

## Kardiovaskuläre Risikoschätzung für eine informierte Patientenentscheidung

### Wie valide sind die Prognoseinstrumente?

Matthias Lenz, Ingrid Mühlhauser<sup>1</sup>

#### ZUSAMMENFASSUNG

□ *Hintergrund und Ziel:* Patienten sollen stärker in medizinische Entscheidungen einbezogen werden. Die Autoren haben untersucht, ob sich die derzeit verfügbaren Instrumente zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos als Basis einer informierten Patientenentscheidung („informed/shared decision making“) eignen.

□ *Methodik:* Systematische Literaturanalyse zu Instrumenten der kardiovaskulären Risikoprognose und dazugehörigen Validierungsstudien in Medline (bis 16. 8. 2004) und der Cochrane-Datenbank (Ausgabe 2/2004). Die Evaluation der Prognosestudien erfolgte nach folgenden Kriterien: 1. Diskrimination zwischen Risikogruppen; 2. prädiktive Werte; 3. prognostische Übereinstimmung; 4. Übertragbarkeit auf andere Populationen.

□ *Ergebnisse:* Insgesamt wurden zwölf Prognoseinstrumente identifiziert. Die Framingham-Gleichung, Sheffield Tables, Canadian Tables, Framingham Categorical, New Zealand, Joint British und European Charts (1994 und 1998) basieren auf der Framingham-Studie; dem PROCAM Risk Score, der UKPDS Risk Engine und den SCORE Risk Charts liegen eigene Datenquellen zugrunde. Framingham-basierte Instrumente überschätzen das kardiovaskuläre Risiko bei mitteleuropäischen Populationen um mindestens 30%, mit erheblicher regionaler Varianz auch innerhalb eines Landes (zwischen 30% und 100%, British Regional Heart Study). Aus diesen Gründen benötigen die Instrumente vor ihrer Verwendung eine Rekalibrierung auf regionale kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsdaten sowie Anpassungen an sozialschichtspezifische Unterschiede. Sensitivität, Spezifität und C-Statistik sind bei externer Validierung deutlich schlechter (Fläche unter der Kurve [AUC] um 0,6) als bei interner Validierung (AUC bis zu 0,8). Die prognostische Übereinstimmung zwischen den Instrumenten ist mäßig ( $\kappa$  um 0,5). Studien externer Validierung für die neuen europäischen SCORE Risk Charts oder die UKPDS Risk Engine konnten nicht identifiziert werden.

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

**Schlüsselwörter:** Kardiovaskuläre Erkrankungen · Risikofaktoren · Risikotabellen · Prognose · Externe Validierung

*Med Klin* 2004;99:651–61.  
DOI 10.1007/s00063-004-1097-3

Seit Anfang der 90er Jahre setzt sich sein Konzept zur Prävention der koronaren Herzkrankheit durch, das Behandlungsindikationen nach dem gesamten kardiovaskulären Risiko stellt und nicht mehr aufgrund einzelner Risikofaktoren. Diesem Konzept folgend, haben Leitlinien kardiovaskuläre Risikogrenzwerte definiert, nach denen einzelne Personen behandelt werden sollen oder nicht [1, 2]. Demnach könnte eine junge Frau trotz deutlich erhöhter Blutdruck- und Cholesterinwerte ohne Risikofaktorenintervention bleiben, da für sie das kardiovaskuläre Risiko für die nächsten 10 Jahre als niedrig eingestuft wurde. Hingegen könnte einem älteren Raucher trotz annähernd normaler Blutdruck- und Blutfettwerte eine Behandlung mit einem Statin vorgeschlagen werden [3–6]. Parallel zu dieser Entwicklung wird vermehrt die Beteiligung von Patienten und Konsumenten an medizinischen Entscheidungen im Sinne des „shared decision making“ oder des „informed decision making“ gefordert [7]. Dazu müsste den Betroffenen ermöglicht werden, das persönliche kardiovaskuläre Risiko zu beurteilen, Interventionsoptionen zu prüfen und (mit) zu entscheiden, ob und welche Behandlung mit welchem Therapieziel durchgeführt werden soll. Für beide Verfahren wäre ein valides Instrument zur Schätzung des kardiovaskulären Risikos unverzichtbare Grundlage. 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. Unterschätzung des Risikos induziert falsche Beruhigung mit eventueller Fortführung risikoreichen Verhaltens und verhindert eine möglicherweise sinnvolle Behandlung.

Das erste Instrument zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos war die

<sup>1</sup> Fachwissenschaft Gesundheit, Universität Hamburg.

## ÜBERSICHT

1993 publizierte New-Zealand-Tabelle [8]. Seither wurden verschiedene Instrumente entwickelt und eingesetzt. Die meisten beruhen auf Daten der Framingham-Studien. Diese scheinen auf europäische Populationen auch nach Rekalibrierung nicht oder nur eingeschränkt anwendbar zu sein [9]. Kürzlich wurde ein speziell für Europa entwickeltes Instrument, die sog. SCORE Risk Charts, publiziert [10]. Die externe Validierung der Instrumente ist limitiert. In der vorliegenden Arbeit soll daher geprüft werden, welche Instrumente sich für den Einsatz in Deutschland unter welchen Bedingungen eignen könnten. Sie ist Bestandteil unseres Projekts zur Entwicklung eines „decision aid“ als Grundlage für ein „evidence-based informed/shared decision making“ bei Typ-2-Diabetes.

**Methodik**

Im ersten Arbeitsschritt werden die Instrumente identifiziert, danach nach dazugehörigen Untersuchungen zur internen und externen Validierung gesucht. Da sich die einzelnen Instrumente erheblich unterscheiden, wird eine deskriptive und keine Metaanalyse durchgeführt [11]. Nicht bewertet werden die klinische Anwendbarkeit und die Benutzerfreundlichkeit der verfügbaren Instrumente.

**Suchstrategie**

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

**Prognoseinstrumente**

Die Grundlagenstudien, auf denen die Prognoseinstrumente basieren, sind in

**ABSTRACT****Cardiovascular Risk Assessment for Informed Decision Making. Validity of Prediction Tools**

□ *Background and Purpose:* Patient involvement in health care decisions is increasingly requested. The authors investigated whether currently available assessment tools for prediction of cardiovascular risk can be used for individual risk prediction as a basis of informed decision making.

