

# DISSERTATION

Abschätzung des Erfolgs der Risikofaktoreneinstellung bei Patient:innen mit koronarer Herzerkrankung aus 16 europäischen Regionen anhand individueller und regionaler Daten

Estimating the success of risk factor control in coronary heart disease patients from 16 regions across Europe using individual and regional data

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Selda Mörschel

Erstbetreuer\*in: PD Dr. Christof Prugger

Datum der Promotion: 30.06.2024



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iv
Abbildungsverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
Zusammenfassung .....	1
Einleitung.....	4
1.1    Koronare Herzerkrankung .....	4
1.2    Kardiovaskuläre Prävention.....	4
1.3    EUROASPIRE-Studien.....	5
1.4    Zusammenhänge zwischen individuellen Faktoren und Risikofaktoreneinstellung 6	
1.5    Regionale Unterschiede in der Risikofaktoreneinstellung.....	7
1.6    Zusammenhänge zwischen regionalen Faktoren und Risikofaktoreneinstellung	8
1.7    Kombination individueller und regionaler Faktoren.....	8
1.8    Fragestellung.....	9
Methodik.....	11
2.1    Studiendesign und Datengrundlage .....	11
2.1.1    Patient:innendaten .....	11
2.1.2    Eurostat-Daten.....	12
2.1.3    Datenmanagement .....	13
2.2    Deskriptive Statistik .....	14
2.3    Modellierung.....	14
2.3.1    Prädiktoren.....	15
2.3.2    Zielvariablen und Subgruppen .....	19
2.3.3    Multiple Imputation.....	20
2.3.4    Modelle .....	20
2.4    Modellevaluation .....	22

---

2.5	Interne Validierung .....	24
2.6	Heterogenitätsanalyse.....	26
2.7	Sensitivitätsanalyse .....	26
2.8	Ethikvotum.....	27
Ergebnisse.....		28
3.1	Patient:innencharakteristika .....	28
3.2	Charakteristika der Wohnregionen .....	30
3.3	Risikofaktoreneinstellung.....	31
3.4	Modelle und Modellevaluation .....	34
3.4.1	Modelle .....	34
3.4.2	Kalibrierung.....	34
3.4.3	Diskriminierung .....	37
3.5	Interne Validierung .....	38
3.6	Heterogenitätsanalyse.....	39
3.7	Sensitivitätsanalyse .....	39
Diskussion .....		41
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	41
4.2	Interpretation der Ergebnisse .....	41
4.2.1	Modelle, Evaluation und interne Validierung.....	41
4.2.2	Heterogenitätsanalyse .....	42
4.2.3	Sensitivitätsanalyse .....	43
4.3	Einordnung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand .....	43
4.4	Stärken und Schwächen.....	45
4.5	Implikationen für Forschung und Praxis .....	47
Schlussfolgerung .....		49
Literaturverzeichnis .....		50
Anhang .....		57

---

Literatur zu Zusammenhängen zwischen individuellen Faktoren und kardiovaskulärer Risikofaktoreneinstellung beziehungsweise Therapieadhärenz.....	57
Literatur zu Zusammenhängen zwischen regionalen Faktoren und kardiovaskulärer Gesundheit.....	64
Verwendete R-Packages .....	67
Regionale Wohnregioncharakteristika der Patient:innen .....	69
Eidesstattliche Versicherung .....	71
Anteilerklärung an der erfolgten Publikation .....	72
Druckexemplar der Publikation.....	73
Lebenslauf.....	84
Komplette Publikationsliste.....	85
Danksagung .....	87

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der einzelnen EUROASPIRE-Studien.....	6
Tabelle 2: Charakteristika der NUTS 1-, NUTS 2- und NUTS 3-Regionen entsprechend der NUTS 2013-Klassifikation. ....	12
Tabelle 3: Individuelle Prädiktorvariablen mit Einheiten bzw. Ausprägungen.....	15
Tabelle 4: Regionale Prädiktorvariablen mit Einheiten bzw. Ausprägungen, NUTS-Ebenen und Tabellennamen.....	18
Tabelle 5: Übersicht der Subgruppen und der dazugehörigen Zielvariablen sowie der Definition erfolgreicher Risikofaktoreneinstellung. ....	19
Tabelle 6: Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen entsprechend der EUROASPIRE V-Daten. ....	29
Tabelle 7: C-Indizes auf Basis der fünf Imputationsdatensätze für alle Subgruppen und Modelle. ....	38
Tabelle 8: Intern validierte c-Indizes mit 95% Konfidenzintervallen für alle Subgruppen und Modelle. ....	39
Tabelle 9: Nicht validierte c-Indizes auf Basis der fünf Imputationsdatensätze für verschiedene Modelle zur Abschätzung der Blutdruckkontrolle. ....	40
Tabelle A1: Literatur zu Zusammenhängen zwischen individuellen Faktoren und kardiovaskulärer Risikofaktoreneinstellung beziehungsweise Therapieadhärenz.....	57
Tabelle A2: Literatur zu Zusammenhängen zwischen regionalen Faktoren und kardiovaskulärer Gesundheit. ....	64
Tabelle A3: Verwendete R-Packages.....	67
Tabelle A4: Regionale Wohnregioncharakteristika der Patient:innen. ....	69

