, FU = 6,5 Jahre	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F): 0,767/0,788	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F) 1,00/1,02
Hippisley-Cox et al. 2008 ⁵⁴	QRISK-Gleichung ⁵²	Validierungskohorte der QRISK-2-Studie (Personen ohne KVK), Daten aus 176 Hausarztpraxen der QRESEARCH-Datenbank (England und Wales, UK), n = 750.232; Alter: 35-74 Jahre, RJ: 1993-2008, FU = 7 Jahre	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F): 0,788/0,814	K. A.
Hippisley-Cox et al. 2008 ⁵¹	QRISK-Gleichung, modifiziert ⁵³	Daten von 607.733 Patienten ohne KVK, DM, Statintherapie der QRESEARCH-Datenbank (England und Wales, UK) ⁵² . Alter: 35-74 Jahre, RJ: 1995-2007, FU = 6,5 Jahre Daten von 1.072.800 Patienten ohne KVK, DM, Statintherapie der 288 THIN-Praxen (Schottland, Nordirland, UK) Alter: 35-74 Jahre, RJ: 1995-2006, FU = ?	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F): 0,770/0,788 0,762/0,789	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F): 0,97/1,00 0,87/0,90
Hippisley-Cox et al. 2008 ⁵⁴	QRISK-2-Gleichung ⁵⁴	Validierungskohorte der QRISK-2-Studie (Personen ohne KVK), Daten aus 176 Hausarztpraxen der QRESEARCH-Datenbank (England und Wales, UK), n = 750.232; Alter: 35-74 Jahre, RJ: 1993-2008, FU: 7 Jahre	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F): 0,792/0,817	K. A.

ASSIGN = Name des Risikoprognoseinstruments. AUC = Fläche unter der Kurve (engl. area under curve). CABG = Koronare Bypass-Operation. DM = Diabetes mellitus. FU = Follow-up. K. A. = Keine Angaben. KE = Koronares Ereignis. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. M/F = Männer/Frauen. MI = Myokardinfarkt. NPHS-II = Name des Risikoprognoseinstruments. P/O = Prognose/Beobachtung (engl.: predicted/observed). QRESEARCH = Name der Datenbank. QRISK = Name des Risikoprognoseinstruments. QRISK-2 = Studienname. RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall. THIN = Name der Datenbank. TIA = Transitorische ischämische Attacke. UK = Vereinigtes Königreich. ? = Unklar.

7.3.3.8 Prognoseinstrumente aus USA-Populationen

Bei zwei von drei externen Validierungen der Prognoseinstrumente aus USA-Studien handelt es sich um die Überprüfung der Reproduzierbarkeit. Bei solcher Validierung des Reynolds Risk Score⁸¹ zeigen sich relativ hohe AUC-Werte von 0,808 und 0,809 für die beiden überprüften Modelle (best-fitting und simplifiziert)⁸¹. Bei der Validierung des HEART-Score²⁴ liegen die AUC-Werte etwas niedriger, 0,649 für Männer und 0,788 für Frauen⁶⁶.

Bei der externen Validierung der Schlaganfall-Gleichungen von Wolf et al. 1991¹⁰² bezogen auf die 5.711 Teilnehmer der amerikanischen CHS-Studie im Alter von über 65 Jahren betragen die entsprechenden AUC-Werte für Männer und Frauen 0,69 und 0,73⁶⁵.

Tabelle 24: Externe Validierung der Prognoseinstrumente aus USA-Studien

Studie	Prognose-instrument	Population	Diskrimination (AUC)	Kalibrierung (P/O-Wert)
Mainous et al. 2007 ⁶⁶	HEART-Score ²⁴	Validierungskohorte der HEART-Studie (Personen ohne KHK), ARIC-Studie, USA, n = 4.303. Alter: 45-64 Jahre, RJ: 1987-1989, FU = 9-12 Jahre	KHK (Tod, MI, Herzeingriff) in ≤ 10 Jahren 0,649/0,788 (M/F)	K. A.
Ridker et al. 2007 ⁸¹	Reynolds Risk Score ⁸¹ . Modelle: - best-fitting - simplifiziert	Validierungskohorte der Reynolds-Studie, USA. n = 8.158. Alter: ≥45 Jahre. RJ: ab 1992, FU = 8 Jahre	KVE (Tod, ischäm. SA, MI, Revask.) 0,809 0,808	K. A.
Lumley et al. 2002 ⁶⁵	FS-Schlaganfall-Gleichung nach Wolf et al. 1991 ¹⁰²	Teilnehmer der CHS-Studie ohne SA, USA, n = 5.711 RJ: 1989-1992, Alter: ≥ 65 Jahre, FU = 6,3 Jahre	SA in ≤ 5 Jahren (M/F) 0,69/0,73	K. A.

ARIC = Studienname. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). CHS = Studienname. FS = Framingham-Studie. FU = Follow-up. HEART = Name des Risikoprognoseinstruments. K. A. = Keine Angaben. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVE = Kardiovaskuläres Ereignis. M/F = Männer/Frauen. MI = Myokardinfarkt. P/O = Prognose/Beobachtung (engl.: predicted/observed). RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall. USA = Vereinigte Staaten von Amerika.

7.3.3.9 Prognoseinstrumente aus asiatischen Populationen

Hinsichtlich der Prognoseinstrumente aus asiatischen Populationen liegt bisher Information nur über die externe Validierung der Gleichungen von Zhang et al. 2005¹⁰⁵ vor. Dabei wird nur die Reproduzierbarkeit dieses Instruments an der eigenen Validierungskohorte (männliche Stahlarbeiter der Region Peking, China) überprüft. Die AUC-Werte für verschiedene Endpunkte (KHK, Schlaganfall) liegen im Bereich von 0,76 bis 0,82.

Tabelle 25: Externe Validierung der Prognoseinstrumente aus asiatischen Studien

Studie	Prognose-instrument	Population	Diskrimination (AUC)	Kalibrierung (P/O-Wert)
Zhang et al. 2005 ¹⁰⁵	Gleichungen nach Zhang et al. 2005 ¹⁰⁵	Validierungskohorte der Studie von Zhang et al. 2005, China n = 1.400. Alter: 18-74 Jahre, RJ: 1974-1980, FU = 13,5 Jahre.	KHK (Tod, MI, AP): 0,76 Ischäm. SA: 0,78 Hämorrh. SA: 0,82	K. A.

AP = Angina Pectoris. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). FU = Follow-up. KHK = Koronare Herzkrankheit. MI = Myokardinfarkt. P/O = Prognose/Beobachtung (engl.: predicted/observed). RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall.

7.3.4 Vergleichsstudien verschiedener Prognoseinstrumente

Die Publikationen mit Angaben zum Vergleich verschiedener Prognoseinstrumente sind in Tabelle 26 bis Tabelle 28 aufgeführt. Es sind insgesamt 14 Publikationen in die Bewertung einbezogen. In fünf Publikationen gibt es Angaben zum Vergleich von verschiedenen Prognoseinstrumenten durch Anwendung auf die Ableitungskohorte eines dieser Instrumente^{12, 25, 26, 34, 104}, in sechs durch die Anwendung auf die Validierungskohorte^{51, 52, 54, 65, 66, 81} und in neun Publikationen zum Vergleich von mehreren Prognoseinstrumenten durch Anwendung auf andere Populationen^{7, 25, 32, 34, 51, 52, 66, 76, 81}. Wegen der Ähnlichkeit der Populationen haben prognostische Instrumente größere Chancen, eine bessere Übereinstimmung bei der Anwendung auf die Validierungskohorte und insbesondere auf die Ableitungskohorte als bei der Anwendung auf eine abweichende Population zu zeigen.

7.3.4.1 Vergleich der Validität von Risikoprognoseinstrumenten durch Anwendung auf die Ableitungskohorte eines dieser Prognoseinstrumente

In fünf Publikationen^{12, 25, 26, 34, 104} liegen Angaben zum Vergleich von insgesamt sieben externen Prognoseinstrumenten mit auf Datenbasis der entsprechenden Ableitungspopulation berechneten Prognoseinstrumenten vor. So wird die externe Validität der Framingham-Gleichungen (verschiedene Modifikationen) mit der internen Validität der CUORE- und der NPHS-II-Gleichungen sowie der ASSIGN- und PROCAM-Scores verglichen, die externe Validität des PROCAM-Scores mit der internen Validität der NPHS-II- und der CUORE-Gleichungen. In einer Publikation wird die Framingham-Gleichung den Berechnungen aus Cox-Modellen für mehrere USA-Populationen gegenübergestellt. In einer weiteren Publikation wird die Framingham-Gleichung mit den Berechnungen aus der Risikogleichung bzw. dem Risikoscore der PROCAM-Studienpopulation verglichen.

Die mit aus Daten für die eigene Population berechneten Prognoseinstrumente zeigen in allen Publikationen eine bessere Kalibrierung und Diskrimination (nähe zu 1 liegende P/O-Werte sowie höhere AUC-Werte).

Tabelle 26: Vergleich von externen mit aus Daten für eigene Population berechneten Prognoseinstrumenten

Studie	Prognoseinstrument	Population	Diskrimination (AUC)	Kalibrierung (P/O-Wert)
D'Agostino et al. 2001 ²⁶	- FS-Gleichung nach D'Agostino et al. 2001 ²⁶ , rekali­briert nach D'Agostino et al. 2001 ²⁶ . - Eigenes Cox-Modell	6 Kohortenstudien, USA, n = 23.424, Alter: 30-81 Jahre RJ: 1965-1991, FU = 12 Jahre Männer - ARIC, weiße Amer. - ARIC, schwarze Amer. - PHS, weiße, Amer. - HHP, japan. Amer. - PRHHP, hispan. Amer. - SHS, native Amer. - CHS, weiße Amer. Frauen - ARIC, weiße Amer. - ARIC, schwarze Amer. - SHS, native Amer. - CHS, weiße Amer.	KE (Tod, MI) in ≤ 5 Jahren: Männer 0,75/0,76 0,67/0,70 0,63/0,64 0,72/0,74 0,69/0,72 0,69/0,77 0,63/0,69 Frauen 0,83/0,84 0,79/0,85 0,75/0,86 0,66/0,68	K. A.
Assmann et al. 2002 ¹²	- FS-Score nach ATP-III 2001 ^{3,4} . - PROCAM-Cox ¹² - PROCAM-Score ¹²	Männer der PROCAM-Studie ohne KHK, ZVE, Deutschland, n = 5.159, Alter: 35-65 Jahre, RJ: 1978-1985, FU = 10 Jahre	KE (Tod, MI) in ≤ 10 Jahren 0,778 0,829 0,824	K. A.