□ *Methods:* The authors searched for risk assessment tools and respective validation studies in Medline (until August 16, 2004) and the Cochrane Library (issue 2/2004). The following criteria were used for evaluation of prognostic studies: (1) discrimination between risk groups; (2) predictive values; (3) prognostic agreement; (4) transferability across populations.

□ *Results:* A total of twelve assessment tools were identified. The Framingham function, Sheffield Tables, Canadian Tables, Framingham Categorical, New Zealand, Joint British, and European Charts (1994 and 1998) are based on the Framingham Study; PROCAM Risk Score, UKPDS Risk Engine, and SCORE Risk Charts use different source data. Framingham-based instruments overestimate cardiovascular risk of Central-European populations by at least 30%, with substantial regional variation even within a country (between 30% and 100%, British Regional Heart Study). Therefore, prior to application the assessment tools would need recalibration using regional data of cardiovascular mortality and adjustment for social class differences. Published sensitivity, specificity, and C-statistics for external validation (area under the curve [AUC] approximately 0.6) are clearly inferior to internal validation (AUC approximately 0.8). Agreement between instruments beyond chance is moderate ( $\kappa$  approximately 0.5). No studies on external validation could be identified for the new European SCORE Risk Charts and UKPDS Risk Engine.

□ *Conclusion:* Validation of currently available assessment tools for cardiovascular risk prediction is inadequate. Uncritical use may lead to substantial under- or overestimation of individual cardiovascular risk and inappropriate treatment decisions.

**Key Words:** Cardiovascular disease · Risk factors · Risk assessment · Prognosis · External validation

Med Klin 2004;99:651–61.  
DOI 10.1007/s00063-004-1097-3

Tabelle 1 zusammengefasst. Insgesamt wurden zwölf Prognoseinstrumente identifiziert (Tabelle 2).

Die Framingham-Gleichung [12] basiert auf den Beobachtungen der ersten und zweiten Generation der Framingham Heart Study (FHS) und prognostiziert ein koronares Risiko für 10 Jahre bei Personen im Alter von 30–74 Jahren. Ebenfalls auf den Ergebnissen der FHS beruhen die Framingham Categorical Risk Charts [13], (updated) Sheffield Tables [14], modified Sheffield Tables [15], New Zealand Charts [16], Joint British Guideline Charts [3] und die European Charts der European Society of Cardiology (ESC) von 1994 [17] und 1998 [2]. Die Framingham-ba-

sierten Instrumente prognostizieren kardiovaskuläre oder koronare Risiken für die Zeiträume von 1, 5 oder 10 Jahren und verwenden die gleichen prognostischen Variablen Alter, Geschlecht, Diabetes und Zigarettenrauchen. Die Verwendungen der Variablen Blutdruck, Cholesterinwerte und linksventrikuläre Hypertrophie sind unterschiedlich (vgl. Tabelle 2).

Der PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster) Risk Score [18] basiert auf den Daten der 5 389 ausschließlich männlichen Teilnehmer der gleichnamigen deutschen Kohortenstudie und einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren.

Tabelle 1. Grundlagenstudien zu den Prognosemodellen.

Es sind die Teile der Studien angegeben, die der Entwicklung der Prognoseinstrumente zugrunde liegen. Referenzen vgl. Tabelle 2. F: Frauen; FHS: Framingham Heart Study; M: Männer; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster; SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

Studie	Population	Teilnehmer	Beobachtungszeit	Risikofaktoren <sup>a</sup>	Zielgrößen
FHS I (Original Cohort)	Überwiegend weißhäutige US-Amerikaner	F = 2 873 M = 2 336	12 Jahre <sup>b</sup>	Geschlecht, Alter, systolischer und diastolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes, Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, linksventrikuläre Hypertrophie	Koronares Ereignis (Angina pectoris, Myokardinfarkt oder koronarer Herztod)
FHS II) (Offspring)	Überwiegend weißhäutige US-Amerikaner	F = 2 646 M = 2 489	12 Jahre <sup>b</sup>	Geschlecht, Alter, systolischer und diastolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes, Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, linksventrikuläre Hypertrophie	Koronares Ereignis (Angina pectoris, Myokardinfarkt oder koronarer Herztod)
PROCAM	Arbeitnehmer, 35–65 Jahre, Deutschland	F = – <sup>c</sup> M = 5 389	Durchschnittlich 10 Jahre	Alter, systolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, koronare Ereignisse in der Familienanamnese (ersten Grades)	Koronares Ereignis
UKPDS (Kohorte)	Personen mit Typ-2- Diabetes, 25–65 Jahre, Großbritannien	F und M = 4 540	Median 10,7 Jahre	Geschlecht, Alter, Alter bei Diabetesdiagnose, Zeitdauer seit Diabetesdiagnose, systolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, HbA <sub>1c</sub> , Gesamt- und HDL-Cholesterin, ethnische Zugehörigkeit <sup>d</sup>	Tod oder Tod infolge eines koronaren Ereignisses
SCORE	Gepoolte Kohortenstudien aus zwölf europäischen Ländern <sup>e</sup>	F = 88 080 M = 117 098	Ca. 2,7 Mio. Personenjahre	Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, Cholesterin (Gesamtcholesterin oder Gesamt- zu HDL-Cholesterin).	Tod infolge kardiovaskulärer oder koronarer Ereignisse

<sup>a</sup>Die angegebenen Faktoren liegen den Prognoseinstrumenten zugrunde; in den Grundlagenstudien wurden weitere Risikofaktoren erhoben

<sup>b</sup>Diese angegebenen Beobachtungszeiten liegen den Prognoseinstrumenten zugrunde; die tatsächlichen Beobachtungszeiten der Studien sind teilweise länger

<sup>c</sup>Die Daten weiblicher Studienteilnehmer sind nicht in das Prognosemodell eingeflossen

<sup>d</sup>„Afro-Caribbean“ oder „Caucasian or Asian-Indian“

<sup>e</sup>Daten entnommen aus [10] Table 2: Finnland (n = 37 296), Russland (n = 3 325), Norwegen (n = 48 425), Großbritannien (n = 7 292), Schottland (n = 12 285), Dänemark (n = 9 945), Schweden (n = 7 435), Belgien (n = 10 641), Deutschland (n = 3 968), Italien (n = 53 439), Frankreich (n = 7 337), Spanien (n = 4 701)

Neben den in den Framingham-basierten Instrumenten verwendeten Variablen werden hier koronare Ereignisse in der Familienanamnese (ersten Grades) und Triglyzeride einbezogen. Prognostiziert wird ein koronares Risiko für 10 Jahre. Der PROCAM-Algorithmus wird beispielsweise von der International Taskforce for Prevention

of Coronary Heart Disease und der International Atherosclerosis Society [19] sowie von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Bestimmung von Hochrisikopatienten empfohlen [1].