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur des zusammengesetzten Datensatzes.....	14
Abbildung 2: Veranschaulichung der vier aufeinander aufbauenden Modelle. ....	21
Abbildung 3: Veranschaulichung zufälliger Achsenabschnitte. Unterschiedliche Schnittpunkte mit der y-Achse bei gleichbleibendem Anstieg. ....	22
Abbildung 4: Beispiel für einen Kalibrierungsplot.....	23
Abbildung 5: Beispiel für eine ROC-Kurve auf Basis zufällig generierter vorhergesagter Wahrscheinlichkeiten. ....	24
Abbildung 6: Veranschaulichung der durchgeführten Arbeitsschritte zur Berechnung der gepoolten, validierten c-Indizes.....	25
Abbildung 7: Regionale Wohnregionscharakteristika der eingeschlossenen Patient:innen auf NUTS 3-Ebene für die Typologie der städtischen und ländlichen Räume und auf NUTS 2-Ebene für alle weiteren Variablen. ....	32
Abbildung 8: Anteil der Patient:innen mit erfolgreicher Risikofaktoreneinstellung aufsteigend sortiert nach NUTS 2-Region.....	33
Abbildung 9: Kalibrierungsplots für die Modelle zur Abschätzung der Blutdruckkontrolle .....	35
Abbildung 10: Kalibrierungsplots für die Modelle zur Abschätzung der LDL- Cholesterinkontrolle. ....	36
Abbildung 11: Kalibrierungsplots für die Modelle zur Abschätzung der Rauchentwöhnung .....	37

## Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
AMI	Akuter Myokardinfarkt
AP	Angina pectoris
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BMI	Body Mass Index
CABG	Koronararterien-Bypass
DALY	Disability-adjusted life years
EORP	EURObservational Research Programme
ESC	European Society of Cardiology
EUROASPIRE	European Action on Secondary and Primary Prevention by Inter- vention to Reduce Events
HDL	High-Density-Lipoprotein
IQA	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
KKS	Kaufkraftstandard
LDL	Low-Density-Lipoprotein
NUTS	Systematik der Gebietseinheiten für die Statistik
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
ROC	Receiver operating curve
SD	Standardabweichung
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## Zusammenfassung

Die Risikofaktoreneinstellung bei Patient:innen mit koronarer Herzerkrankung (KHK) in Europa ist unzureichend und zeigt deutliche regionale Unterschiede. Frühere Studien haben Assoziationen zwischen individuellen Faktoren und der Risikofaktoreneinstellung bei KHK-Patient:innen sowie zwischen regionalen Faktoren und KHK-Morbidität und -Mortalität berichtet. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, ob der Erfolg der Risikofaktoreneinstellung bei KHK-Patient:innen anhand individueller und regionaler Faktoren abgeschätzt werden kann und welchen Beitrag regionale Faktoren für diese Abschätzung leisten können. Im Rahmen unserer Studie erstellten wir Analysen für Blutdruckkontrolle, LDL-Cholesterinkontrolle sowie Rauchentwöhnung.

Wir verknüpften und analysierten EUROASPIRE V-Daten (individuelle Patient:innendaten) und Eurostat-Daten (regionale Daten basierend auf der Systematik der Gebietseinheiten für die Statistik (NUTS)). Nach einer deskriptiven Analyse und multiplen Imputation wurden mittels logistischer Regressionsanalysen jeweils vier Modelle für die Abschätzung des Erfolgs der Risikofaktoreneinstellung erstellt: rein auf individuellen Variablen basierende Basismodelle, Basismodelle mit zusätzlichem zufälligem Effekt für NUTS 3-Region, auf individuellen und regionalen Variablen basierende erweiterte Modelle sowie erweiterte Modelle mit zusätzlichem zufälligem Effekt für NUTS 3-Region. Die Modellleistung wurde mittels Kalibrierungsplots und c-Indizes evaluiert. Eine interne Validierung erfolgte mittels Bootstrapping. Für Modelle mit zufälligen Effekten wurde eine Heterogenitätsanalyse durchgeführt.

Insgesamt wurden 2.562 Patient:innen aus 16 Ländern in die Analyse eingeschlossen. Die Basismodelle für Blutdruckeinstellung, LDL-Cholesterineinstellung und Rauchentwöhnung erbrachten intern validierte c-Indizes von 0,69, 0,70 und 0,76. Die Basismodelle mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region, die erweiterten Modelle sowie die erweiterten Modelle mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region zeigten gleichermaßen geringe Verbesserungen gegenüber den Basismodellen. Die intern validierten c-Indizes der erweiterten Modelle lagen bei 0,72, 0,71 und 0,78. Die Standardabweichungen der zufälligen Effekte in den Basismodellen betragen 0,60, 0,46 und 0,42 für Blutdruckkontrolle, LDL-Cholesterinkontrolle und Rauchentwöhnung. Die entsprechenden Standardabweichungen in den erweiterten Modellen betragen für alle Zielvariablen 0,00.

Die Resultate weisen darauf hin, dass die Abschätzung des Erfolgs der Risikofaktoreneinstellung bei KHK-Patient:innen basierend auf individuellen Daten mit guter Vorhersageleistung möglich ist. Die Berücksichtigung regionaler Unterschiede kann die Vorhersage leicht verbessern und regionale Variablen scheinen regionale Unterschiede abbilden zu können. Im Rahmen zukünftiger Arbeiten müssen die Modelle vereinfacht und mittels externer Validierung auf ihre Generalisierbarkeit geprüft werden.