Fortsetzung Tabelle 26: Vergleich von externen mit aus Daten für eigene Population berechneten Prognoseinstrumenten

Studie	Prognoseinstrument	Population	Diskrimination (AUC)	Kalibrierung (P/O-Wert)
Cooper et al. 2005 ²⁵	- NPHS-II Gleichung ²⁵ - PROCAM-Score nach Assmann et al. 2002 ¹² - FS-Score nach ATP-III, 2001 ^{3, 4}	Männer der Northwick Park Heart Study II, UK, (gesunde Männer), n = 1.364. Alter: 50-64 Jahre, RJ: ?, FU = 10,8 Jahre	KE (Tod, MI, CABG) 0,66 0,63 0,62	KE (Tod, MI, CABG) 0,80 0,46 0,47
Ferrario et al. 2005 ³⁴	PROCAM-Gleichung nach Assmann et al. 2002 ¹² , rekali­briert nach D'Agostino ²⁶ - FS-Gleichung nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰ , rekali­briert nach D'Agostino ²⁶ -CUORE-Gleichung	Männliche Teilnehmer der CUORE-Studie, Italien, (Personen ohne KHK), n = 5.794. Alter: 35-69 Jahre, RJ: 1982-1996, FU = 9,1 Jahre	KE (Tod, MI, CABG) in ≤ 10 Jahren: 0,735 0,723 0,742	K. A.
Woodward et al. 2007 ¹⁰⁴	- FS-Gleichung nach Anderson et al. 1991 ¹⁰ - ASSIGN-Score ¹⁰⁴	Teilnehmer der Scottish Heart Health Extended Kohorte ohne KHK, ZVE (Schottland, UK) n = 13.297, Alter: 30-74 Jahre, RJ: 1984-1995, FU = >10 Jahre	KVK (Tod, KHK, ZVE, Revask.) in ≤10 Jahren (M/F) 0,716/0,741 0,727/0,765	KVK (Tod, KHK, ZVE, Revask.) in ≤ 10 Jahren (M/F) 1,37/1,50 1,23/1,45

Amer. = Amerikaner. ARIC = Studienname. ASSIGN = Name des Risikoprognoseinstruments. ATP-III = Name des Risikoprognoseinstruments. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). CABG = Koronare Bypass-Operation. CHS = Studienname. CUORE = Name des Risikoprognoseinstruments. FS = Framingham-Studie. FU = Follow-up. HHP = Studienname. K. A. = Keine Angaben. KE = Koronares Ereignis. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. M/F = Männer/Frauen. MI = Myokardinfarkt. NPHS-II = Name des Risikoprognoseinstruments. PHS = Studienname. PRHHP = Studienname. PROCAM = Name des Risikoprognoseinstruments. RJ = Rekrutierungsjahre. SHS = Studienname. UK = Vereinigtes Königreich. ZVE = Zerebrovaskuläres Ereignis.

Grau markiert = Ergebnisse mit aus Daten für die eigene Population errechneten Prognoseinstrumenten.

7.3.4.2 Vergleich der Validität von Risikoprognoseinstrumenten durch Anwendung auf die Validierungskohorte eines dieser Prognoseinstrumente

In sechs Publikationen^{51, 52, 54, 65, 66, 81} werden insgesamt neun externe Prognoseinstrumente den Berechnungen aus den Daten für die entsprechende Validierungskohorte eines Prognoseinstruments gegenübergestellt. Dabei handelt es sich meistens um eine externe Validierung der framinghamschen Prognoseinstrumente (nach Anderson et al. 1991¹⁰, Wolf et al. 1991¹⁰², Wilson et al. 1998¹⁰⁰ bzw. ATP-III^{3, 4}) an den Validierungskohorten der HEART-⁶⁶, Reynolds-⁸¹, CHS-⁶⁵ bzw. QRISK-Populationen^{51, 52, 54} aber auch um eine externe Validierung von SCORE-Risikotabellen²⁴ an der Validierungskohorte der HEART-Studie⁶⁶, der ASSIGN-Gleichung¹⁰⁴ an der QRISK-Population⁵² sowie der QRISK-Gleichung⁵⁴ an der QRISK-2-Population⁵⁴.

Mit Ausnahme von einer Berechnung⁶⁶ zeigen alle aus Daten für ähnliche Population berechneten Prognoseinstrumente eine zumindest etwas bessere Kalibrierung und Diskrimination (nähe zu 1 liegende P/O-Werte sowie höhere AUC-Werte). Die Ausnahme bildet der Framingham-Score nach Wilson et al. 1998¹⁰⁰ im Vergleich zum HEART-Score an der Validierungskohorte der HEART-Studie⁶⁶.

Tabelle 27: Vergleich von externen mit aus Daten für ähnliche Population berechneten Prognoseinstrumenten

Studie	Prognoseinstrument	Population	Diskrimination (AUC)	Kalibrierung (P/O-Wert)
Mainous et al. 2007 ⁶⁶	- HEART-Score ²⁴ - FS-Score nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰ - SCORE-Charts für Hochrisikoland ²⁴	Validierungskohorte der HEART-Studie (Personen ohne KHK), ARIC-Studie, USA, n = 4.303. Alter: 45-64 Jahre, RJ: 1987-1989, FU = 9-12 Jahre	KHK (Tod, MI, Herzeingriff) in ≤ 10 Jahren (M/F) 0,649/0,788 0,691/0,808 0,619/0,687	K. A.
Ridker et al. 2007 ⁸¹	FS-Score nach: - ATP-III, 2001 ^{3, 4} . - Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰ (Gesamtcholesterin//LDL-Cholesterin) Score aus WHS-Daten aber mit FS-Variablen - ATP-III, 2001 ^{3, 4} . - Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰ (Gesamtcholesterin//LDL-Cholesterin) Reynolds Risk Score ⁸¹ . Modelle: - best-fitting - simplifiziert	Validierungskohorte der Reynolds-Studie, USA. n = 8.158. Alter: ≥45 Jahre. RJ: ab 1992, FU = 8 Jahre	KVE (Tod, ischäm. SA, MI, Revask.) 0,787 0,752/0,751 0,805 0,791/0,791 0,809 0,808	-
Lumley et al. 2002 ⁶⁵	CHS-Modell Risikogleichung ⁶⁵ FS-Gleichung nach Wolf et al. 1991 ¹⁰²	Validierungskohorte der CHS, USA. n = 1.912. Alter: ≥65 Jahre. RJ: 1889-1992, FU = 6,3 Jahre.	SA in ≤ 5 Jahren (M/F) 0,65/0,77 0,63/0,73	
Hippisley-Cox et al. 2007 ⁵²	- QRISK-Gleichung ⁵² - ASSIGN-Gleichung ¹⁰⁴ - FS-Gleichung nach Anderson et al. 1991 ¹⁰	Validierungskohorte der QRISK-Studie (Personen ohne KVK, DM), Daten aus 160 Hausarztpraxen der QRESEARCH-Datenbank (England und Wales, UK). n = 614.553; Alter: 35-74 Jahre, RJ: 1995-2007, FU = 6,5 Jahre	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F): 0,767/0,788 0,764/0,784 0,760/0,774	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F) 1,00/1,02 1,35/1,38 1,47/1,18
Hippisley-Cox et al. 2008 ⁵¹	- QRISK-Gleichung, modifiziert ⁵³ - FS-Gleichung nach Anderson et al. 1991 ¹⁰	Validierungskohorte der QRISK-Studie (Personen ohne KVK, DM), Daten von 607.733 Patienten ohne KVK, DM, Statintherapie der QRESEARCH-Datenbank (England und Wales, UK) ⁵² . Alter: 35-74 Jahre, RJ: 1995-2007, FU = 6,5 Jahre	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F): 0,770/0,788 0,762/0,776	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F): 0,97/1,00 1,49/1,19

Fortsetzung Tabelle 27: Vergleich von externen mit aus Daten für ähnliche Population berechneten Prognoseinstrumenten

Hippisley-Cox et al. 2008 ⁵⁴	<ul style="list-style-type: none"> - QRISK-2-Gleichung - QRISK-Gleichung⁵² - FS-Gleichung nach Anderson et al. 1991¹⁰, modifiziert nach NCCPC 2008⁹¹. 	Validierungskohorte der QRISK-2-Studie (Personen ohne KVK), Daten aus 176 Hausarztpraxen der QRESEARCH-Datenbank (England und Wales, UK), n = 750.232; Alter: 35-74 Jahre, RJ: 1993-2008, FU = 7 Jahre	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F): 0,792/0,817 0,788/0,814 0,779/0,800	K. A.
---	---	--	--	-------

ARIC = Studienname. ASSIGN = Name des Risikoprognoseinstruments. ATP-III = Name des Risikoprognoseinstruments. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). CHS = Studienname. DM = Diabetes mellitus. FS = Framingham-Studie. FU = Follow-up. HEART = Name des Risikoprognoseinstruments. K. A. = Keine Angaben Kat. = Kategorie. M/F = Männer/Frauen. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVE = Kardiovaskuläres Ereignis. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. LDL = Lipoprotein geringer Dichte (engl.: low density lipoprotein). MI = Myokardinfarkt. NCCPC = Name des Risikoprognoseinstruments. P/O = Prognose/Beobachtung (engl.: predicted/observed). QRESEARCH = Name der Datenbank. QRISK = Name des Risikoprognoseinstruments. QRISK-2 = Studienname. RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall. SCORE = Name des Risikoprognoseinstruments. TIA = Transitorische ischämische Attacke. UK = Vereinigtes Königreich. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. WHS = Women Health Study.

Grau markiert = Ergebnisse mit aus Daten für ähnliche Population errechneten Prognoseinstrumenten.

7.3.4.3 Vergleich der Validität von Prognoseinstrumenten durch Anwendung auf andere Populationen

Von neun Publikationen^{7, 25, 32, 34, 51, 52, 66, 76, 81} zum Vergleich von Prognoseinstrumenten durch Anwendung auf andere (an der Ableitung und Validierung nicht-beteiligte) Populationen werden in drei Publikationen Framingham und PROCAM^{25, 32, 34}, jeweils in zwei Framingham und SCORE^{7, 66} bzw. verschiedene Framingham-Instrumente untereinander^{76, 81} und jeweils in einer Publikation Framingham- und ASSIGN-Gleichungen⁵² sowie Framingham- und QRISK-Gleichungen⁵¹ gegenübergestellt. Keine der Testpopulationen ist eine Population aus Deutschland.

An einer USA-Population zeigt der Framingham-Score nach Wilson et al. 1998¹⁰⁰ einen besseren AUC-Wert als aus den Gleichungen von Anderson et al. 1991 abgeleiteten Risikotabellen nach Joint European Societies' Task Force Chart⁷⁷ (0,63 vs. 0,58)⁷⁶. An einer anderen USA-Population ist der AUC-Wert für den nach Wilson et al. 1998¹⁰⁰ im Vergleich zum Framingham-Score nach ATP-III^{3, 4} etwas niedriger (0,752 vs. 0,787 bzw. 0,751 vs. 0,787 bei der Kalkulation mit Gesamtcholesterin bzw. LDL-Cholesterin)⁸¹.

Der PROCAM-Score¹² überschätzt stärker das zu erwartende Risiko in einer Publikation sowohl für Populationen aus Frankreich als auch Nordirland (2,76 vs. 2,35 bzw. 1,78 vs. 1,34) und zeigt für diese Vergleiche etwas niedrigere AUC-Werte als die Framingham-Gleichung nach Wilson et al. 1998¹⁰⁰ (0,64 vs. 0,68 bzw. 0,61 vs. 0,66)³². In zwei weiteren Studien weisen die PROCAM-basierten Instrumente¹² eine etwas bessere Diskrimination jeweils im Vergleich zur Framingham-Gleichung nach Wilson et al. 1998¹⁰⁰ bzw. zum Framingham-Score nach ATP-III^{3, 4} an den italienischen bzw. britischen Populationen auf (0,735 vs. 0,723 bzw. 0,63 vs. 0,62)^{34, 25}. In der letzten Studie unterschätzen die beiden Scores fast gleich die zu erwartenden Ereigniswahrscheinlichkeiten (0,46 und 0,47)²⁵.