Die UKPDS Risk Engine [20] ist ein computergestütztes Prognoseinstrument. Es basiert auf einer Kohortenanalyse der gemeinsamen Daten von

4 540 Personen mit Typ-2-Diabetes zwischen 25 und 65 Jahren, der Interventions- und Kontrollgruppe aus der primär randomisiert-kontrolliert angelegten United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [20]. Zu diesem Zweck wurden für den Beobachtungszeitraum von im Median 10,7 Jahren die Ereignisraten für Tod oder

## ÜBERSICHT

Tabelle 2. Übersicht Prognoseinstrumente. FHS: Framingham Heart Study; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster; SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

Prognoseinstrument	Grundlagenstudie	Prognose	Prognostische Variablen
Framingham-Gleichung [12]	FHS I und II	Koronares Risiko für 10 Jahre	Geschlecht, Alter (30–74 Jahre), systolischer und diastolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes, Gesamt- zu HDL-Cholesterin, linksventrikuläre Hypertrophie (im EKG)
Framingham Categorical Risk Charts [13]	FHS I und II	Koronares Risiko für 10 Jahre	Geschlecht, Alter (30–74 Jahre), systolischer und diastolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes, LDL- oder Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin
(Updated) Sheffield Tables [14]	FHS I und II	Koronares Risiko pro Jahr	Geschlecht, Alter (30–70 Jahre), systolischer und diastolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes, Gesamtcholesterin, linksventrikuläre Hypertrophie (im EKG)
Modified Sheffield Tables [15]	FHS I und II	Koronares Risiko für 10 Jahre (15% oder 30%)	Geschlecht, Alter (28–70 Jahre), systolischer und diastolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes, Gesamt- zu HDL-Cholesterin
New Zealand Risk Assessment Charts [16]	FHS I und II	Globales kardiovaskuläres Risiko für 5 Jahre	Geschlecht, Alter (40–70 Jahre), systolischer und diastolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes, Gesamt- zu HDL-Cholesterin
Joint British Guideline Charts [3]	FHS I und II	Koronares Risiko für 10 Jahre (< 15%, 15–30% oder > 30%)	Geschlecht, Alter (35–74 Jahre), systolischer und diastolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes, Gesamt- zu HDL-Cholesterin
Canadian Tables [36]	FHS I und II	Koronares Risiko für 10 Jahre	Geschlecht, Alter (30–72 Jahre), systolischer und diastolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, linksventrikuläre Hypertrophie (im EKG)
PROCAM Risk Score [18]	PROCAM	Koronares Risiko für 10 Jahre	Alter (35–65 Jahre), systolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes, LDL- und HDL-Cholesterin, Triglyzeride, koronare Ereignisse in der Familienanamnese (ersten Grades)
UKPDS Risk Engine <sup>a</sup> [20]	UKPDS (Prognose)	Koronares Risiko für 10 Jahre bei Personen mit Typ-2-Diabetes	Geschlecht, Alter, Alter bei Diabetesdiagnose, Zeitdauer seit Diabetesdiagnose, systolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, HbA <sub>1c</sub> , Gesamt- und HDL-Cholesterin, ethnische Zugehörigkeit <sup>b</sup>
European Charts 1994 [17]	FHS I und II	Koronares Risiko für 10 Jahre	Geschlecht, Alter (30–70 Jahre), Blutdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes, Gesamtcholesterin
European Charts [2]	FHS I und II	Koronares Risiko für 10 Jahre (< 5%, 5–10%, 10–20%, 20–40% oder > 40%)	Geschlecht, Alter (30–70 Jahre), Blutdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes, Gesamtcholesterin
SCORE Risk Charts [35]	SCORE project	Kardiovaskuläre Mortalität für 10 Jahre (Regionen mit niedrigem oder hohem Risiko)	Geschlecht, Alter (40–65 Jahre), systolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen, Cholesterin (Gesamtcholesterin oder Gesamt- zu HDL-Cholesterin)

<sup>a</sup>Die Risk Engine ist ausschließlich für Personen mit Typ-2-Diabetes verwendbar  
<sup>b</sup>„Afro-Caribbean“ oder „Caucasian or Asian-Indian“

Tod infolge eines koronaren Ereignisses ausgewertet. Das Instrument prognostiziert koronare Risiken für verschiedene Zeiträume in Jahresschrit-

ten ausschließlich für Personen mit Typ-2-Diabetes. Über die Variablen der Framingham-basierten Modelle hinausgehend sind hier Alter bei

Diabetesdiagnose, Zeitraum seit der Diabetesdiagnose, HbA<sub>1c</sub> und ethnische Zugehörigkeit Faktoren für die Risikoberechnung.

Tabelle 3. Externe Validierung der Prognoseinstrumente. AUC: Fläche unter der Kurve; BRHS: British Regional Heart Study; F: Frauen; FHS: Framingham Heart Study; M: Männer; P/O: „predicted over observed“; PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster.

Studie	Prognose-instrument	Population	Kalibrierung (P/O)		Diskrimination		AUC
			Alle koronaren Ereignisse	Tödliche koronare Ereignisse	Sensivität	Spezifität	
Assmann et al. 2002 [18]	Framingham-Gleichung	Männliche Teilnehmer der PROCAM-Studie im Nachbeobachtungszeitraum	–	–	–	–	0,78
Brindle et al. 2003 [9]	Framingham-Gleichung	Männliche Teilnehmer der BRHS					
		Gesamt (n = 6 643)	1,57	1,47	0,75 bzw. 0,16 <sup>a</sup>	0,94 bzw. 0,55 <sup>a</sup>	
		• Südengland (n = 2 086)	1,71	1,65	–	–	
		• Mittelengland (n = 942)	1,71	2,01	–	–	
		• Nordengland (n = 2 783)	1,54	1,27	–	–	
Empana et al. 2003 [25]	PROCAM-Score Framingham-Gleichung	Männliche Teilnehmer der PRIME-Studie (n = 9 758)					
		Nordirland	1,78	–	–	–	0,61
		Frankreich	2,76	–	–	–	0,64
		Nordirland	1,34	–	–	–	0,66
Greenland et al. 2004 [37]	Framingham Categorical Risk Charts	Frankreich	2,35	–	–	–	0,68
		South Bay Heart Watch (n = 146)	–	–	–	–	0,63
Hense et al. 2003 [26]	Framingham-Gleichung	Kohorten (n = 14 468) der					
		• PROCAM-Studie (F/M)	–	–	–	–	0,77/0,73
		35–44 Jahre	2,8/2,5	–	–	–	
		45–54 Jahre	3,3/1,7	–	–	–	
		55–64 Jahre	2,8/1,6	–	–	–	
		• MONICA-Studie (F/M)	–	–	–	–	0,88/0,78
Orford et al. 2002 [27]	Framingham-Gleichung European Charts (1994)	Teilnehmer der Normative Aging Study (n = 1 393)					
			–	–	–	–	0,60
			–	–	–	–	0,58