## Abstract

Risk factor control in European patients suffering from coronary heart disease (CHD) is insufficient, with considerable regional variation across Europe. Prior studies have suggested associations of individual factors with risk factor control in CHD patients and of regional factors with CHD mortality and morbidity. The aim of the current study was to examine if the probability that CHD patients achieve risk factor control can be estimated, and to what extent regional variables can contribute to the estimation. We conducted analyses for the control of blood pressure and LDL-cholesterol as well as smoking cessation.

We analysed linked data from the EUROASPIRE V survey (patient data) and from Eurostat (regional data, organised according to the Nomenclature of Territorial Units for Statistics (NUTS)). We set up four logistic regression models to predict each outcome using: patient variables only (baseline models), patient and regional variables (extended models) and models additionally including random intercepts for NUTS 3 region (baseline and extended models with random intercepts). We assessed model performance using calibration plots and c-indices and conducted an internal validation based on bootstrapping. For models with random effects, we analysed heterogeneity.

Overall, 2,565 patients from sixteen countries were included in the analysis. In baseline models for blood pressure control, cholesterol control, and smoking cessation, the validated c-index amounted to 0.69, 0.70, and 0.76, respectively. Baseline models with random effects, extended models, and extended models with random effects showed similar improvements compared to baseline models, with validated c-indices of extended models equalling 0.72 (blood pressure control), 0.71 (LDL-cholesterol control), and 0.78 (smoking cessation). In the heterogeneity analysis, random effects from baseline models showed standard deviations of 0.60 (blood pressure control), 0.46 (LDL-cholesterol) and 0.42

(smoking cessation). In extended models, the standard deviation of random effects was 0.00 for all outcomes.

Our findings suggest that, using individual variable-models, precise estimations of the probability of CHD patients' risk factor control are achievable. Accounting for regional variation can further improve estimations, and the regional variables used in our study seem to capture this information. Future research should simplify and externally validate models.

## Einleitung

### 1.1 Koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist definiert als “klinisch relevante Manifestation der Artherosklerose an den Herzkranzarterien” (Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2019). Sie kann zu akuten Manifestationen (akutes Koronarsyndrom (ACS)) wie instabiler Angina pectoris (AP) oder akutem Myokardinfarkt (AMI) führen (ibid.) oder chronisch im Sinne einer stabilen AP vorliegen. Patient:innen mit KHK haben ein sehr hohes Herz-Kreislauf-Risiko, entsprechend einem 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Mortalität von  $\geq 10\%$  (Piepoli et al., 2016).

Die KHK ist eine häufige Erkrankung und Todesursache in Europa. Im Jahr 2019 waren in der WHO-Region Europa 7 % der Personen zwischen 50 und 69 Jahren (Frauen: 5 %, Männer: 9 %) und 21 % der Personen über 70 Jahre (Frauen: 18 %, Männer: 25 %) von KHK betroffen (Global Burden of Disease Collaborative Network, 2020). Die Inzidenz in der Altersklasse der 50-69-Jährigen betrug 791/100.000 (Frauen: 501/100.000, Männer: 1.114/100.000) und bei Personen über 70 Jahre 2.550/100.000 (Frauen: 2.403/100.000, Männer: 2.772/100.000) (ibid.). Über alle Altersklassen hinweg verursachte die KHK eine Krankheitslast von 37,6 Millionen DALYs (*disability-adjusted life years*) (Frauen: 16,1 Millionen DALYs, Männer: 21,6 Millionen DALYs), entsprechend 12 % aller DALYs in der europäischen Region (Frauen: 11 %, Männern: 14 %), und 24 % aller Todesfälle ließen sich auf KHK zurückführen (Frauen: 25 %, Männer: 23 %) (ibid.). Bei Personen zwischen 50 und 69 Jahren ließen sich 22 % der Todesfälle auf KHK zurückführen (Frauen: 18 %, Männer: 24 %) (ibid.). Die KHK trägt also wesentlich zu in Krankheit verbrachter Lebenszeit sowie vorzeitiger Mortalität bei.

### 1.2 Kardiovaskuläre Prävention

Angesichts der hohen Krankheitslast und Mortalität durch KHK ist kardiovaskuläre Prävention mit dem Ziel, “vorzeitige Erkrankung und Sterblichkeit vorzubeugen, Lebensqualität zu verbessern und die steigenden Krankheitskosten zu verringern” (Kotseva et al., 2019, S. 825, Übersetzung durch die Autorin) von großer Bedeutung. Damit präventive Maßnahmen standardisiert und evidenzbasiert durchgeführt werden, veröffentlicht und

aktualisiert die European Society of Cardiology (ESC) seit den 1990er Jahren regelmäßig Leitlinien zu kardiovaskulärer Prävention (Piepoli et al., 2016). Gemäß der 2016 ESC-Leitlinien umfasst adäquate Sekundärprävention für Patient:innen mit bestehender KHK Blutdruck- und Lipidmanagement, Rauchentwöhnung, gesunde Ernährung, Gewichtskontrolle und körperliche Aktivität im Rahmen einer multimodalen Verhaltensintervention (ibid.). Dabei gelten für das Blutdruckmanagement Zielwerte von  $< 140/90$  mmHg für Patient:innen ohne Diabetes mellitus und  $< 140/85$  mmHg für Patient:innen mit Diabetes mellitus (ibid.). Bezüglich der Lipidkontrolle gilt für KHK-Patient:innen der niedrigste Zielwert von  $< 1,8$  mmol/l Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin. Rauchen sollte vollständig beendet und jegliche Exposition zu Tabakrauch vermieden werden. Darüber hinaus werden KHK-Patient:innen angehalten, ihren Lebensstil anzupassen und auf gesunde Ernährung sowie ausreichend körperliche Bewegung zu achten (ibid.).