Die SCORE-Gleichung für das Hochrisikoland²⁴ zeigt eine bessere Diskrimination im Vergleich zur Framingham-Gleichung nach D'Agostino et al. 2001²⁶ in einer USA-Population (0,73 vs. 0,57)⁷, die SCORE-Charts für das Hochrisikoland²⁴ zeigen dagegen eine schlechtere Diskrimination als der Framingham-Score nach Wilson et al. 1998¹⁰⁰ sowohl für Männer als auch für Frauen an einer anderen USA-Population (0,691 vs. 0,619 bzw. 0,808 vs. 0,687)⁶⁶.

Die ASSIGN-Gleichung¹⁰⁴ zeigt eine ähnlich große Überschätzung des zu erwartenden Risikos wie die Framingham-Gleichung nach Anderson et al. 1991¹⁰ sowohl für Männer als auch für Frauen der Population aus England und Wales (1,35 vs. 1,47 und 1,38 vs. 1,18), sie weist allerdings eine etwas bessere Diskrimination auf (0,764 vs. 0,760 und 0,784 vs. 0,774)⁵².

Die modifizierte QRISK-Gleichung⁵³ zeigt etwas bessere AUC-Werte als die modifizierte (NCCPC) Framingham-Gleichung nach Anderson et al. 1991¹⁰ bei der Validierung an britischer Population (0,762 vs. 0,737 für Männer und 0,789 vs. 0,760 für Frauen)⁵¹. Die QRISK-Gleichung⁵³ überschätzt das zu erwartende Risiko und die Framingham-Gleichung¹⁰ unterschätzt dagegen dieses Risiko an der untersuchten Population⁵¹.

Tabelle 28: Vergleich von mehreren Prognoseinstrumenten durch Anwendung auf andere Populationen

Studie	Prognose-instrument	Population	Diskrimination (AUC)	Kalibrierung (P/O-Wert)
Orford et al. 2002 ⁷⁶	- FS-Score nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰ (20 Kat./5 Kat.) - FS-Risikotabellen von Joint European Societies' Task Force Chart ⁷⁷	Teilnehmer der Normative Aging Study, Boston, USA (gesunde Männer ohne DM bzw. arterieller Hypertonie), n = 1.393. Alter: 30-74 Jahre, RJ: ab 1961, FU = 10 Jahre	KHK (Tod, MI, AP) in ≤ 10 Jahren 0,63/0,60 0,58	KHK (Tod, MI, AP) in ≤ 10 Jahren 1,08
Ridker et al. 2007 ⁸¹	- FS nach ATP-III, 2001 ^{3,4} . - FS nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰ (Gesamtcholesterin/LDL-Cholesterin)	Validierungskohorte der Reynolds-Studie, USA. n = 8.158. Alter: ≥45 Jahre. RJ: ab 1992, FU = 8 Jahre	KVE (Tod, ischäm. SA, MI, Revask.) 0,787 0,752/0,751	-
Empana et al. 2003 ³²	- PROCAM-Gleichung nach Assmann et al. 2002 ¹² - FS-Gleichung nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰	Männliche Teilnehmer ohne KHK der PRIME-Studie, n = 9.758. Alter: 50-59 Jahre, RJ: 1991-1993, FU = 5 Jahre. Nordirland, n = 2.399 Frankreich, n = 7.359 Nordirland, n = 2.399 Frankreich, n = 7.359	KE (Tod, MI) in ≤ 5 Jahren 0,61 0,64 0,66 0,68	KE (Tod, MI) in ≤ 5 Jahren 1,78 2,76 1,34 2,35
Cooper et al. 2005 ²⁵	- PROCAM-Score nach Assmann et al. 2002 ¹² - FS-Score nach ATP-III, 2001 ^{3,4}	Männer der Northwick Park Heart Study II, UK, (gesunde Männer), n = 1.364. Alter: 50-64 Jahre, RJ: ?, FU = 10,8 Jahre	KE (Tod, MI, CABG) 0,63 0,62	KE (Tod, MI, CABG) 0,46 0,47
Ferrario et al. 2005 ³⁴	- PROCAM-Gleichung nach Assmann et al. 2002 ¹² , rekali-briert nach D'Agostino ²⁶ - FS-Gleichung nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰ , rekali-briert nach D'Agostino ²⁶	Männliche Teilnehmer der CUORE-Studie, Italien, (Personen ohne KHK), n = 5.794. Alter: 35-69 Jahre, RJ: 1982-1996, FU = 9,1 Jahre	KE (Tod, MI, CABG) in ≤ 10 Jahren: 0,735 0,723	K. A.
Aktas et al. 2004 ⁷	- SCORE-Gleichung für Hochrisikoland ²⁴ - FS-Gleichung nach D'Agostino et al. 2001 ²⁶	50- bis 75-Jährige ohne KVK, Cleveland, Ohio, USA, n = 3.554; RJ = 1990-2002, FU = 8 Jahre	KVK-Mort. in ? Jahren 0,73 0,57	K. A.

Fortsetzung Tabelle 28: Vergleich von mehreren Prognoseinstrumenten durch Anwendung auf andere Populationen

Studie	Prognose-instrument	Population	Diskrimination (AUC)	Kalibrierung (P/O-Wert)
Mainous et al. 2007 ⁶⁶	- FS-Score nach Wilson et al. 1998 ¹⁰⁰ - SCORE-Charts für Hochrisikoland ²⁴	Validierungskohorte der HEART-Studie (Personen ohne KHK), ARIC-Studie, USA, n = 4.303. Alter: 45-64 Jahre, RJ: 1987-1989, FU = 9-12 Jahre	KHK (Tod, MI, Herzeingriff) in ≤ 10 Jahren (M/F) 0,691/0,808 0,619/0,687	K. A.
Hippisley-Cox et al. 2007 ⁵²	- ASSIGN-Gleichung ¹⁰⁴ - FS-Gleichung nach Anderson et al. 1991 ¹⁰	Validierungskohorte der QRISK-Studie (Personen ohne KVK, DM), Daten aus 160 Hausarztpraxen der QRESEARCH-Datenbank (England und Wales, UK). n = 614.553; Alter: 35-74 Jahre, RJ: 1995-2007, FU = 6,5 Jahre	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F): 0,764/0,784 0,760/0,774	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F) 1,35/1,38 1,47/1,18
Hippisley-Cox et al. 2008 ⁵¹	- QRISK-Gleichung, modifiziert ⁵³ - FS-Gleichung nach Anderson et al. 1991 ¹⁰	Daten von 1.072.800 Patienten ohne KVK, DM, Statintherapie der 288 THIN-Praxen (Schottland, Nordirland, UK) Alter: 35-74 Jahre, RJ: 1995-2006, FU = ?	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F): 0,762/0,789 0,737/0,760	KVK (Tod, MI, KHK, SA, TIA) in ≤ 10 Jahren (M/F): 0,87/0,90 1,32/1,10

AP = Angina Pectoris. ASSIGN = Name des Risikoprognoseinstruments. AUC = Fläche unter der Kurve (engl.: area under curve). CABG = Koronare Bypass-Operation. CUORE = Name des Risikoprognoseinstruments. DM = Diabetes mellitus. FS = Framingham-Studie. FU = Follow-up. HEART = Studienname. K. A. = Keine Angaben. KE = Koronares Ereignis. KHK = Koronare Herzkrankheit. KVE = Kardiovaskuläres Ereignis. KVK = Kardiovaskuläre Krankheit. M/F = Männer/Frauen. MI = Myokardinfarkt. P/O = Prognose/Beobachtung (engl.: predicted/observed). PRIME = Studienname. PROCAM = Name des Risikoprognoseinstruments. QRESEARCH = Name der Datenbank. QRISK = Name des Risikoprognoseinstruments. RJ = Rekrutierungsjahre. SA = Schlaganfall. SCORE = Name des Risikoprognoseinstruments. TIA = Transitorische ischämische Attacke. THIN = Name der Datenbank. UK = Vereinigtes Königreich. USA = Vereinigte Staaten von Amerika. ? = Unklar.

7.4 Diskussion

7.4.1 Vollständigkeit der Information über Instrumente zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen

Für den vorliegenden HTA-Bericht werden nach Vorgabe der DAHTA beim DIMDI³⁰ eine systematische Recherche in den wichtigsten medizinischen Datenbanken für publizierte Studien durchgeführt, dabei wird die Suchstrategie sehr breit angelegt.

Die Beschränkung der Suchstrategie für den vorliegenden HTA-Bericht auf den Zeitraum nach 2004, der durch die Identifikation einer systematischen Übersicht bei der Orientierungsrecherche vordefiniert ist, hat sicherlich den Nachteil, dass einige relevante Publikationen außer Acht bleiben können. Eine Ausweitung der Suchstrategie auf frühere Jahre würde den Zeitrahmen der Berichterstellung bei diesem sehr umfangreichen Thema erheblich überschreiten. Stattdessen wird versucht, alle vor 2004 publizierten, relevanten Publikationen durch eine eingehende Recherche der Publikationsreferenzlisten zu identifizieren.

Zu bemerken ist, dass trotz sehr breit angelegter Suchstrategie auch einige nach 2004 veröffentlichte Publikationen nur durch Handsuche in den Referenzlisten identifiziert werden. Das Problem der Komplexität der Literaturrecherche bei prognostischen Studien und das Fehlen einer breit anerkannten optimalen Suchstrategie wird in der Literatur bereits bemängelt⁸, ein Übersehen weiterer relevanter Artikel zum Thema des Berichts ist somit möglich.

Nicht-publizierte Studien zur externen Validität der Prognoseinstrumente werden im Bericht nicht berücksichtigt. Deshalb ist ein systematischer Fehler (sog. Publikationsbias), der durch eine selektive Berücksichtigung von publizierten Studien - eher Studien mit zufriedenstellenden Ergebnissen - entstanden sein könnte, nicht vollkommen auszuschließen. Prognostische Studien gelten als anfälliger für Publikationsbias als randomisierte kontrollierte Studien⁸.

7.4.2 Methodische Aspekte von Studien zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Grundstruktur für die methodische Auswertung von Studien über Prognoseinstrumente wird bereits genannt und schließt die Angabenbewertung zu Grundlagenpopulationen, prognostischen Variablen, Endpunkten, Nachbeobachtungszeiten, Auswertungsmethoden und Anschlusstherapien ein⁸. Der Punkt „Anschlusstherapie“ wird hier nicht angesprochen, da er in allen Studien fehlt (die Relevanz einer Anschlusstherapie wird in Kapitel 7.4.5 diskutiert).

7.4.2.1 Grundlagenpopulation

Als eines der wesentlichen Probleme erscheint die erhebliche Varianz der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zwischen den Ländern, aber auch zwischen den Regionen einzelner Länder⁶⁴. Deswegen werden die identifizierten Prognoseinstrumente im Rahmen des vorliegenden Berichts nach dem Land der jeweiligen Bezugspopulation aufgeteilt.