<sup>a</sup>für 15% bzw. 30% Risiko

Die SCORE Risk Charts sind 2003 von der ESC im Rahmen des European BIOMED Program vorgelegt worden [10]. SCORE ist die Abkürzung für Systematic COronary Risk Evaluation. Grundlagen der Prognose kardiovaskulärer Mortalität für 10 Jahre sind die zusammengefassten Ergebnisse verschiedener Risikostudien aus zwölf europäischen Ländern mit insgesamt 69 Kohorten und 205 178 Personen. Variablen für die Risikokalkula-

tion sind Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck, Zigarettenrauchen und Cholesterinwerte (Gesamtcholesterin oder Verhältnis Gesamt- zu HDL-Cholesterin).

#### Validierung

Altman unterscheidet eine statistische (interne) und eine externe Validierung von Prognoseinstrumenten. Die Analyse erfolgt hier nach den Kriterien zur

Beurteilung von Prognosestudien [11, 21–23]. Wesentlich für die vorliegende Arbeit ist die externe Validierung. Ziele sind dabei Reproduzierbarkeit und Übertragbarkeit auf Personen, die nicht an der Population der Prognosestudie beteiligt waren und einer anderen repräsentativen Zielgruppe angehören [22]. Dies kann retrospektiv oder prospektiv erfolgen.

Folgende Kriterien werden hier zur externen Validierung verwendet:

## ÜBERSICHT

1. Diskrimination zwischen Gruppen mit unterschiedlichen Risiken: Eine gute Diskrimination bedeutet, dass die Fallraten bei Individuen mit hohem prognostiziertem Risiko hoch, mit niedrigem prognostiziertem Risiko niedrig sind [22]. Dies kann unter Zuhilfenahme von Sensitivität, Spezifität sowie als ROC-Kurve („receiver-operator characteristic curve“) angegeben werden, wobei eine AUC („area under curve“, Fläche unter der Kurve) von 0,5 keine und von 1,0 vollständige Diskrimination bedeuten.
2. Kalibrierung: Eine gute Kalibrierung bedeutet, dass das prognostizierte Risiko bezogen auf das beobachtete weder zu hoch noch zu niedrig ist [22]. Dies 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 [21]. Die Prognose sollte demnach auf möglichst wenigen Variablen beruhen.
3. Übereinstimmung verschiedener Instrumente. Das Verhältnis zwischen tatsächlicher und möglicher Übereinstimmung kann als Kappa ( $\kappa$ ) angegeben werden.  $\kappa$ -Werte reichen von 0–0,2 (sehr schlechte Übereinstimmung) bis 0,8–1 (sehr gute Übereinstimmung) [24].

## Ergebnisse

## Externe Validierung

Es wurden sechs Studien zur externen Validierung der Prognoseinstrumente identifiziert (Tabelle 3). In diesen wurden ausschließlich die Framingham-Gleichung, die Framingham Categorical Risk Charts, der PROCAM Risk Score und die European Charts (1994) an externen Populationen untersucht.

Assmann et al. haben die Framingham-Gleichung an den männlichen Teilnehmern der PROCAM-Studie im Nachbeobachtungszeitraum angewendet [18]. Eine Beschreibung des Validierungsprozesses sowie Angaben zur Kalibrierung sind in der Studie

nicht berichtet. Die AUC von 0,78 bedeutet eine mäßig bis gute Diskrimination. Angewendet auf die Kohorte der British Regional Heart Study (BRHS) [9] überschätzt die Framingham-Gleichung das koronare (tödliche und nichttödliche) Ereignisrisiko um 57%, das Risiko für tödliche koronare Ereignisse um 47%. Die Analyse der Subgruppen der BRHS ergibt Überschätzungen für tödliche koronare Ereignisse zwischen 27% (Nordengland) und 100% (Mittelengland/Wales). Sensitivität und Spezifität bei Anwendung auf die Gesamtpopulation der BRHS liegen für die Prognose eines Risikos von 15% bei 0,75 und 0,94 und die Prognose eines Risikos von 30% bei 0,16 und 0,55, was eine schwache Diskrimination im Hochrisikobereich bedeutet.

Framingham-Gleichung und PROCAM-Score sind an 9 758 männlichen Teilnehmern der PRIME-Studie (Nordirland und Frankreich) validiert worden [25]. Sie überschätzen das Risiko für koronare Ereignisse für 10 Jahre im Bereich Nordirland um 34% bzw. 78%, für die französische Kohorte um 135% bzw. 176%. Die Diskrimination liegt zwischen AUC = 0,61 und AUC = 0,68. Bei Validierung der FHS Categorical Risk Charts an der Kohorte der South Bay Heart Watch mit 146 Teilnehmern [37] hat sich mit AUC = 0,63 eine ähnlich schwache Diskrimination ergeben.

Hense et al. haben die Framingham-Gleichung bei 14 468 Teilnehmern der Kohorten der PROCAM- und MONICA-Studie zur Prognose angewendet [26]. Für weibliche bzw. männliche Teilnehmer der PROCAM-Studie waren die AUC = 0,77 bzw. AUC = 0,73 und für jene der MONICA-Studie AUC = 0,88 bzw. AUC = 0,78. In der Kohorte der PROCAM-Studie haben sich Überschätzungen zwischen 60% und 230% und in der Kohorte der MONICA-Studie zwischen 90% und 180%, bei Frauen im Alter zwischen 35 und 44 Jahren gar von 470% ergeben.