### 1.3 EUROASPIRE-Studien

Ob Sekundärprävention bei KHK-Patient:innen entsprechend der Leitlinien umgesetzt wird und die vorgegebenen Zielwerte erreicht werden, untersuchen seit den 1990er Jahren die EUROASPIRE-Studien (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) (Kotseva et al., 2019). Während jede der bislang fünf Studien spezifische Forschungsfragen beinhaltet, ist ihr Design insgesamt einheitlich geblieben (Kotseva et al., 2016, 2019; Kotseva, Wood, De Backer, et al., 2009): in ausgewählten Ländern beziehungsweise geographischen Regionen werden alle oder eine Stichprobe von Krankenhäusern ausgewählt; Patient:innen, die aufgrund eines KHK-definierenden Ereignisses oder einer KHK-spezifischen Interventionen hospitalisiert wurden, werden retrospektiv identifiziert und in die Studie eingeschlossen; Patient:innendaten werden aus medizinischen Akten und Entlassungsbriefen extrahiert; und mindestens sechs Monate nach Hospitalisierung werden ein Interview sowie eine Untersuchung der Patient:innen durchgeführt (ibid.). Eingeschlossen wurden jeweils Patient:innen mit ACS, perkutaner transluminalen Koronarangiographie (PTCA) oder koronarer Bypass-Operation (CABG) (ibid.). Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die bisherigen EUROASPIRE-Studien.

Tabelle 1, eigene Darstellung: Charakteristika der einzelnen EUROASPIRE-Studien (Kotseva et al., 2001, 2016, 2019; Kotseva, Wood, Backer, et al., 2009; Wood, De Bacquer, De Backer, Keil & Pyorala, 1997).

EURO-ASPIRE-Studie	Zeitraum	Länder	Alterskriterium	Hospitalisierungszeitpunkt	Anzahl interviewter Patient:innen
I	1995-1996	9	≤ 70 Jahre	6-48 Monate vor Studienbeginn	4.863
II	1999-2000	15	≤ 70 Jahre	> 6 Monate vor voraussichtlichem Interviewdatum	5.556
III	2006-2007	22	18-79 Jahre	> 6 Monate vor voraussichtlichem Interviewdatum	8.966
IV	2012-2013	24	18-79 Jahre	6-36 Monate vor voraussichtlichem Interviewdatum	7.998
V	2016-2017	27	18-79 Jahre	6-24 Monate vor Interviewdatum	8.261

Insgesamt zeigen alle EUROASPIRE-Studien, dass eine Vielzahl an KHK-Patient:innen, trotz des Gebrauchs medikamentöser Therapien, keine ausreichende Risikofaktoreneinstellung erreicht (Kotseva et al., 2016, 2019; Kotseva, Wood, De Backer, et al., 2009). Zuletzt haben laut EUROASPIRE V-Studie 55 % der Patient:innen, die im Monat vor ihrer KHK-bezogenen Hospitalisierung geraucht hatten, zum Zeitpunkt des 6-24 Monate später stattgefundenen Interviews angegeben, weiterhin zu rauchen (Kotseva et al., 2019). Darüber hinaus erreichten 42 % der Patient:innen nicht die oben beschriebenen Zielblutdruckwerte und 71 % erreichten nicht die beschriebenen Zielwerte für LDL-Cholesterin (ibid.).

#### 1.4 Zusammenhänge zwischen individuellen Faktoren und Risikofaktoreneinstellung

In Anbetracht der ungenügenden Risikofaktoreneinstellung bei KHK-Patient:innen hatten zahlreiche Analysen anhand der EUROASPIRE-Daten zum Ziel, Zusammenhänge zwischen möglichen Einflussfaktoren und dem Erfolg der Risikofaktoreneinstellung zu untersuchen. Im Rahmen dieser Studien wurden Assoziationen von demographischen, sozioökonomischen und klinischen Faktoren mit der Risikofaktoreneinstellung beschrieben (Cooney et al., 2013; Prugger et al., 2011; Snaterse et al., 2018). So wurde zum Beispiel

ein Zusammenhang zwischen höherem Alter und erfolgreicher Raucherentwöhnung berichtet (Snaterse et al., 2018); es wurden Zusammenhänge von weiblichem Geschlecht, niedrigem Bildungsstand sowie vorbestehendem Diabetes mellitus mit einer schlechteren Einstellung von Blutdruck, Cholesterin und Raucherentwöhnung beschrieben (Cooney et al., 2013); und eine länger vorbestehende KHK sowie Übergewicht wurden mit weniger erfolgreicher Raucherentwöhnung in Zusammenhang gebracht (Prugger et al., 2011; Snaterse et al., 2018). Auch außerhalb der EUROASPIRE-Studien wurden Zusammenhänge zwischen individuellen Faktoren und Risikofaktoreneinstellung bei KHK-Patient:innen untersucht. So zeigten sich beispielsweise in der Post Infarction Care (PIN)-Studie negative Assoziationen von Diabetes mellitus und erhöhten Ausgangs-Blutdruckwerten mit der Blutdruckeinstellung nach 12 Monaten sowie Zusammenhänge zwischen dem Hospitalisierungsgrund und der Blutdruckeinstellung nach 12 Monaten (Müller-Nordhorn et al., 2008).