Die meisten prognostischen Instrumente basieren auf der Framingham-Kohorte der USA, fast alle weiteren auf europäischen, vor allem britischen und italienischen Kohorten. Komplette auf die deutsche Bezugspopulation stützt sich ausschließlich die PROCAM-Studie. Die SCORE-Charts für Deutschland und die WHO/ISH-Chart für die europäische A-Region verwenden nur teilweise deutsche Daten. Die Auswahl der deutschlandbezogenen prognostischen Instrumente ist daher nicht sehr groß.

Es werden im Bericht nur Prognoseinstrumente betrachtet, die für die Gesamtpopulation zur Primärprävention geeignet sind. Die Bewertung prognostischer Instrumente, die explizit auf bestimmte Risikogruppen von Patienten (z. B. Diabetiker, Hypertoniker) fokussieren, ist nicht primäres Ziel der Untersuchung und diese Publikationen werden im Bericht nicht berücksichtigt. Hier wird auf entsprechende Primärquellen verwiesen.

Als Grundlagenpopulationen für die Ableitung eines Prognoseinstruments werden sowohl populationsbasierte als auch Patienten- und Berufskohorten einbezogen, in einigen Studien nur Männer bzw. Frauen. Die Teilnehmerate ist in der Publikation meistens nicht angegeben. Falls bekannt, liegt sie unter 80 bzw. 90 %. Deswegen ist die Repräsentativität der Personen für die jeweilige Gesamtpopulation bei vielen Studien fraglich, da die Teilnahme an einer Studie theoretisch eine selektive Personengruppe (z. B. mit schlechterer bzw. mit besserer Prognose) ablehnen kann. Die deutsche PROCAM-Studie stellt wegen berufsbezogener Personenrekrutierung und einer Teilnehmerate von ca. 60 % keine gute Ausnahme dar. Außerdem kann ein selektiver Personenaustritt aus der Studie (z. B. mit schlechterer bzw. mit besserer Prognose) nach dem Studienanfang ebenfalls zu Verzerrungen der Ergebnisse führen.

Die minimale Patientenzahl für den Einschluss in die Bewertung beträgt in den berücksichtigten Studien 1.000 Teilnehmer. Für zwei Prognoseinstrumente werden die Daten von gleichen Personen für jede Nachuntersuchung (Personenuntersuchung) zusammengefügt und diese Angaben zur Ableitung der Gleichung zugrunde gelegt.

Die Altersspanne der einbezogenen Population ist in den meisten Studien breit und entspricht dem Zielalter für die Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen. Personen, die ein zu prognostizierendes Ereignis bereits in der Vorgeschichte erlitten, werden in allen Studien explizit – Ausnahme ist nur die chinesische Studie¹⁰⁵ – aus der Rekrutierung ausgeschlossen. Allerdings sind die Grundlagenpopulationen in den Studien in Bezug auf das Krankheitsstadium nicht homogen, da das zu prognostizierende kardiovaskuläre Ereignis in den Studien unterschiedlich ist (z. B. Patienten mit Angina Pectoris werden bei der Ableitung des Prognoseinstruments für KHK aus der Grundlagenpopulation ausgeschlossen, bei der Prognose für die Mortalität dagegen nicht). In der modifizierten QRISK-Gleichung⁵³ und in der QRISK-2-Gleichung⁵⁴ werden auch Patienten unter lipidsenkender

Therapie ausgeschlossen, was das Prognoseinstrument von diesem therapeutischen Eingriff bereinigt.

7.4.2.2 Prognostische Variablen

Fast alle prognostischen Instrumente verwenden als Variablen Geschlecht, Alter, Rauchen, eine oder mehrere Angaben zum Lipidstatus (Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, nicht-HDL-Cholesterin, Verhältnis vom Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin) und zu Blutdruckwerten (systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck, Blutdruckkategorien). In vielen Prognoseinstrumenten wird zusätzlich als Variable Diabetes mellitus bzw. Blutzucker für die Risikoberechnung eingesetzt, in mehreren Instrumenten die Variablen linksventrikuläre Hypertrophie nach EKG, Body-Mass-Index, antihypertensive Therapie, in einigen prognostischen Instrumenten Variablen zu verschiedenen Formen der KVK (z. B. Myokardinfarkt, Angina Pectoris, atrielle Fibrillation) in der Vorgeschichte bzw. in der Familienanamnese. Einzelne Prognoseinstrumente verwenden für die Berechnung des Risikos als Variablen Nationalität, physische Aktivität, Zeit für bestimmte Gehstrecke, Pulsfrequenz, Kreatinin, Triglyzeride, C-reaktives Protein, Hämoglobin A1c, Lipoprotein(a) und Apolipoproteine (B-100, A-1) sowie die Variablen Hypertonie, Hypercholesterinämie, rheumatische Arthritis und chronische Nierenkrankheiten in der Vorgeschichte. Es werden außerdem in einigen britischen Studien Variablen zu sozialer Benachteiligung, des SIMD-Score und des Townsend-Score eingesetzt. Die multinationalen (paneuropäische und WHO/ISH) Studien stratifizieren ihre Prognoseinstrumente auch nach der Region bzw. nach dem Land. Der HEART-Score stellt eine große Besonderheit dar, da er auf die Bildung eines einfachen prognostischen Instruments für die Risikoprädiktion auf Basis von ausschließlich patientenberichteten Daten zielt.

Die hohe Anzahl von in Prognoseinstrumenten selten angewendeten personenbezogenen Variablen spricht nicht nur für die unterschiedliche Vorselektion der Variablen bei der Studienkonzeption, sondern auch dafür, dass die Relevanz dieser Variablen für die Risikoprognose noch nicht eindeutig festgestellt ist.

Mit einer hohen Anzahl an prognostischen Variablen in einem Prognoseinstrument kann die Variabilität des Modells meistens besser erklärt werden. Wegen erhöhter Gefahr einer Fehleinschätzung durch Einbeziehung vieler prognostischer Variablen werden möglichst wenig solcher Variablen gefordert. Es sollen mindestens zehn untersuchte Ereignisse in der Bezugspopulation pro einer einbezogenen prognostischen Variable bei der Modellgestaltung beobachtet werden⁹. Es werden deshalb in den Prognoseinstrumenten meistens nur fünf bis sechs prognostische Variablen eingesetzt.

In vielen Studien werden als Berechnungsbasis für das Prognoseinstrument nur Daten von Personen mit vorliegenden Angaben zu allen Variablen verwendet. In anderen Studien fehlt diese Anforderung bei der Studienbeschreibung bzw. wird nicht gestellt. Das kann sicherlich die methodische Qualität der Studie und die interne Validität des Prognoseinstruments erheblich beeinträchtigen, da solche Angaben überproportional bei selektierten Personengruppen (z. B. mit schlechterer Prognose) fehlen können.

7.4.2.3 Endpunkte und Beobachtungsdauer

Die wichtigsten Endparameter sind Tod durch KHK, Tod durch KVK, KHK bzw. koronares Ereignis (Tod, Myokardinfarkt ggf. Angina Pectoris und/oder koronare Revaskularisation) sowie zerebrovaskuläres Ereignis (Schlaganfall ggf. auch transitorische ischämische Attacke), KVK bzw. kardiovaskuläres Ereignis (koronares Ereignis, zerebrovaskuläres Ereignis ggf. Claudicatio intermittens und/oder Herzinsuffizienz). Die einzelnen Komponenten dieser Endpunkte werden in verschiedenen Studien, falls diese Information gegeben ist, oft unterschiedlich definiert. Die Endparameter verschiedener Prognoseinstrumente sind deswegen direkt nicht untereinander vergleichbar. Außerdem werden einige Komponenten dieser Endpunkte wie z. B. Angina Pectoris subjektiv erhoben (sogenannte weiche Endpunkte). Mehrere Prognoseinstrumente verwenden ausschließlich objektiv erhobene Endpunkte (sogenannte harte Endpunkte).

Die Betrachtung von Endpunkten mit klinischen Ereignissen, insbesondere von allen kardiovaskulären Ereignissen, ist zwar subjektiver als die ausschließliche Betrachtung von Mortalität, hat aber deutlich höhere klinische und soziale Bedeutung für das Individuum³⁷. Die Einschränkung in einigen Studien

auf ausschließlich tödlich verlaufende Ereignisse scheint weniger intentional als durch eine unzureichende Datenlage begründet zu sein⁶⁴.

Die Beobachtungsdauer beträgt in den meisten Studien über zehn Jahre, was für die Berechnung des prognostischen Instruments ausreichend ist. Die Zeitspanne für prognostizierte Ereignisse beträgt meistens zehn Jahre, in einigen Prognoseinstrumenten fünf und in einzelnen vier, drei bzw. zwei Jahre. Die klinische Relevanz der Anwendung von Prognoseinstrumenten zur Vorhersage der KVK im Zeitraum von mehr als fünf Jahren scheint plausibel, im Zeitraum von weniger als fünf Jahren allerdings fraglich.

Die Information zur Vollständigkeit der Studienpopulation in der Nachuntersuchung wird nicht in allen Studien präsentiert. Falls die Information vorliegt, ist die Vollständigkeit meistens nicht gegeben. Viele Studien verwenden die Daten nicht für einen bestimmten sondern für einen durchschnittlichen Nachuntersuchungszeitpunkt, d. h. unterschiedliche Beobachtungsdauer bei verschiedenen Studienteilnehmern. Das macht die errechneten Prognoseinstrumente für die langfristigen Ereignisse weniger aussagefähig.

7.4.2.4 Auswertungsmethode

Zur Datenauswertung der Bezugspopulation zur Erstellung eines Scores werden drei unterschiedliche statistische Methoden verwendet, logistische-, Weibull- bzw. Cox-Regressionsmodelle. Bei allen Verfahren wird eine schrittweise Regressionsanalyse gewählt, bei der in die endgültige Regressionsgleichung nur solche Faktoren aufgenommen werden, deren prognostischer Beitrag signifikant ausfällt. Diese statistischen Verfahren erlauben eine sogenannte Kontrolle für bekannte Störfaktoren (Confounding).

Es sei darauf hingewiesen, dass die schrittweise Cox-Regression unter der Voraussetzung normalverteilter Faktoren durchgeführt werden kann. Diese Voraussetzung ist nicht als sehr streng anzusehen. Ist sie jedoch erfüllt, sollte die Cox-Regression bevorzugt werden⁵⁰. Außerdem soll die Cox-Regression im Vergleich zur logistischen Regression etwas weniger anfällig für Bias bei erhöhtem basalen Risiko sein⁶³.

Die Cox- und Weibull-Regressionen schließen im Gegensatz zur logistischen Regression die Variable „Zeitpunkt der Nachuntersuchung“ ein und können das Risiko für mehrere Zeitpunkte ausrechnen. Die Cox-Regression verwendet außerdem Angaben zum durchschnittlichen Wert des jeweiligen Risikofaktors und des Gesamtrisikos des zu untersuchenden Ereignisses in der Population, was an sich eine relativ einfache Anpassung des Modells für die anderen Populationen ermöglicht.