Framingham-Gleichung und European Charts (1994) sind an Ereignisraten von 1 393 männlichen Teilnehmern der Kohorte der Normative Aging Study (veröffentlicht 1972) validiert worden [27]. Für die Framingham-Gleichung war AUC = 0,60 und für die European Charts AUC = 0,58. In die-

ser Studie sind  $\kappa$ -Werte berechnet für den Vergleich zwischen der Framingham-Gleichung und den European Charts, jeweils für Prognosen in den Risikobereichen „low“, „mild“, „moderate“, „high“ und „very high“. Für den Vergleich ergibt sich ein gewichtetes  $\kappa$  von 0,46, was eine eher schlechte Übereinstimmung bedeutet [24].

Validierungsstudien zu den neueren Versionen der Risikotabellen der ESC von 1998 oder von 2003 (SCORE Risk Charts) konnten durch die Literaturrecherche nicht gefunden werden.

## Vergleichsstudien verschiedener Prognoseinstrumente

Unter dem Begriff Validierung haben wir mit unserer Recherche weitere Studien identifiziert, die sich bei näherer Betrachtung als Vergleichsstudien zwischen Test- und Referenzprognosen bei bestimmten Studienpopulationen erwiesen. Die Referenzprognose erfolgte mittels Cox-Modell [28] (multiple Regression) oder mit einem von den Autoren als Goldstandard definierten Prognosemodell. Über dieses Vorgehen kann daher keine Aussage zur Prognosefähigkeit getroffen werden. Die prognostizierten Risiken oder die Diskriminationswerte können lediglich einander gegenübergestellt oder die Übereinstimmung als  $\kappa$  erfasst sowie Sensitivität und Spezifität der Testprognose gegenüber der Referenzprognose angegeben werden (Tabelle 4).

Assmann et al. haben die AUC des PROCAM-Scores mit der AUC des PROCAM-Cox-Modells und der Framingham-Gleichung für die PROCAM-Population im Nachbeobachtungszeitraum verglichen [18]. Dies ist einerseits die interne Validierung des PROCAM-Scores hinsichtlich prognostischer Genauigkeit gegenüber den beobachteten Ereignissen und dem Cox-Modell und andererseits eine externe Validierung der Framingham-Gleichung. Der Vergleich von Ergebnissen einer internen Validierung (die Datengrundlage entstammt der Validierungspopulation) mit denen einer externen Validierung (Prognose mit einem Modell, welches nicht auf denselben Risikodaten beruht) ist jedoch problematisch [11]. Eine interne Validierung kann selbst bei schlechterer Leistungsfähigkeit des Instruments, we-

Tabelle 4. Vergleichsstudien verschiedener Prognoseinstrumente. Vergleichsstudien mit kleiner Stichprobengröße wurden nicht berücksichtigt. ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities (White); AUC: Fläche unter der Kurve; CHS: Cardiovascular Health Study (White); F: Frauen; M: Männer; CI: Konfidenzintervall; GB: Großbritannien; HHP: Honolulu Heart Program (Japanese, American); PHS: Physicians' Health Study (White); PR: Puerto Rico Heart Health Program (Hispanic); PROCAM: Prospective Cardiovascular Münster; SHS: Strong Heart Study (Native American).

Studie	Population	Referenz	Vergleich	Diskrimination (95%-CI)				Gegenüberstellung der Jahresrisiken	
				Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC Referenz	AUC Vergleich	Referenz	Vergleich
D'Agostino et al. 2001 [29]	6 prospektive Studien (n = 23 424) • ARIC: F/M • PHS: M • HHP: M • PR: M • SHS: F/M • CHS: F/M	Best-Cox-Modell (AUC)	Framingham-Gleichung (AUC)	-	-	0,84/0,76	0,83/0,75	-	-
Game et al. 2001 [30]	Birmingham, GB (n = 996) Personen ohne Diabetes (n = 341) Personen mit Typ-2-Diabetes (n = 625)	Framingham-Gleichung	PROCAM-Score	-	-	-	-	1,32% (0,28–2,99%)	0,6% (0,05–3,62%)
Game et al. 2001 [31]	GB, Personen mit Typ-2-Diabetes (n = 906)	Framingham-Gleichung	Sheffield (30%) Modified Sheffield (30%) Joint British Charts (30%) Canadian Tables (30%) Framingham Categ. (27%) New Zealand Charts (20%) European 1998 (20%)	37 (23–48) 95 (94–97) 77 (68–84) 5 (0–19) 95 (92–98) 69 (62–75) 89 (85–92)	97 (96–98) 90 (86–96) 99 (99–100) 100 (99–100) 83 (79–86) 88 (85–91) 71 (67–77)	-	-	-	-
Jones et al. 2001 [32]	GB (n = 691)	Framingham-Gleichung	Framingham Categ. (27%) New Zealand (20%) Upd. New Zealand (20%) Canadian Tables (30%) European 1998 (20%) Sheffield (30%) Modified Sheffield (30%)	67 (54–77) 41 (29–57) 75 (62–85) 3 (0–12) 75 (67–82) 40 (27–58) 91 (81–97)	98 (96–99) 100 (99–100) 92 (89–94) 100 (99–100) 86 (82–89) 99 (97–99) 96 (94–97)	-	-	-	-

## ÜBERSICHT

Tabelle 4. Fortsetzung.

Studie	Population	Referenz	Vergleich	Diskrimination (95%-CI)				Gegenüberstellung der Jahresrisiken	
				Sensitivität (%)	Spezifität (%)	AUC Referenz	AUC Vergleich	Referenz	Vergleich
Wallis et al. 2000 [15]	Scottish Health Survey von 1995 (n = 1 000)	Framingham-Gleichung	Joint British (30%)	70 (52–82)	100 (99–100)	–	–	–	–
			Revised Joint British (30%)	85 (71–93)	99 (98–100)	–	–	–	–
			Modified Sheffield	97 (94–100)	95 (93–96)	–	–	–	–
Wilson et al. 1998 [13]	Health Survey for England 1998 (n = 6 307)	Framingham-Gleichung	Koronares Risiko $\geq 15\%$	88 (79–96)	90 (85–95)	–	–	–	–
			Koronares Risiko $\geq 20\%$	82 (66–98)	99 (98–100)	–	–	–	–
			Koronares Risiko $\geq 30\%$	100	<sup>a</sup>	–	–	–	–

<sup>a</sup>Rate falsch Positiver = 67,7%

gen der übereinstimmenden Datengrundlage, bessere Ergebnisse zeigen als die externe Validierung. Entgegen der Interpretation der Autoren ist deshalb die Diskrimination unter Verwendung der Framingham-Gleichung mit AUC = 0,78 im Vergleich zum PROCAM-Score mit AUC = 0,82 nicht als schwächer zu bewerten.