### **1.5 Regionale Unterschiede in der Risikofaktoreneinstellung**

Neben der insgesamt unzureichenden Risikofaktoreneinstellung berichteten die EUROASPIRE-Studien große regionale Unterschiede. In EUROASPIRE IV rangierte der Anteil der KHK-Patient:innen mit erfolgreicher Raucherentwöhnung in den 24 teilnehmenden Ländern zwischen 29,3 % und 73,2 %; der Anteil der Patient:innen mit erfolgreicher Blutdruckeinstellung reichte von 41,5 % bis 76,2 % und der Anteil der Patient:innen mit erfolgreicher LDL-Cholesterinkontrolle reichte von 5,3 % bis 40,5 % (Kotseva et al., 2016). Kotseva und Kolleg:innen berichteten zudem über starke Unterschiede in der Praxis kardiovaskulärer Prävention zwischen den Studienzentren (ibid.). Viele Studien zu EUROASPIRE berücksichtigten regionale Clustereffekte durch die Anwendung gemischter Regressionsmodelle mit zufälligen Effekten auf Landesebene (Kotseva et al., 2016, 2019; Kotseva, Wood & De Bacquer, 2018; Kotseva, Wood, De Backer, et al., 2009; Prugger et al., 2011). Sie ermöglichten damit regionale Abweichungen für die untersuchten Zusammenhänge, stellten regionale Variabilität und Variablen aber nicht in den Fokus der Analyse. Die Evidenzlage legt jedoch nahe, dass regionale Variablen durchaus mit kardiovaskulärem Risiko und Risikofaktoreneinstellung assoziiert sind.

## **1.6 Zusammenhänge zwischen regionalen Faktoren und Risikofaktoreneinstellung**

Wie in Moerschel et al., 2022 beschrieben, konnten Diez-Roux und Kolleg:innen bereits 1997 zeigen, dass nachbarschaftliche sozioökonomische Faktoren, nämlich Bildung, Haushaltseinkommen und Beschäftigungsart, mit der Prävalenz von KHK und ihren Risikofaktoren in Zusammenhang stehen (Diez-Roux et al., 1997). Dieser Zusammenhang blieb auch nach Berücksichtigung individueller sozioökonomischer Faktoren bestehen (ibid.). Ebenfalls auf kleinräumiger Ebene haben Wissenschaftler:innen im Vereinigten Königreich Zusammenhänge zwischen regionaler sozialer Deprivation und Langzeitergebnissen nach koronaren Revaskularisierungsinterventionen untersucht (Matata et al., 2016). Soziale Deprivation umfasste dabei die Domänen Einkommen, Beschäftigung, Gesundheit, Bildung, Wohnsituation, Umweltfaktoren, Kriminalität und Zugang zu Dienstleistungen (ibid.). Es konnten, unter anderem, Assoziationen zwischen stärkerer Deprivation und höherer Sterblichkeit in den fünf Jahren nach der Revaskularisierungsinterventionen dargestellt werden (ibid.). Eine Auswertung der amerikanischen ALLHAT-Studie zeigte einen positiven Zusammenhang zwischen medianem Haushaltseinkommen auf Landkreisebene und Blutdruckeinstellung bei Patient:innen mit multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren oder bereits bestehender Herz-Kreislauf-Erkrankung (Shahu et al., 2019).

## **1.7 Kombination individueller und regionaler Faktoren**

In Anbetracht der wiederholt festgestellten unzureichenden Risikofaktoreneinstellung bei KHK-Patient:innen der EUROASPIRE-Studien, der berichteten regionalen Unterschieden sowie der beschriebenen Zusammenhänge zwischen regionalen Faktoren und KHK-Morbidität und -Mortalität ergab sich die Frage, ob der Erfolg der Risikofaktoreneinstellung abgeschätzt werden kann und welche Rolle regionale Faktoren dabei spielen könnten.

Während Systeme zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos zum Zeitpunkt der vorliegenden Arbeit bereits gut etabliert waren (Piepoli et al., 2016), blieb die Abschätzung der Risikofaktoreneinstellung nach unserem bestem Wissen unerprobt (Moerschel et al., 2022). Diese Abschätzung wäre jedoch wichtig, um zu unterscheiden, welche Patient:innen wahrscheinlich eine adäquate Risikofaktoreneinstellung erreichen. Daraus ließe sich

möglicherweise ableiten, welche Patient:innen mehr Unterstützung benötigen, um ihre Zielwerte zu erreichen und damit ihr kardiovaskuläres Risiko erfolgreich zu verringern (Moerschel et al., 2022).

Um das Potential für eine Abschätzung der Risikofaktoreneinstellung anhand individueller und regionaler Faktoren zu eruieren, führte ich in meiner Hausarbeit 2018 eine erste orientierende Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Risikofaktoreneinstellung und regionalen Faktoren durch (Mörschel, 2018). Die Analyse basierte auf Daten aus EUROASPIRE III, welche entsprechend des Standorts der teilnehmenden Krankenhäuser mit regionalen Daten des statistischen Amtes der Europäischen Union (Eurostat) verknüpft wurden. Die Kontrolle von Blutdruck, Cholesterin und Rauchverhalten wurde im Zusammenhang mit den regionalen Faktoren Bruttoinlandsprodukt (BIP), Haushaltseinkommen, Bildungsstand, Arbeitslosigkeit sowie Anzahl praktizierender Ärzt:innen betrachtet. Die Resultate wiesen auf Assoziationen von regionalem BIP mit Cholesterinkontrolle sowie von regionalem Haushaltseinkommen mit Cholesterinkontrolle und Rauchentwöhnung hin. Dabei muss jedoch festgehalten werden, dass es sich um eine deskriptive Analyse handelte und dass der Krankenhausstandort lediglich eine Annäherung der Wohnregion darstellte.