Die Punktescores und die Risikotabellen erlauben für die Patienten eine anschaulichere Darstellung des tatsächlichen und des anzustrebenden Risikos als ein aus der Risikogleichung ermittelter Wert. Ein statistisches Problem bei der Bildung von Punktescores ist, dass eingesetzte metrische prognostische Parameter kategorisiert werden und dadurch Informationsverlust entsteht. Für die Bildung von Risikotabellen werden außerdem die Gruppen mit ähnlichem Risiko in einer einzelnen Risikokategorie zusammengefasst (z. B. 10 % bis 15 %), was einen weiteren Informationsverlust bedeutet. Es ist deswegen von Minderung der Präzision und der Validität bei dem Übergang von Risikogleichung zum Punktescore und zur Risikotabelle zu sprechen, was in einigen Studien (allerdings im kleinen Ausmaß) beobachtet wird¹². Die Abweichungen zeigen sich insbesondere bei den höchsten Werten in jeder Kategorie⁹⁰, d. h. meistens bei den Personen mit hohem Gesamtrisiko, deren richtige Identifikation die Hauptaufgabe des Prognoseinstruments ist. Zu erwarten ist, dass durch Verbreitung der Computer und des Internets die Risikogleichungen mehr bevorzugt werden, was präzisere Risikoschätzungen ermöglichen soll.

7.4.3 Externe Validität von Instrumenten zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen

Bei Bewertung der externen Validität eines Prognoseinstruments ist primär die Überprüfung der Übertragbarkeit relevant. Es werden fünf Komponenten der Übertragbarkeit von Prognoseinstrumenten genannt: geografische, historische, methodologische, personenspektrums- und zeitintervallbezogene⁵⁹. In den vorliegenden Studien zur externen Validierung werden meistens mit Ausnahme von zeitintervallbezogenen Komponenten sowohl geografische als auch historische, methodologische und personenspektrumsbezogene Komponente der Übertragbarkeit überprüft.

Die Definition und Messmethode der wichtigsten Variablen ist in den verschiedenen prognostischen Instrumenten identisch (Geschlecht, Alter) oder fast identisch (Rauchen, Cholesterin, Blutdruck) und deswegen auch vergleichbar. Diese Variablen werden oft nur unterschiedlich in verschiedene Kategorien unterteilt. Die Definitionen bzw. Messmethoden weiterer Faktoren (z. B. Diabetes mellitus) weichen in einigen Prognosestudien und Studien zur externen Validierung etwas voneinander ab. Ebenso unterscheidet sich das Personenspektrum in diesen Studien geringfügig. Es ist allerdings nicht zu erwarten, dass die verschiedenen Messmethoden und Personenspektren in den Studien die Übertragbarkeit der Prognoseinstrumente relevant einschränken.

Die Rekrutierungsjahre der Bezugspopulation, falls aus der Publikation ersichtlich, sind für die Prognose- und Validierungsstudie meistens unterschiedlich. Zeittrends und zeitabhängige Einflüsse auf Risikofaktoren sowie auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität können somit Bedeutung erlangen⁶⁴. So sank z. B. die kardiovaskuläre Morbidität ab der Mitte der 70-er Jahre³⁷. Die den Prognoseinstrumenten zugrunde liegenden Populationen sind den meisten Studien vor vielen Jahren rekrutiert, die auf Basis dieser Populationen abgeleiteten Prognoseinstrumente könnten deshalb auf gegenwärtige Populationen nicht gut übertragbar sein.

Als die wichtigste Komponente der Übertragbarkeit von Prognoseinstrumenten erscheint aufgrund erheblicher Varianz der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zwischen den Ländern, aber auch zwischen den Regionen einzelner Länder, die geografische Übertragbarkeit⁶⁴. Dementsprechend werden bei der vorliegenden Analyse die identifizierten Studien zur externen Validierung für das jeweilige Prognoseinstrument betrachtet.

Angaben zur Kalibrierung der Prognoseinstrumente werden lediglich in etwa der Hälfte der Studien präsentiert. Nur in einzelnen Studien liegt die Relation von vorhergesagtem zu beobachtetem Wert im Bereich von 0,9 bis 1,1: Framingham-Gleichung nach Anderson 1991 für die KHK-Mortalität der dänischen Population, Framingham-Score nach Wilson et al. 1998 für das KHK-Risiko gesunder Männer aus den USA, Framingham-Gleichung nach ATP-III für das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse australischer Population sowie für QRISK-Gleichung (auch modifizierte) für das KVK-Risiko der entsprechenden Validierungskohorte. Anzumerken ist hierbei, dass ein genauer Schwellenwert für eine gute bzw. schlechte Kalibrierung in der Literatur noch nicht eindeutig festgelegt ist. In allen drei Studien aus Deutschland fehlen Angaben zur Kalibrierung der Prognoseinstrumente.

Mit dem Problem der schlechten Kalibrierung der Prognoseinstrumente kann jedoch umgegangen werden. Dafür wird z. B. eine Methode von D'Agostino et al. 2001 verwendet. Nach dieser Methode werden in Gleichungen die Durchschnittswerte für Risikofaktoren der Grundpopulation eines Prognoseinstruments und die durchschnittlichen Ereignisraten dieser Population durch solche Parameter der zu prognostizierenden Population ersetzt.

Ein genauer und plausibler Schwellenwert für eine gute bzw. schlechte Diskrimination der Prognoseinstrumente wird in der Literatur ebenfalls nicht genannt. Die Aufteilung in exzellente, gute, ausreichende, schwache und sehr schwache Diskrimination ist subjektiv. Viele Studien zur Übertragbarkeit von Prognoseinstrumenten zeigen einen AUC-Wert zwischen 0,7 und 0,8 für verschiedene prognostische Instrumente (ausreichende Diskrimination), wenige Studien einen AUC-Wert zwischen 0,8 und 0,9 (gute Diskrimination) und keine Studie von über 0,9 (exzellente Diskrimination).

In drei Studien mit Angaben zur Diskrimination der Prognoseinstrumente für die deutsche Population betragen die AUC-Werte für koronare Ereignisse beim Einsatz der Framingham-Gleichung nach Anderson et al. 1991 für Männer bzw. Frauen der PROCAM-Kohorte 0,73 bzw. 0,77 und der MONICA-Kohorte 0,78 bzw. 0,88, beim Einsatz der Framingham-Gleichung nach Wilson et al. 1998 für Männer der MONICA-Kohorte 0,735 und beim Einsatz der Framingham-Gleichung nach ATP-III für Männer der PROCAM-Kohorte 0,778. Diese Werte liegen in einem Bereich für eine ausreichende Diskrimina-

tion. Für die weiteren Prognoseinstrumente gibt es bislang keine Daten zur Diskrimination bei der Anwendung auf die deutsche Population. Studien zur Überprüfung der externen Validität der aus den Daten für die deutsche Population entwickelten neuen prognostischen Instrumente wie PROCAM (2007) und SCORE-Deutschland stehen ebenfalls noch aus.

Der deutsche PROCAM-Score von 2002 zeigt eine ausreichende Diskrimination (AUC-Wert 0,735) nur für die italienische Population (bei Rekalibrierung nach D'Agostino et al. 2001).

Es wird empfohlen, die Überprüfung der Diskrimination erst nach der Rekalibrierung für die entsprechende Population durchzuführen. Es ist dann zu erwarten, dass die AUC-Werte für die oben genannten Framingham-Gleichungen in der deutschen Population etwas höher liegen werden.

Es ist die Frage, ob die bei der externen Validierung der Framingham-Gleichungen an der deutschen Population festgestellten AUC-Werte zwischen 0,73 und 0,88 für die informierte Entscheidungsfindung und für die Therapiesauswahl eines Individuums ausreichend sind (eine solche Einschätzung der klinischen Relevanz wird von Altman und Royston als „klinische Validierung“ bezeichnet⁹). Auch diese AUC-Werte bedeuten eine falsche Zuordnung von 12 bis 27 % der Patienten hinsichtlich ihres Risikos. Eine Überschätzung des Risikos würde für die Betroffenen unnötige Beunruhigung und Angst bedeuten, Krankenkassen- oder Lebensversicherungsabschlüsse bzw. -prämienbezüge erschweren, den therapeutischen Entscheidungsspielraum eingrenzen und zu Überbehandlung führen. Eine Unterschätzung des Risikos kann eine falsche Beruhigung mit eventueller Fortführung risikoreichen Verhaltens bewirken sowie eine möglicherweise sinnvolle Behandlung verhindern⁶⁴.

Es ist allerdings anzumerken, dass auch keiner der (in einigen Publikationen) angegebenen AUC-Werte für interne Validität der prognostischen Instrumente über 90 % liegt, was insgesamt relativ weit entfernt von idealer Diskrimination ist und die Bedeutung dieser Prognoseinstrumente insgesamt in Frage stellt.

7.4.4 Vergleich der Validität verschiedener Instrumente zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen

Beim Vergleich der Validität von verschiedenen Risikoprognoseinstrumenten durch Anwendung auf die Ableitungskohorte eines dieser Prognoseinstrumente zeigt sich in allen Studien ein Trend für eine bessere Kalibrierung und eine bessere Diskrimination für die auf der Datenbasis der jeweiligen Ableitungskohorte berechneten Prognoseinstrumente. An der deutschen Population (Männer aus PROCAM-Studie) wird dabei nur der Framingham-Score nach ATP-III im Vergleich zur PROCAM-Gleichung und zum PROCAM-Score getestet. Eine interne Validierung kann allerdings selbst bei schlechterer Leistungsfähigkeit des Prognoseinstruments, wegen der übereinstimmenden Datengrundlage, bessere Ergebnisse als die externe Validierung zeigen⁶⁴.

Auch beim Vergleich der Validität von verschiedenen Risikoprognoseinstrumenten durch Anwendung auf die Validierungskohorte eines dieser Prognoseinstrumente liegt ein Trend für eine bessere Kalibrierung und eine bessere Diskrimination für die auf der Datenbasis der entsprechenden Ableitungskohorte berechneten Prognoseinstrumente vor. Dies ist dadurch zu erklären, dass die Populationen der Validierungs- und der Ableitungskohorten sehr ähnlich sind. Eine Ausnahme macht der Framingham-Score nach Wilson et al. 1998 mit besserer Validität im Vergleich zum HEART-Score an der Validierungskohorte der HEART-Studie. Dies ist allerdings nicht sehr überraschend, da der HEART-Score ausschließlich auf der Basis von patientenberichteten Daten gebildet wird und deswegen als ungenauer einzuschätzen ist.

Bei der Überprüfung der externen Validität liefern erwartungsgemäß die neu abgeleiteten Framingham-Prognoseinstrumente eine etwas bessere Diskrimination für die USA-Populationen im Vergleich zu früher errechneten Instrumenten. Sowohl die ASSIGN- als auch die modifizierte QRISK-Gleichung zeigen eine bessere Diskrimination im Vergleich zur Framingham-Gleichung nach Anderson et al. 1991 bei der externen Validierung an der britischen Population und scheint damit für diese Population angemessener zu sein. Die Relevanz des europäischen SCORE-Prognoseinstruments für Hochrisikoländer im Vergleich zu Framingham-Prognoseinstrumenten für die USA-Population ist unklar, da in den Validierungsstudien sowohl bessere als auch schlechtere Diskrimination beobachtet wird (anzumerken ist hierbei, dass der AUC-Wert von 0,57 für die Framingham-Gleichung nach D'Agostino et al. 2001 in einer Studie ungewöhnlich niedrig ist).