D'Agostino et al. haben für sechs prospektive Studien mit 23 424 Teilnehmern Diskrimination und Kalibrierung der Framingham-Gleichung und des Cox-Modells [29] einander gegenübergestellt. Dabei zeigte sich ein hoher Grad an Übereinstimmung der Ergebnisse für AUC, mit erwartungsgemäß tendenziell leichter Überlegenheit der Cox-Analyse (Tabelle 4). Die Kalibrierung ist je nach Subgruppe stark unterschiedlich.

In einer britischen Studie von Game et al. [30] sind mit dem PROCAM-Score prognostizierte Jahresrisiken einer Referenzprognose mit der Framingham-Gleichung gegenübergestellt worden. Für Personen mit Typ-2-Diabetes ergibt sich mit der Framingham-Gleichung ein koronares Jahresrisiko von 1,7%, mit dem PROCAM-Score von 0,77%, für Personen ohne Diabetes ein koronares Jahresrisiko von 1,32% respektive 0,6%.

Die gleichen Autoren haben 2001 eine Studie veröffentlicht, in der verschiedene Prognosemodelle auf ihre Sensitivität und Spezifität gegenüber einer Framingham-Referenzprognose an 906 britischen Diabetepatienten untersucht worden sind [31]. Die angegebenen Werte schwanken be-

trächtlich, und dies, obwohl die evaluierten Prognosemodelle ausnahmslos auf der Framingham-Gleichung beruhen. Inwieweit die Sensitivitäten und Spezifitäten für die tatsächliche Ereignisrate zutreffen, wird in der Studie nicht berichtet. Dasselbe gilt für eine Vergleichsstudie von Jones et al. [32] mit vergleichbarem methodischen Vorgehen und einer ebenso großen Bandbreite von Ergebnissen.

Die sog. modified Sheffield Tables (modifiziert für die Prognose von 15%, 30% koronarem Risiko) [15] sind von Wallis et al. an der Scottish Health Survey Population von 1995 evaluiert worden. Gegenüber einer Framingham-Referenzprognose haben sich Ergebnisse von 82–97% Sensitivität und 90–99% Spezifität gezeigt. Auch aus dieser Studie ergibt sich kein Hinweis auf eine Übertragbarkeit auf die tatsächliche Ereignisrate. Dasselbe gilt für die Ergebnisse einer Vergleichsstudie von Wilson et al. [13]. Für eine Risikoprognose von  $\geq 15\%$  mit den modified Sheffield Tables an der Population des Health Survey for England (1998) ergab sich hier eine Sensitivität von 99,9% bei einer Rate falsch positiver Prognosen von 68% gegenüber der Framingham-Referenzprognose.

$\kappa$ -Werte als Angaben für die Übereinstimmung der Prognosen sind bei keiner Vergleichsstudie angegeben.

## DISKUSSION

Prognosemodelle zur Vorhersage des kardiovaskulären Risikos werden entweder dazu benutzt, Personen in unterschiedliche Gruppen zu klassifizieren, mit dem Ziel, die Gruppen je nach Risiko unterschiedlich zu behandeln, oder zur individuellen Prognose, als Grundlage für eine informierte Entscheidung von Ärzten und Patienten. Grundsätzlich ist es möglich, mit einem sehr guten Modell mit hoher statistischer Präzision die Prognose einer Gruppe vorherzusagen, die Möglichkeit, dies auf Individualebene zu tun, wird jedoch als sehr begrenzt bewertet [21].

Die Qualität eines Prognoseinstruments zeigt sich jedoch erst an der externen Validierung, d.h. ob das Modell, das an der Originalpopulation konstruiert wurde, ebenso gut ist, wenn es an einer anderen Population und an einem anderen Ort angewandt wird.



Kriterien sind die Unterschiede zwischen beobachteten und vorhergesagten Ereignisraten für Personengruppen (Kalibrierung) und die Testqualitäten zur Differenzierung von Personengruppen, die das Ereignis erleiden oder nicht (Diskrimination).

Prognosen sind eng verknüpft mit Diagnosen, Therapien und anderen Kovariablen [23]. So ist z.B. die Diagnose Hypertonie gleichzeitig auch der Prognosefaktor. Die Prognose der Hypertonie bedingt die blutdrucksenkende Behandlung, und diese wiederum bestimmt die Prognose. Diese ist zusätzlich abhängig von patienten- und behandlungsbezogenen Bedingungen, wie Patientenwerten, Nebenwirkungen oder anderen Risiken. Individuelle Prognosen müssen daher bekannte Kovariablen und vorausblickend bestimmte Begleitumstände berücksichtigen. Folglich sollten Prognoseinstrumente optimalerweise mit den sich daraus ergebenden Interventionen im Rahmen randomisiert-kontrollierter Studien untersucht werden [23].

Bisher sind die verschiedenen Instrumente, die seit 10 Jahren zur Vorhersage des kardiovaskulären Risikos in der Primärprävention eingesetzt werden, ausschließlich in Kohortenanalysen geprüft worden. In Studien zur internen Validierung zeigten sich meist akzeptable Testeigenschaften. Bei Übertragung auf andere Populationen sind die Vorhersagewerte jedoch deutlich schlechter. Mehrere Gründe werden hierfür diskutiert: Statistisch führt unangemessenes Vorgehen bei der Konstruktion von prognostischen Modellen zur Überschätzung der Vorhersagewerte [11]. Die den Modellen zugrunde liegenden Populationen wurden durchschnittlich vor etwa 30 Jahren rekrutiert. Zeittrends und zeitabhängige Einflüsse auf Risikofaktoren und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität können somit Bedeutung erlangen. Als eines der wesentlichsten Probleme erscheint jedoch die erhebliche Varianz der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, nicht nur zwischen Ländern, sondern auch zwischen Regionen. So überschätzte das Framingham-Instrument, angewandt auf die Kohorte der BRHS, das Risiko tödlicher koronarer Ereignisse zwischen 27% (Nordengland) und 100% (Mittelengland/Wales) [9]. Die Unter-

schiede zwischen vorhergesagter und beobachteter Ereignisrate waren z.T. größer als jene zwischen Risikokategorien. Auch ethnische Unterschiede werden beobachtet [29]. Bei der Übertragung und Anwendung der Instrumente müssten neben ethnischen auch die erheblichen sozialschichtspezifischen [33] Unterschiede zwischen und innerhalb von Populationen berücksichtigt werden. Der Widerspruch zur Forderung nach möglichst wenigen prognostischen Variablen [21] zeigt das Dilemma einer multifaktoriellen Risikoprognose: je umfangreicher die Erfassung von risikobestimmenden Faktoren, desto größer die Gefahr einer überhöhten Fehleinschätzung [21].