Im Rahmen der Hausarbeit nutzte ich zum ersten Mal regionale Daten von Eurostat. Diese Daten stehen öffentlich zur Verfügung und werden jährlich aktualisiert. Sie basieren auf der sogenannten NUTS-Klassifizierung, der Systematik der Gebietseinheiten für die Statistik (Eurostat, 2015). Diese wurde entwickelt, um aussagekräftige länderübergreifende statistische Untersuchungen europäischer Regionen zu ermöglichen (ibid.). Obwohl die NUTS-Klassifizierung seit mehr als 20 Jahren genutzt wird, haben nur wenige Studien die darauf basierenden Eurostat-Daten verwendet. Im Besonderen existierte nach unserem besten Wissen zum Zeitpunkt der vorliegenden Arbeit keine Studie, die regionale Unterschiede in kardiovaskulärer Gesundheit auf Basis regionaler Eurostat-Daten zu erklären oder vorherzusagen suchte (Moerschel et al., 2022).

## **1.8 Fragestellung**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die EUROASPIRE-Studien wiederholt deutliche regionale Unterschiede in der Risikofaktoreneinstellung bei KHK-Patient:innen in Europa berichtet haben und dass zahlreiche Zusammenhänge zwischen individuellen sowie

regionalen Charakteristika und kardiovaskulärer Risikofaktoreneinstellung beziehungsweise Morbidität und Mortalität beschrieben wurden. Dennoch existierten bislang keine Modelle zur Abschätzung der Risikofaktoreneinstellung bei KHK-Patientinnen (Moerschel et al., 2022).

Vor diesem Hintergrund war es das Ziel dieser Arbeit zu untersuchen, 1), ob der Erfolg der Risikofaktoreneinstellung bei KHK-Patient:innen mithilfe individueller und regionaler Faktoren abgeschätzt werden kann (ibid.) und, 2), ob regionale Charakteristika über die individuellen Charakteristika hinaus einen Beitrag zur Präzision dieser Abschätzung leisten können. Der Erfolg der Risikofaktoreneinstellung wurde für die Faktoren Blutdruck, LDL-Cholesterin und Rauchverhalten untersucht (ibid.).

## Methodik

Der hier dargestellte Ablauf der vorliegenden Studie wurde bereits veröffentlicht in Moerschel, K. S., De Bacquer, D., De Backer, G., Wood, D., Kotseva, K., Wellmann, J. & Prugger, C. (2022). Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(10), 1465–1475. Im folgenden Kapitel erfolgen zusätzlich eine tiefergehende Einführung zur Entstehung der vorliegenden Arbeit (erster Paragraph in Abschnitt 2.1), eine detailliertere Beschreibung des Datenmanagements, eine umfassende Darstellung der Hintergrundliteratur zu den individuellen Prädiktoren (Tabelle A1) sowie eine ausführlichere Erklärung der Methodik für die Modellerstellung (Abschnitt 2.3.4), Modellevaluation, interne Validierung und Heterogenitätsanalyse.

### 2.1 Studiendesign und Datengrundlage

PD Dr. Prugger und Kolleg:innen konzipierten eine Beobachtungsstudie, um auf Basis von individuellen und regionalen Daten den Erfolg der Risikofaktoreneinstellung bei KHK-Patient:innen abzuschätzen. Die Idee der Kombination individueller und regionaler Faktoren sowie die Fragestellung der vorliegenden Arbeit wurde von ihnen im Vorfeld von EUROASPIRE V dem Steering-Komitee der Studie vorgelegt. Nach Genehmigung des Vorhabens erfolgte in einem Teil der EUROASPIRE V-Studienzentren die Erfassung von Postleitzahlen der Studienteilnehmer:innen, um diesem Subsample später regionale Daten zuordnen zu können. Im Rahmen einer Datennutzungsvereinbarung wurden die EUROASPIRE-V Daten für die vorliegende Arbeit zur Verfügung gestellt. Die Eurostat-Daten stehen frei zur Verfügung und wurden von der Eurostat-Website heruntergeladen.

#### 2.1.1 Patient:innendaten

EUROASPIRE V ist eine Querschnittstudie, die 2016-2017 in 131 Studienzentren in 27 Ländern im Rahmen des ESC EURObservational Research Programme (EORP) durchgeführt wurde (Kotseva et al., 2019). Die Studie umfasste neben anderen Schwerpunkten die Untersuchung kardiologischer Sekundärprävention bei KHK-Patient:innen (ibid.). Patient:innen im Alter von 18-79 Jahren, die aufgrund eines ACS, einer PTCA oder eines CABG hospitalisiert wurden, wurden retrospektiv identifiziert und zur Teilnahme an der

Studie eingeladen (Kotseva et al., 2019). Patient:innen mit schwerer körperlicher Morbidität oder reduzierter kognitiver Funktion sowie Patient:innen, die außerhalb des festgelegten geographischen Rahmens wohnten, wurden ausgeschlossen (Kotseva & Wood, 2018). Die Studie umfasste die Erhebung von Daten aus Patient:innenakten und Entlassungsbriefen sowie ein standardisiertes Interview und eine klinische Untersuchung 6-24 Monate nach Hospitalisierung (Kotseva et al., 2019). Insgesamt nahmen 8.261 Patient:innen am Interview teil (ibid.). Für weitere Informationen zum Hintergrund und Design der EUROASPIRE V-Studie möchte ich auf den entsprechenden Eintrag auf *ClinicalTrials.gov* sowie die Publikationen von Kotseva und Kolleg:innen verweisen (Kotseva et al., 2019; Kotseva & Wood, 2018).