Der Stellenwert des deutschen Prognoseinstruments PROCAM von 2002 im Vergleich zu Framingham-Instrumenten (nach Wilson et al. 1998 und nach ATP-III) für die europäische Population ist ebenfalls nicht eindeutig, da in den Validierungsstudien sowohl etwas bessere als auch etwas schlechtere AUC-Werte festgestellt werden. Es liegen bislang keine Studien zum Vergleich von verschiedenen Prognoseinstrumenten an der deutschen Population vor. Besonders wichtig wäre der Vergleich von den auf der Datenbasis der deutschen Population abgeleiteten Prognoseinstrumente PROCAM (2007) und SCORE-Deutschland mit den aus der Framingham-Studie errechneten Prognoseinstrumenten.

7.4.5 Klinischer Nutzen von Instrumenten zur Risikoprädiktion für kardiovaskuläre Erkrankungen

Klinische Prognoseinstrumente sprechen auf Basis von Datenauswertungen einer großen Population im Allgemeinen dafür, dass das Risiko einer Krankheit bzw. eines klinischen Ereignisses bei Personen mit bestimmten Ausprägungen der Risikofaktoren im Vergleich zu Personen ohne diese Ausprägungen der Risikofaktoren erhöht ist (z. B. Rauchen, Bluthochdruck). Es werden aufgrund dieser Beobachtungen Rückschlüsse gezogen, dass die Veränderung dieses Risikofaktors zur Risikoreduktion einer Krankheit bzw. eines klinischen Ereignisses führt. Ob solche Rückschlüsse für alle Risikofaktoren und insbesondere in vorausgesagter Höhe bei Anwendung von Prognoseinstrumenten für kardiovaskuläre Erkrankungen richtig sind, ist fraglich⁴¹. Es liegen Nachweise (z. B. in der Cochrane Datenbank) zur Reduktion der klinischen Ereignisse durch Minderung der einzelnen Risikofaktoren, aber noch keine glaubwürdigen Nachweise zur Reduktion dieser Ereignisse durch den Einsatz der Prognoseinstrumente vor. Für einen entsprechenden Nachweis sollen kontrollierte Studien (besser randomisierte) durchgeführt werden¹⁰¹, die sehr zeit- und kostenintensiv sein können. Bisher werden keine Studien zum Einsatz der Prognoseinstrumente für die Primärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen bei unselektierten Personen publiziert.

Wie bereits erwähnt, werden zwei Strategien zur Risikominimierung für kardiovaskuläre Erkrankungen unterschieden: auf die Population und auf das Individuum gerichtete Präventionsstrategien³⁷. Der Einsatz von Prognoseinstrumenten für kardiovaskuläre Erkrankungen kann bei der auf die Population gerichteten Präventionsstrategie nur eine marginale Rolle spielen. Ein großer Nutzen für die gesamte Population ist bei der individuellen Strategie wenig zu erwarten, für das einzelne Individuum mit hohem Risiko kann aber diese Strategie sehr nützlich sein.

Eine Selektion der Personen mit erhöhtem Risiko kann die Arzt-Patienten-Entscheidung über die Therapieauswahl unterstützen sowie Individuen für eine kostenintensive und mit möglichen Nebenwirkungen verbundene therapeutische Intervention identifizieren. Laut dem Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ist eine medikamentöse Therapie bei einem kardiovaskulären Gesamtrisiko über 20 % in zehn Jahren oder bis zum 60. Lebensjahr bzw. bei einem kardiovaskulären Todesrisiko über 5 % in zehn Jahren nach vorheriger nicht-medikamentöser Einstellung der Risikofaktoren angezeigt^{39, 41}.

Wenn Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen einzeln betrachtet werden, ist deutlich, dass einige dieser Faktoren wie Geschlecht und Alter nicht modifizierbar sind. Bei anderen Risikofaktoren ist die Zielgröße unabhängig vom Gesamtrisiko ziemlich deutlich, wie Rauchkarenz oder Blutdruckhöhe. Meistens handelt es dabei um Schwellenwerte des Gesamtcholesterinswerts bzw. des Verhältnisses vom Gesamtcholesterin zum HDL-Cholesterin im Blut, bei denen eine lipidsenkende Therapie angezeigt wird. Zu diesen Zwecken werden anhand der prognostischen Instrumente z. B. mehrere Modifikationen der sogenannten Sheffield-Tabellen erstellt^{48, 80, 95}. Ob der Einsatz von lipidsenkender Therapie bei weiterhin rauchenden Patienten bzw. bei Patienten mit unbehandeltem Bluthochdruck gerechtfertigt ist, kann im Rahmen des vorliegenden HTA-Berichts nicht festgestellt werden.

Auch in welchem Ausmaß die Risikoreduktion bei den betroffenen Personen umgesetzt werden sollte ist unklar⁴¹. Sollte nur der wichtigste Risikofaktor oder sollten alle beeinflussbaren Risikofaktoren modifiziert werden? Sollten die Risikofaktoren und damit auch das Risiko auf den altersentsprechenden Durchschnittswert gesenkt oder sollten in einem Land mit mittlerem Risiko wie Deutschland unterdurchschnittliche (sogenannte „ideale“) Werte angestrebt werden? Die Beantwortung dieser Fragen wird der individuellen Entscheidung des Patienten auf Grundlage der umfassenden Beratung durch den Arzt überlassen⁴¹.

7.5 Beantwortung der Fragestellung

- Welche Scores zur Risikoprädiktion bei kardiovaskulären Erkrankungen sind vorhanden?

Es gibt mehrere Prognoseinstrumente für die Risikoprädiktion kardiovaskulärer Erkrankungen, darunter auch auf der Datenbasis der deutschen Population berechneter Instrumente (PROCAM, SCORE-Deutschland). Die wichtigsten prognostischen Variablen sind dabei Geschlecht, Alter, Rauchen, Cholesterin (verschiedene Fraktionen), Blutdruck und Diabetes mellitus (bzw. Blutzuckerwert).

- Wie ist die Evidenz für eine Übertragbarkeit der vorhandenen Methoden zur Risikoprädiktion bei kardiovaskulären Erkrankungen auf Populationen, die nicht in der Prognosestudie beteiligt waren?

Studien zur externen Validierung liegen nur für einige Prognoseinstrumente vor, dabei erreicht keines dieser Prognoseinstrumente eine Diskrimination von über 0,9. Die an der deutschen Population validierten Framingham-Prognoseinstrumente zeigen AUC-Werte zwischen 0,73 und 0,88.

- Inwieweit sind die vorhandenen Methoden zur Risikoprädiktion von kardiovaskulären Erkrankungen vergleichbar?

Es liegen Vergleiche der Validität nur für einzelne Instrumente zur Risikoprädiktion kardiovaskulärer Erkrankungen vor, allerdings keine zu einem solchen Vergleich an der deutschen Population.

7.6 Schlussfolgerungen

Die in den Studien zur externen Validierung bislang angewendeten Instrumente zur Risikoprädiktion von kardiovaskulären Erkrankungen sind an der deutschen Population nicht ausreichend validiert und können zur Fehleinschätzung eines Risikos einzelner Patienten führen. Deswegen sind in Deutschland die vorliegenden Prognoseinstrumente für die informierte Entscheidungsfindung und die Therapieauswahl nur mit kritischer Vorsicht anzuwenden. Die Durchführung von Studien zur externen Validierung der prognostischen Instrumente und zum Vergleich von verschiedenen Prognoseinstrumenten an der deutschen Population (möglichst nach vorheriger Rekalibrierung) sowie randomisierte Studien zu therapeutischen Konsequenzen und zum klinischen Nutzen der Anwendung von Prognoseinstrumenten sind zu empfehlen.

7.7 Literaturverzeichnis

1. N. N. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97(15): 1440-1445.
2. N. N. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association. *Heart* 1998; 80 Suppl 2: S1-29.
3. N. N. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-2497.
4. N. N. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). www.nhlbi.nih.gov (30.08.2008).
5. N. N. Prediction of mortality from coronary heart disease among diverse populations: is there a common predictive function? *Heart* 2002; 88(3): 222-228.
6. N. N. JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005; 91 Suppl 5: v1-52.
7. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA* 2004; 292(12): 1462-1468.
8. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323(7306): 224-228.
9. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat.Med* 2000; 19(4): 453-473.
10. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121(1 Pt 2): 293-298.
11. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83(1): 356-362.
12. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105(3): 310-315.
13. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *European journal of clinical investigation* 2007; 37(12): 925-932.
14. Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyörälä K, The DECODE Study Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia* 2004; 47(12): 2118-2128.
15. Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyse D, Castaigne A, Mancia G, de Leeuw PW, Ruilope LM, Rosenthal T, Chatellier G. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens.* 2002; 20(10): 1973-1980.
16. Bos MJ, Schipper CMA, Koudstaal PJ, Witteman JCM, Hofman A, Breteler MMB. High serum C-reactive protein level is not an independent predictor for stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 114(11): 1591-1598.
17. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006; 92(12): 1752-1759.
18. Brindle P, Emberson J, Lampe F, Walker M, Whincup P, Fahey T, Ebrahim S. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 2003; 327(7426): 1267.

19. Brindle PM, McConnachie A, Upton MN, Hart CL, Davey SG, Watt GC. The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners* 2005; 55(520): 838-845.
20. Cao JJ, Biggs ML, Barzilay J, Konen J, Psaty BM, Kuller L, Bleyer AJ, Olson J, Wexler J, Summerson J, Cushman M. Cardiovascular and mortality risk prediction and stratification using urinary albumin excretion in older adults ages 68-102: The cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2008; 806-813.
21. Castella X, Artigas A, Bion J, Kari A. A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study. The European/North American Severity Study Group. *Crit Care Med* 1995; 23(8): 1327-1335.
22. Church TS, Levine BD, McGuire DK, LaMonte MJ, FitzGerald SJ, Cheng YJ, Kimball TE, Blair SN, Gibbons LW, Nichaman MZ. Coronary artery calcium score, risk factors, and incident coronary heart disease events. *Atherosclerosis* 2007; 224-231.
23. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, Holman RR. Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2007; 30(5): 1292-1293.
24. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24(11): 987-1003.
25. Cooper JA, Miller GJ, Humphries SE. A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis* 2005; 181(1): 93-100.
26. D'Agostino RB, Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286(2): 180-187.
27. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, Hartz SC. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J* 2000; 139(2 Pt 1): 272-281.
28. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117(6): 743-753.
29. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke* 1994; 25(1): 40-43.
30. DAHTA@DIMDI: Handbuch für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten. DIMDI (Hrsg.). Köln 2008.
31. Eichler K, Puhan MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: A systematic review. *Am Heart J* 2007; 722-731.
32. Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Ruidavets JB, Haas B, Yarnell J, Bingham A, Amouyel P, Dallongeville J. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J* 2003; 24(21): 1903-1911.
33. Erikssen G, Bodegard J, Bjornholt JV, Liestol K, Thelle DS, Erikssen J. Exercise testing of healthy men in a new perspective: from diagnosis to prognosis. *European heart journal* 2004; 25(11): 978-986.
34. Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, Segna R, Pilotto L, Palmieri L, Giampaoli S. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int.J Epidemiol* 2005; 34(2): 413-421.