### Die Testinstrumente

#### □ Europäische Risikotabellen – SCORE Risk Charts

SCORE ist ein Projekt der ESC [10]. In drei Arbeitsphasen sollen entwickelt werden: 1. eine Risikotabelle für europäische Populationen mit hohem bzw. niedrigem Risiko; 2. ein computerbasiertes System; 3. Methoden zur Erstellung national und regional angepasster Risikotabellen. Bisher wurde Punkt 1 erarbeitet. Punkt 2, das Computerprogramm HeartScore®, ist im April 2004 vorgestellt worden [34]. Punkt 3 könnte für die BRD schwer zu leisten sein, da hierzu Daten zur regionalen Verteilung von kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsdaten nötig wären.

Die SCORE Risk Charts sind bereits die dritte Version der sog. Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. Die ersten beiden Versionen von 1994 [17] bzw. 1998 [2] waren modifizierte New-Zealand-Tabellen und basieren somit auf den Framingham-Daten. Auf Basis der ersten und zweiten Version wurde der Schwellenwert für eine intensive Risikofaktorenbehandlung bei einem 10-Jahres-Risiko von  $\geq 20\%$  für die Manifestation irgendeines koronaren Ereignisses festgelegt. Die SCORE-Arbeitsgruppe kam jedoch zu dem Schluss, dass mit diesem Vorgehen ein komplexes Problem zu sehr vereinfacht worden war. Dies hatte fälschlicherweise zu einer sehr hohen Prävalenz von Hochrisikopersonen in höheren Altersgruppen und einer falsch niedrigen Einschät-

zung des Langzeitrisikos jüngerer Personen mit ausgeprägten einzelnen Risikofaktoren geführt [2].

Die aktuelle Version basiert auf einer völlig neuen Datengrundlage, nämlich auf zwölf Analysen von 69 europäischen Kohorten. Aus Deutschland wurde die Augsburger MONICA-Kohorte eingeschlossen [10]. Die neuen Tabellen unterscheiden sich auch in anderen wesentlichen Punkten. So wird nun das Risiko nicht mehr im Hinblick auf ein koronares Herzkrankheitsereignis ermittelt, sondern auf tödliche Ereignisse irgendeiner kardiovaskulären Erkrankung. Letzteres beinhaltet z.B. auch tödlich verlaufende Schlaganfälle oder eine tödlich verlaufende periphere Verschlusskrankheit. Die Beschränkung auf tödlich verlaufende Ereignisse einerseits und die Ausdehnung auf nicht-kardiale Ereignisse andererseits scheinen weniger intentional als durch die unzureichende Datenlage begründet zu sein [10]. Im Gegensatz zur ersten und zweiten Version ist im SCORE-Instrument Diabetes nicht mehr als eigenständiger Risikofaktor enthalten. Es wird empfohlen, die errechneten Risiken für Patienten mit Diabetes mit einem Faktor von mindestens 2 für Männer und von bis zu 4 für Frauen zu multiplizieren. Allerdings soll speziell für Personen mit Diabetes noch eine gesonderte Risikotabelle verfügbar werden.

Als eine Begründung für die Entwicklung einer eigenen europäischen Risikotabelle werden von der SCORE-Arbeitsgruppe die unterschiedlichen Definitionen von kardiovaskulären Endpunkten in den Framingham-Kohorten und anderen Studien angeführt. Dies mache eine Konvertierung von Framingham-basierten Risikoschätzungen auf andere Populationen unmöglich. Dieses Problem besteht jedoch auch für die 69 sehr unterschiedlichen europäischen Kohorten. Dennoch werden die europäischen Kohorten als gemeinsame Datengrundlage analysiert. Als Rechtfertigung wird angeführt, dass bei Anwendung (nicht näher genannter) strikter Kriterien das Verhältnis zwischen den einzelnen Endpunktkomponenten der koronaren Herzkrankheit zwischen nord- und südeuropäischen Ländern vergleichbar wäre. In SCORE wird das sog. „Weibull proportional hazards model“ benutzt. Es setzt voraus, dass sich die be-

## ÜBERSICHT

rücksichtigten Risikofaktoren in ihrer Auswirkung weder zwischen Ländern noch zwischen Männern und Frauen unterscheiden [10].

Deutschland wird nach dem SCORE-Projekt nicht eindeutig, entweder einem niedrigen oder hohen Risiko, eingereiht. Die ESC empfiehlt für die Risikoprognose in Deutschland die Verwendung der SCORE Risk Charts für Hochrisikobereiche [35]. In der Veröffentlichung zum SCORE-Projekt wird Deutschland einem niedrigen Risiko zugeordnet [10]. Deutschland liegt, in Bezug auf die bis zum Alter von 65 Jahren kumulative kardiovaskuläre Mortalitätsrate bei den Männern, nach Spanien, Frankreich und Italien an viertniedrigster Stelle, bei den Frauen nach Spanien und Italien an dritt niedrigster. Die Arbeitsgruppe weist darauf hin, dass die Validierung des SCORE-Instrumentes einen Vergleich mit anderen Instrumenten, die andere Endpunkte benutzen, einschließen muss.

Die Diskriminationsfähigkeit des SCORE-Instrumentes scheint bei interner Validierung mit einer AUC = 0,84 und positiven „likelihood ratios“ zwischen 3 und 4 zwar akzeptabel, mit einer deutlichen Verschlechterung bei Übertragung auf andere Populationen muss jedoch gerechnet werden [11].