### 2.1.2 Eurostat-Daten

Für unsere Analyse nutzten wir Eurostat-Daten basierend auf der zuvor beschriebenen NUTS-Klassifikation. Die Klassifikation gliedert sich in drei hierarchisch organisierte Ebenen: NUTS 1, NUTS 2 und NUTS 3. Wir arbeiteten mit Variablen auf NUTS 2-Ebene (zweigrößte Regionen) und NUTS 3-Ebene (kleinste Regionen). Die Regionen auf jeder Ebene orientieren sich an den Verwaltungseinheiten der Länder und werden mithilfe von Unter- und Obergrenzen für Einwohnerzahlen definiert (Eurostat, 2015). Tabelle 2 stellt die Anzahl an Einwohner:innen und die mediane Fläche der NUTS-Regionen entsprechend der NUTS 2013-Klassifikation dar.

Tabelle 2, Inhalte aus Moerschel et al., 2022: Charakteristika der NUTS 1-, NUTS 2- und NUTS 3-Regionen entsprechend der NUTS 2013-Klassifikation.

NUTS-Ebene	Anzahl der Einwohner:innen (Eurostat, 2015)	Mediane Fläche und Interquartilsabstand (IQA) (Eurostat, 2022)	Beispielregion in Deutschland (Eurostat, 2015)*
NUTS 1*	3.000.000 – 7.000.000	50.000 km <sup>2</sup> (IQA 14.000 – 70.000 km <sup>2</sup> , gerundet auf 1.000 km <sup>2</sup> )	Bayern
NUTS 2	800.000 – 3.000.000	11.000 km <sup>2</sup> (IQA 5.000 – 24.000 km <sup>2</sup> , gerundet auf 1.000 km <sup>2</sup> )	Oberbayern

NUTS-Ebene	Anzahl der Einwohner:innen (Eurostat, 2015)	Mediane Fläche und Interquartilsabstand (IQA) (Eurostat, 2022)	Beispielregion in Deutschland (Eurostat, 2015)*
NUTS 3	150.000 – 800.000	1.900 km <sup>2</sup> (IQA 700 - 5.300 km <sup>2</sup> , gerundet auf 100 km <sup>2</sup> )	Garmisch-Partenkirchen

\*Diese Inhalte wurden für die vorliegende Arbeit ergänzt.

Im Einklang mit dem Design der EUROASPIRE V-Studie entnahmen wir der Datenbank Daten für die Jahre 2014 bis 2017. Lediglich für die Klassifizierung in städtische beziehungsweise ländliche Regionen nutzten wir die im *Eurostat Regional Yearbook 2013* für 2013 zur Verfügung stehenden Daten.

### 2.1.3 Datenmanagement

Für eine gemeinsame Analyse der individuellen und regionalen Daten wurden die Daten der EUROASPIRE V-Studie und die Eurostat-Daten zusammengeführt. Dazu nutzen wir sogenannte Korrespondenztabelle, die Postleitzahlen und NUTS-Codes enthalten und von Eurostat zur Verfügung gestellt werden. Zunächst wurde jedem Patient:innendatensatz anhand der Postleitzahl die entsprechende NUTS-Region zugeordnet. Anschließend wurden auf Basis der NUTS-Region die regionalen Daten aus dem jeweiligen Hospitalisierungsjahr hinzugefügt. Dieses Vorgehen wurde zunächst anhand eines selbst erstellten Testdatensatzes erprobt und dann auf die Patient:innendaten angewandt. Dabei konnten nur jene Patient:innendaten verwendet werden, für die eine Postleitzahl zur Verfügung stand. Wenn notwendig und möglich, wurde die Formatierung der Postleitzahlen angepasst, um eine korrekte Zuordnung zu gewährleisten. In Anbetracht des Wechsels von der NUTS 2010- zur NUTS 2013-Klassifikation im Jahre 2015 überprüften wir, ob sich Änderungen in den uns betreffenden Regionen ereignet hatten. Da dies nicht der Fall war, nutzten wir die der 2013 Klassifikation zugehörigen Korrespondenztabelle.

Der zusammengesetzte Datensatz enthielt schließlich Daten zu zwei Zeitpunkten: 1) Individuelle Daten aus Krankenakten und Entlassungsbriefen sowie regionale Daten zum Zeitpunkt des Krankenhausaufenthaltes und 2) individuelle Daten zum Zeitpunkt des Studieninterviews (Abbildung 1).