35. Game FL, Bartlett WA, Bayly GR, Jones AF. Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Obes.Metab* 2001; 3(4): 279-286.
36. Game FL, Jones AF. Coronary heart disease risk assessment in diabetes mellitus--a comparison of PROCAM and Framingham risk assessment functions. *Diabet.Med* 2001; 18(5): 355-359.
37. Giampaoli S, Palmieri L, Mattiello A, Panico S. Definition of high risk individuals to optimise strategies for primary prevention of cardiovascular diseases. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 2005; 15(1): 79-85.
38. Gohlke H. Risikostratifizierung mit unterschiedlichen Score-Systemen. ESC-SCORE, Framingham-Risk-Score, PROCAM und CARRISMA. *Clin Res Cardiol* 2006; 1, Suppl. 2: 139-148.
39. Gohlke H, Kübler W, Mathes P, Meinertz T, Schuler G, Gysan DB, Sauer G. Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Aktuelle Fassung vom 25.03.2003 Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie,- Herz- und Kreislaufrorschung. Bearbeitet im Auftrag des Vorstandes durch die Projektgruppe Prävention. *Z Kardiol* 2003; 92(6): 522-524.
40. Gohlke H, Schuler G. Empfehlungen zur Prävention und evidenzbasierte Medizin. *Z. Kardiol.* 2005; 94, Suppl. 3: III/1-III/5.
41. Gohlke H, von Schacky C. Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Ab wann ist eine medikamentöse Prophylaxe sinnvoll? *Z.Kardiol.* 2005; 94, Suppl. 3: III/6-III/10.
42. Gorenio V, Dintsios CM, Hagen A: Senkung der Restenoserate durch Einsatz beschichteter Stents bei koronarer Herzkrankheit, Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Band 27. ed. 2005.
43. Gorenio V, Dintsios CM, Perleth M. Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit, Systematische Übersicht zur medizinischen Effektivität. In: Gorenio V and Siebert U (Eds). *Stenting versus Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit.* Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Band 31. Asgard-Verlag Sankt Augustin ed. 2003.
44. Gorenio V, Dintsios CM, Schönermark MP, Hagen A. Drug eluting stents versus coronary artery bypass surgery bei koronarer Herzkrankheit. Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. In Press. 2008; 88.
45. Gorenio V, Dintsios CM, Schönermark MP, Hagen A. Intravaskuläre Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. In Press. 2008; 88.
46. Gorenio V, Kulp W, Greiner W, Graf von Schulenburg JM: Thrombozytenaggregationshemmer zur Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls, Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. Band 37. ed. 2006.
47. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004; 291(2): 210-215.
48. Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Ramsay LE. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 346(8988): 1467-1471.
49. Hense HW, Schulte H, Lowel H, Assmann G, Keil U. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany-results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003; 24(10): 937-945.
50. Herrmann.H. SPSS für Windows (7.5). Überlebenszeitanalysen und Logistische Regression.

51. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Brindle P. Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study. *Heart* 2008; 94(1): 34-39.
52. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 2007; 335(7611): 136.
53. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Margaret M, Brindle P. QRISK. Authors response. www.bmj.com/cgi/eletters/335/7611/136#174181 (10.12.2008).
54. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, Minhas R, Sheikh A, Brindle P. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336(7659): 1475-1482.
55. Holle R: Methoden zur Konstruktion und Evaluierung klinischer Scores. Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia Legendi für das Fach Medizinische Biometrie der Hohen Medizinischen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. ed. 1995.
56. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000; 320(7236): 709-710.
57. Jackson R, Barham P, Bills J, Birch T, McLennan L, MacMahon S, Maling T. Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document. *BMJ* 1993; 307(6896): 107-110.
58. Jones AF, Walker J, Jewkes C, Game FL, Bartlett WA, Marshall T, Bayly GR. Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in primary care patients. *Heart* 2001; 85(1): 37-43.
59. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann.Intern Med* 1999; 130(6): 515-524.
60. Keil U, Fitzgerald AP, Gohlke H, Wellmann J, Hense HW. Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102(25): A 1808-A 1812.
61. Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004; 109(11): 1349-1353.
62. Kunz D, Lühmann D, Windeler J, Lelgemann M, Donner-Banzhoff N. Glossar zur Evidenzbasierten Medizin. (05.07.2008).
63. Langner I, Bender B, Lenz-Tönjes R, Küchenhoff H, Lettner M. Bias of maximum-likelihood estimates in logistic and cox regression models: A comparative simulation study. *SFB 386 Discussion Paper 362* 2008.
64. Lenz M, Mühlhauser I. Kardiovaskuläre Risikoschätzung für eine informierte Patientenentscheidung. Wie valide sind die Prognoseinstrumente? [Cardiovascular risk assessment for informed decision making. Validity of prediction tools.]. *Medizinische Klinik* 2004; 99(11): 651-661.
65. Lumley T, Kronmal RA, Cushman M, Manolio TA, Goldstein S. A stroke prediction score in the elderly: validation and Web-based application. *J Clin Epidemiol* 2002; 55(2): 129-136.
66. Mainous III AG, Koopman RJ, Diaz VA, Everett CJ, Wilson PWF, Tilley BC. A Coronary Heart Disease Risk Score Based on Patient-Reported Information. *American Journal of Cardiology* 2007; 1236-1241.
67. McCormack JP, Levine M, Rangno RE. Primary prevention of heart disease and stroke: a simplified approach to estimating risk of events and making drug treatment decisions. *CMAJ*. 1997; 157(4): 422-428.
68. McEwan P, Williams JE, Griffiths JD, Bagust A, Peters JR, Hopkinson P, Currie CJ. Evaluating the performance of the Framingham risk equations in a population with diabetes. *Diabet. Med* 2004; 21(4): 318-323.

69. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes care* 2005; 385-390.
70. Menotti A, Lanti M, Agabiti-Rosei E, Carratelli L, Cavera G, Dormi A, Gaddi A, Mancini M, Motolese M, Muiesan ML, Muntoni S, Muntoni S, Notarbartolo A, Prati P, Remiddi S, Zanchetti A. Riskard 2005. New tools for prediction of cardiovascular disease risk derived from Italian population studies. *Nutr. Metab Cardiovasc Dis.* 2005; 15(6): 426-440.
71. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000; 84(3): 238-244.
72. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21(5): 365-370.
73. Milne R, Gamble G, Whitlock G, Jackson R. Framingham Heart Study risk equation predicts first cardiovascular event rates in New Zealanders at the population level. *N Z Med J* 2003; 116(1185): U662.
74. Mora S, Yanek LR, Moy TF, Fallin MD, Becker LC, Becker DM. Interaction of body mass index and framingham risk score in predicting incident coronary disease in families. *Circulation* 2005; 111(15): 1871-1876.
75. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wilson PWF. Intermittent Claudication: A Risk Profile From The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96(1): 44-49.
76. Orford JL, Sesso HD, Stedman M, Gagnon D, Vokonas P, Gaziano JM. A comparison of the Framingham and European Society of Cardiology coronary heart disease risk prediction models in the normative aging study. *Am Heart J* 2002; 144(1): 95-100.
77. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15(10): 1300-1331.
78. Rakhit DJ, Downey M, Jeffries L, Moir S, Prins JB, Marwick TH. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes: A Bayesian strategy of clinical risk evaluation and exercise echocardiography. *Am Heart J* 2005; 1074-1080.
79. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MP, Croft P, Neary RH. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. *BMJ* 2000; 320(7236): 676-677.
80. Ramsay LE, Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Pickin DM, Payne JN. Targeting lipid-lowering drug therapy for primary prevention of coronary disease: an updated Sheffield table. *The Lancet* 1996; 348(9024): 387-388.
81. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; 297(6): 611-619.
82. Rose G: The strategy of preventive medicine. Reprint edition ed. 1994.
83. Schulz H, Sinn R, Wolf R. Cardiac risk in men with angiographically normal coronary arteries or minimal coronary arteriosclerosis. *Z Kardiol* 2003; 92(3): 245-253.
84. Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J, Palaniappan L. Risk functions for prediction of cardiovascular disease in elderly Australians: the Dubbo Study. *Med J Aust* 2003; 178(3): 113-116.
85. Sprecher DL, Pearce GL. Skin cholesterol adds to Framingham risk assessment. *Am Heart J* 2006; 152(4): 694-696.
86. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung für Deutschland. www.gbe-bund.de (17.07.2008).

87. Stephens JW, Ambler G, Vallance P, Betteridge DJ, Humphries SE, Hurel SJ. Cardiovascular risk and diabetes. Are the methods of risk prediction satisfactory? *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Ex* 2004; 11(6): 521-528.
88. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes care* 2004; 27(11): 2676-2681.
89. Störk S, Feelders RA, van den Beld AW, Steyerberg EW, Savelkoul HF, Lamberts SW, Grobbee DE, Bots ML. Prediction of mortality risk in the elderly. *The American journal of medicine* 2006; 119(6): 519-525.
90. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat.Med* 2004; 23(10): 1631-1660.
91. The National Collaborating Centre for Primary Care. Lipid Modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. www.nice.org.uk/CG067 (09.09.2008).
92. Thomsen TF, McGee D, Davidsen M, Jorgensen T. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int. J Epidemiol* 2002; 31(4): 817-822.
93. Tunstall-Pedoe H, Woodward M. By neglecting deprivation, cardiovascular risk scoring will exacerbate social gradients in disease. *Heart* 2006; 92(3): 307-310.
94. Ueshima H. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population - NIPPON DATA80. *Circulation Journal* 2006; 70(10): 1249-1255.
95. Wallis EJ, Ramsay LE, UI Haq I, Ghahramani P, Jackson PR, Rowland-Yeo K, Yeo WW. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000; 320(7236): 671-676.
96. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham risk score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine* 2005; 2644-2650.
97. Weiner DE, Tighiouart H, Griffith JL, Elsayed E, Levey AS, Salem DN, Sarnak MJ. Kidney Disease, Framingham Risk Scores, and Cardiac and Mortality Outcomes. *American Journal of Medicine* 2007; 552.
98. WHO. ICD-10-GM; International Classification of Diseases, 10. Version; German Modification. www.dimdi.de/deklassi/diagnosen/icd10/index.htm (03.03.2007).
99. WHO ISH. WHO/ISH Risk prediction charts. www.ish-world.com/default.aspx?Guidelines; www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/publications/en/index.html (09.09.2008).
100. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97(18): 1837-1847.
101. Windeler J. Prognosis - what does the clinician associate with this notion? *Stat.Med* 2000; 19(4): 425-430.
102. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(3): 312-318.
103. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140(2): 199-270.

104. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart (British Cardiac Society)* 2007; 93(2): 172-176.
105. Zhang XF, Attia J, D'Este C, Yu XH, Wu XG. A risk score predicted coronary heart disease and stroke in a Chinese cohort. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(9): 951-958.