## □ PROCAM

Der PROCAM-Score [18] hätte den Vorteil, dass die Daten von einer deutschen Population stammen. Die Rekrutierungsphase zwischen 1979 und 1985 würde eine Risikobewertung unter der Bedingung einer im Vergleich zu heute noch nicht so aggressiven Risikofaktorenbehandlung erlauben. Allerdings wurde auch damals in Deutschland schon versucht, Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie, hohe Blutzuckerwerte und Hypercholesterinämie zu behandeln. Die Intensität der Behandlung dieser Risikofaktoren, insbesondere während der Beobachtungszeit der Population, ist jedoch nicht zu beurteilen. Zudem variieren die Angaben zu den Risikofaktoren zwischen den Publikationen erheblich (Assmann et al. [18] vs. Hense et al. [26]). Als weitere Nachteile der PROCAM-Daten ist anzuführen, dass die Population nicht bevölkerungsbe-

zogen ist (ausschließlich Arbeitnehmer) und durchschnittlich nur etwa 60% der ausgewählten Personen rekrutiert werden konnten. Außerdem beruht das Instrument ausschließlich auf Daten von Männern. Für Frauen wird eine Multiplikation mit dem Faktor 4 vorgeschlagen [18]. Auch Erhebungsmethoden und Definitionen sind nicht direkt vergleichbar mit jenen anderer Studien. Daten zur externen Validierung sind spärlich, und soweit solche vorliegen, zeigen sie eine nur schlechte Diskriminationsfähigkeit mit AUC = 0,61 bis AUC = 0,64 [25].

## □ UKPDS Risk Engine

Das UKPDS Risk Engine beruht auf der UKPDS, einer randomisiert-kontrollierten Studie mit Personen ohne klinisch manifeste koronare Herzkrankheit mit Typ-2-Diabetes. Das randomisiert-kontrollierte Studiendesign hätte den Vorteil, dass die kardiovaskuläre Prognose unter definierten Bedingungen, wie von Windeler gefordert [23], beurteilt werden könnte.

Zur internen Validierung liegt jedoch nur eine oberflächliche, methodisch angreifbare Analyse vor [20]. Zudem scheinen folgende Probleme nicht lösbar: Die Studienpopulation ist zu klein. In der Interventionsgruppe erfolgten während der Studie verschiedene weitere Interventionen für unterschiedliche Subgruppen von Patienten mit unterschiedlichen Therapiezielen. Zur externen Validierung liegen bisher keine Publikationen vor.

## SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Analyse, dass die zurzeit verfügbaren Instrumente zur kardiovaskulären Risikoabschätzung unzureichend validiert sind. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Anwendung der Instrumente zu erheblichen Fehleinschätzungen führen kann. Die Instrumente scheinen somit nicht als Grundlage für eine informierte (Patienten-)Entscheidung geeignet zu sein.

## Danksagung

Die Arbeit ist Teil eines Projekts, das vom Bundesverband der AOK gefördert wird.

## Literatur

1. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufrorschung (DGK) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen (DGPR) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax, Herz und Gefäßchirurgie (DGTHG). *Z Kardiol* 2003; 92:501–21.
2. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199–270.
3. National Heart & Lung Institute. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association*. *Heart* 1998;80:Suppl 2: 1–29.
4. Ramsay LE, Haq IU, Jackson PR, et al. Targeting lipid-lowering drug therapy for primary prevention of coronary disease: an updated Sheffield table. *Lancet* 1996;348:387–8.
5. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 1999;319: 630–5.
6. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326:1419–24.
7. General Medical Council. Protecting patients, guiding doctors. Seeking patients' consent: the ethical considerations. London: General Medical Council, 1999 ([www.gmc-uk.org](http://www.gmc-uk.org), Zugriff am 13. 8. 2004).
8. Jackson R, Barham P, Bills J, et al. Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document. *BMJ* 1993;307:107–10.
9. Brindle P, Emberson J, Lampe F, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:1267–70.
10. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987–1003.
11. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001;323:224–8.
12. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121:293–8.
13. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–47.
14. Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, et al. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995;346:1467–71.
15. Wallis EJ, Ramsay LE, UI HI, et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000;320: 671–6.
16. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000;320:709–10.
17. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300–31.
18. 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;105:310–5.
19. Assmann G, Buyken A, Cullen P, et al. Prävention der koronaren Herzkrankheit. International Taskforce for Prevention of Coronary Heart Disease, International Artherosclerosis Society. Grünwald: Bruckmeier, 2003.

20. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al. The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). Clin Sci (Lond) 2001;101:671–9.
21. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? Stat Med 2000;19:453–73.
22. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. Ann Intern Med 1999;130:515–24.
23. Windeler J. Prognosis – what does the clinician associate with this notion? Stat Med 2000;19:425–30.
24. Sackett D, Haynes R, Guyatt G, et al. Clinical epidemiology – a basic science for clinical medicine. Boston: Little, Brown & Co., 1991:30–1.
25. Empiana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. Eur Heart J 2003;24:1903–11.
26. Hense HW, Schulte H, Lowel H, et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany – results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. Eur Heart J 2003;24:937–45.
27. Orford JL, Sesso HD, Stedman M, et al. 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;144:95–100.
28. Cox D. Regression models and life-tables (with discussion). J R Stat Soc 1972;34:187–220.
29. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA 2001;286:180–7.
30. Game FL, Jones AF. Coronary heart disease risk assessment in diabetes mellitus – a comparison of PROCAM and Framingham risk assessment functions. Diabet Med 2001;18:355–9.
31. Game FL, Bartlett WA, Bayly GR, et al. Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in patients with diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2001;3:279–86.
32. Jones AF, Walker J, Jewkes C, et al. Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in primary care patients. Heart 2001;85:37–43.
33. Smith GD, Neaton JD, Wentworth D, et al. Socio-economic differentials in mortality risk among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial: I. White men. Am J Public Health 1996;86:486–96.
34. Research Centre for Prevention and Health, Glostrup University Hospital in Denmark. HeartScore®: the new interactive tool for predicting and managing the risk of heart attack and stroke in Europe. Sophia Antipolis, France: European Society of Cardiology, 2004 (<http://www.escardio.org/>, Zugriff am 10. 8. 2004).
35. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003;24:1601–10.
36. 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. Can Med Assoc J 1997;157:422–8.
37. Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. JAMA 2004;291:210–5.

**Korrespondenzanschrift**  
Prof. Dr. Ingrid Mühlhauser  
FB 13, IGTW-Gesundheit  
Universität Hamburg  
Martin-Luther-King-Platz 6  
20146 Hamburg  
Telefon (+49/40) 42838-3988  
Fax -3732  
E-Mail: [Ingrid\\_Muehlhauser@uni-hamburg.de](mailto:Ingrid_Muehlhauser@uni-hamburg.de)