7 Anhang

7.1 Suchstrategie

	Nr.	Hits	Suchformulierung
C=	1	33829519	INAHTA; DAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93; ME00; EM00; BA00; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; ED93; AR96; EA08; IS00; CC00; IN00; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01; GM03; KP05; TVPP
S=	2	113997	CT=CARDIOVASCULAR DISEASE#
	9	49484	CT=DISEASE,CARDIOVASCULAR
	10	34133	CT=DISEASE, CARDIOVASCULAR
	11	120787	CT=MYOCARD? INFARCT?
	13	364	CT=CARDIOVASCULAR EVENT#
	14	31600	CTG=KARDIOVASKUL? ERKRANKUNG##
	15	31594	CTG=HERZ-KREISLAUF-KRANKHEIT##
	16	31527	CTG=HERZINFARKT
	17	31565	CTG=MYOKARDINFARKT
	35	226153	2 TO 17
	50	21	CT=RISK SCORE
	51	8763	RISK? SCOR?
	52	64	RISIKO? SCOR?
	53	204	RISK? CHART?
	54	146	RISK? TABLE?
	55	181	RISK? ENGINE?
	56	526	RISK? EQUATION?
	57	3	RISIKO? CHART?
	58	12	RISIKO? TABELLE?
	59	0	RISIKO? ENGINE?
	60	0	RISIKO? GLEICHUNG?
	61	9708	50 TO 60
	62	1621	61 AND 35
	64	1177	62 AND PY>=2004
	66	1097	64 AND LA=(GERM OR ENGL)
	67	734	check duplicates: unique in s=66
	68	0	67 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	69	0	67 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	70	0	67 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	71	0	67 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	72	0	67 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	73	0	67 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	74	0	67 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	75	0	67 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	76	0	67 AND HTA
	77	0	67 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	78	0	67 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	79	0	67 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	80	0	67 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	81	0	67 AND EVALUATION #, MEDICAL?
	82	0	67 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
	83	0	67 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
	84	0	68 TO 83
	85	734	67
	86	0	85 AND CT=REVIEW LITERATURE
	87	3	85 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
	88	0	85 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	89	41	85 AND DT=REVIEW LITERATURE
	90	60	85 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
	91	5	85 AND REVIEW/TI
	92	0	85 AND REVIEW LITERATURE
	93	0	85 AND REVIEW SYSTEMATIC
	94	0	85 AND REVIEW ACADEMIC
	95	5	85 AND LITERATURE REVIEW
	96	7	85 AND SYSTEMATIC REVIEW
	97	0	85 AND ACADEMIC REVIEW
	98	0	85 AND UEBERSICHTSARBEIT
	99	66	86 TO 98
	100	3	85 AND CT=META ANALYSIS
	101	3	85 AND CT=META-ANALYSIS
	102	3	85 AND DT=META-ANALYSIS
	103	13	85 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	104	13	100 TO 103
	105	73	99 OR 104
	106	734	67
	107	40	106 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	108	7	106 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	109	0	106 AND CTG=RANDOMISIERUNG
	110	1	106 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	111	0	106 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	112	2	106 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	113	2	106 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	114	1	106 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
	115	11	106 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	116	8	106 AND CT D PLACEBO?
	117	0	106 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	118	0	106 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	119	3	106 AND RCT
	120	72	106 AND (RANDOMISED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMISED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
	121	22	106 AND (RANDOMISED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMISED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	122	93	106 AND (RANDOMISED? ? STUD? OR RANDOMISED? ? TRIAL?)
	123	17	106 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	124	6	106 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	125	3	106 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	126	13	106 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
	127	0	106 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
	128	0	106 AND EINFACH? ? ?BLIND?
	129	0	106 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
	130	0	106 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
	131	0	106 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
	132	23	106 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	133	0	106 AND ZUFALL?
	134	2	106 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
	135	0	106 AND UEBERKREUZ?
	136	24	106 AND PLA#EBO?
	137	0	106 AND MASK?
	138	111	107 TO 137
	139	73	106 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
	140	8	106 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	141	17	106 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	142	0	106 AND CCT
	143	78	106 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	144	0	106 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	145	149	106 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
	146	17	106 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	147	177	139 TO 146
	148	66	106 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	149	56	106 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	150	78	106 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
	151	78	148 TO 150
	152	211	138 OR 147
	153	175	138 OR 151
	154	226	147 OR 151
	155	260	138 OR 147 OR 151

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	156	734	67
	157	0	156 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	158	1	156 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
	159	12	156 AND DT=VALIDATION STUDIES
	160	0	156 AND DT=REPORT
	161	73	156 AND DT=CLINICAL TRIAL
	162	19	156 AND DT=EVALUATION STUDIES
	163	0	156 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	164	45	156 AND DT=MULTICENTER STUDY
	165	0	156 AND DT=TECHNICAL REPORT
	166	580	156 AND (STUDY OR STUDIE?)
	167	153	156 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	168	72	156 AND REPORT?
	169	0	156 AND RESEARCH ARTICLE?
	170	0	156 AND TECHNICAL REPORT?
	171	613	157 TO 170
	172	633	84 OR 105 OR 155 OR 171
	173	734	67
	174	18	173 AND CT D ECONOMICS
	175	11	173 AND CTG D ÖKONOMIE
	176	0	173 AND CT D SOCIOECONOMICS
	177	6	173 AND CT D MODELS, ECONOMIC
	178	24	173 AND CT D ECONOMIC ASPECT
	179	23	173 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
	180	23	173 AND CT D HEALTH ECONOMICS
	181	38	173 AND CT D COST?
	182	7	173 AND CTG D KOSTEN?
	183	23	173 AND CT D EFFICIENCY?
	184	16	173 AND CT D COST ANALYSIS
	185	30	173 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
	186	0	173 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
	187	4	173 AND EFFICIENC?
	188	4	173 AND ECONOMIC EVALUATION?
	189	1	173 AND HEALTH CARE FINANCING?
	190	20	173 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	191	4	173 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	192	25	173 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	193	4	173 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	194	0	173 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	195	13	173 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	196	0	173 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR

	Nr.	Hits	Suchformulierung
			ANALYSIS?))
	197	4	173 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	198	30	173 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
	199	2	173 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	200	0	173 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	201	0	173 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	202	0	173 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	203	0	173 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	204	0	173 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
	205	76	174 TO 204
	206	0	173 AND CT=PHARMACOECONOMICS
	207	9	173 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
	208	76	205 TO 207
	209	0	208 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	210	0	208 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	211	0	208 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	212	0	208 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	213	0	208 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	214	0	208 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	215	0	208 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	216	0	208 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	217	0	208 AND HTA
	218	0	208 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	219	0	208 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	220	0	208 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	221	0	208 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	222	0	208 AND EVALUATION #, MEDICAL?
	223	0	208 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
	224	0	208 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
	225	0	209 TO 224
	226	76	208
	227	0	226 AND CT=REVIEW LITERATURE
	228	1	226 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
	229	0	226 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	230	2	226 AND DT=REVIEW LITERATURE
	231	9	226 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
	232	0	226 AND REVIEW/TI
	233	0	226 AND REVIEW LITERATURE
	234	0	226 AND REVIEW SYSTEMATIC
	235	0	226 AND REVIEW ACADEMIC
	236	2	226 AND LITERATURE REVIEW
	237	3	226 AND SYSTEMATIC REVIEW

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	238	0	226 AND ACADEMIC REVIEW
	239	0	226 AND UEBERSICHTSARBEIT
	240	12	227 TO 239
	241	2	226 AND CT=META ANALYSIS
	242	2	226 AND CT=META-ANALYSIS
	243	0	226 AND DT=META-ANALYSIS
	244	5	226 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	245	5	241 TO 244
	246	12	240 OR 245
	247	76	208
	248	6	247 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	249	3	247 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	250	0	247 AND CTG=RANDOMISIERUNG
	251	0	247 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	252	0	247 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	253	0	247 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	254	0	247 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	255	1	247 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
	256	2	247 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
	257	1	247 AND CT D PLACEBO?
	258	0	247 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	259	0	247 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	260	1	247 AND RCT
	261	15	247 AND (RANDOM!%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOM!%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
	262	9	247 AND (RANDOM!%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOM!%ED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	263	20	247 AND (RANDOM!%ED? ? STUD? OR RANDOM!%ED? ? TRIAL?)
	264	2	247 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	265	2	247 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	266	0	247 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	267	3	247 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
	268	0	247 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
	269	0	247 AND EINFACH? ? ?BLIND?
	270	0	247 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
	271	0	247 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
	272	0	247 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
	273	6	247 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	274	0	247 AND ZUFALL?
	275	1	247 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
	276	0	247 AND UEBERKREUZ?
	277	5	247 AND PLA#EBO?
	278	0	247 AND MASK?

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	279	25	248 TO 278
	280	7	247 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
	281	4	247 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	282	2	247 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	283	0	247 AND CCT
	284	26	247 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	285	0	247 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	286	39	247 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
	287	2	247 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	288	40	280 TO 287
	289	6	247 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	290	2	247 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	291	7	247 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
	292	7	289 TO 291
	293	47	279 OR 288
	294	27	279 OR 292
	295	40	288 OR 292
	296	47	279 OR 288 OR 292
	297	76	208
	298	0	297 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	299	0	297 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
	300	1	297 AND DT=VALIDATION STUDIES
	301	0	297 AND DT=REPORT
	302	7	297 AND DT=CLINICAL TRIAL
	303	1	297 AND DT=EVALUATION STUDIES
	304	0	297 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	305	2	297 AND DT=MULTICENTER STUDY
	306	0	297 AND DT=TECHNICAL REPORT
	307	63	297 AND (STUDY OR STUDIE?)
	308	31	297 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	309	12	297 AND REPORT?
	310	0	297 AND RESEARCH ARTICLE?
	311	0	297 AND TECHNICAL REPORT?
	312	69	298 TO 311
	313	71	225 OR 246 OR 296 OR 312
	314	734	67
	315	0	314 AND CT D ETHICS
	316	0	314 AND CT D MORALS
	317	1	314 AND CT D INFORMED CONSENT
	318	0	314 AND CT=MORALITY
	319	0	314 AND CT=SOCIAL JUSTICE

	Nr.	Hits	Suchformulierung
	320	0	314 AND CT=JUSTICE
	321	5	314 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
	322	2	314 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
	323	0	314 AND CT=FREEDOM
	324	0	314 AND CT=ALTRUISM
	325	0	314 AND CT=HUMAN RIGHTS
	326	0	314 AND ETHIC?
	327	0	314 AND BIOETHIC?
	328	0	314 AND HUMAN RIGHTS
	329	0	314 AND MORAL?
	330	0	314 AND JUSTICE
	331	0	314 AND AUTONOMY
	332	0	314 AND BENEFICENC?
	333	0	314 AND ETHIK?
	334	0	314 AND ETHISCH?
	335	0	314 AND MENSCHENRECHTE
	336	8	315 TO 335
	337	613	171
	338	69	312
	339	260	155
	340	47	296
	341	73	105
	342	12	246
	343	0	84
	344	0	225
	345	633	172
	346	71	313
	347	8	336
	348	634	345 TO 347

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.