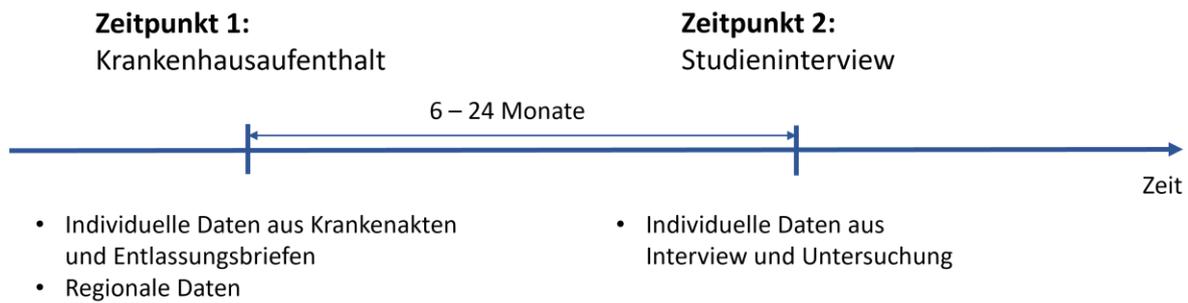


Abbildung 1, eigene Darstellung: Struktur des zusammengesetzten Datensatzes.

Im Weiteren wurden die Daten für die Analyse vorbereitet. Dies umfasste zum Beispiel die Anpassung von Variablenformaten, die einheitliche Kodierung von fehlenden Daten sowie die Definition neuer Variablen. Alle Patient:innen, denen regionale Variablen zugeordnet werden konnten, wurden in die weitere Analyse eingeschlossen.

## 2.2 Deskriptive Statistik

Zur Beschreibung unserer Daten berechneten wir Lage- sowie Streuungsmaße. Für normalverteilte stetige oder diskrete Variablen berechneten wir das arithmetische Mittel sowie Standardabweichungen (SD); für nicht-normalverteilte stetige oder diskrete Variablen berechneten wir den Median sowie IQA. Für kategoriale Daten berichteten wir absolute Zahlen wie auch Prozentzahlen. Regionale Charakteristika der Patient:innen veranschaulichten wir mithilfe von Dichteplots. Die Frequenz erfolgreicher Risikofaktoreneinstellung je NUTS 2-Region stellten wir mittels nach y-Werten geordneten Säulendiagrammen dar (Darstellung der Werte als Punkte).

## 2.3 Modellierung

Die Erstellung und Evaluation der Modelle für die Abschätzung der Risikofaktoreneinstellung orientierte sich an Empfehlungen zur Erstellung klinischer Prädiktionsmodelle (Moons et al., 2012; Steyerberg, 2009). Die Modelle basierten auf individuellen sowie regionalen Prädiktoren, die im Folgenden dargestellt werden.

### 2.3.1 Prädiktoren

#### Individuelle Prädiktoren

Für die Auswahl der individuellen Prädiktoren führten wir zu Beginn der vorliegenden Arbeit eine Literatursuche zu Zusammenhänge von individuellen Faktoren mit kardiovaskulärer Risikofaktoreneinstellung beziehungsweise Therapieadhärenz durch. Eine Übersicht zu den Ergebnissen der Literatursuche befindet sich im Anhang (Tabelle A1). Wir wählten auf Grundlage der beschriebenen Literatur 35 Variablen aus dem EUROASPIRE V-Datensatz als individuelle Prädiktoren aus. Die Variablen beinhalteten medizinische, demographische sowie sozioökonomische Charakteristika und wurden fast ausschließlich den Patient:innenakten und Entlassungsbriefen entnommen. Lediglich die sozioökonomischen Variablen zu Bildung und Beschäftigung sowie die Variable zu Rauchstatus vor Hospitalisierung entstammten dem standardisierten Interview. Um ein späteres Konvergieren der Modelle zu ermöglichen, fassten wir die Ausprägungen der Variablen Bildungsstand, Beschäftigungsstatus sowie lipidsenkende und antihypertensive Entlassmedikation zusammen. Tabelle 3 stellt die individuellen Prädiktorvariablen mit ihren Einheiten und Ausprägungen dar.

Tabelle 3, modifiziert nach Moerschel, K.S. et al., Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey, *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(10): 1465–1475, mit Genehmigung von Oxford University Press: Individuelle Prädiktorvariablen mit Einheiten bzw. Ausprägungen.

Variable	Einheit / Ausprägungen
Demografisch	
Alter	Jahre
Geschlecht	Männlich/weiblich
Sozioökonomisch	
Bildungsstand	Niedrig/mittel/hoch*
In Vollzeitbildung verbrachte Zeit	Jahre
Beschäftigungsstatus zum Zeitpunkt der Hospitalisierung	Angestellt/arbeitslos/Ruhestand
Gegenwärtiger Krankenhausaufenthalt	

Variable	Einheit / Ausprägungen
Art des Indexereignisses	Elektiver Koronarbypass/elektive perkutane Koronarangioplastie/akuter Herzinfarkt STEMI/akuter Herzinfarkt Non-STEMI/instabile Angina pectoris /akute Myokardischämie
Zeit zwischen Krankenhausaufnahme und Interview	Quartale
Lipidsenker (Statine)	Ja/nein/unsicher
Antihypertensiva	Ja/nein/unsicher
Aspirin oder andere Thrombozytenaggregationshemmer	Ja/nein/unsicher
Antikoagulation	Ja/nein/unsicher
Antidiabetika	Nein/oral/Insulin/oral und Insulin/unsicher
Krankheitsgeschichte und kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Alter zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der kardiovaskulären Erkrankung	Jahre
Frühere kardiovaskuläre Ereignisse	Ja/nein/ich weiß nicht
Vorbekannte Herzinsuffizienz	Ja/nein
Bluthochdruck (Variablen aus Krankenakte und Entlassungsbrief)	Ja/nein
Systolischer Blutdruck	mmHg
Diastolischer Blutdruck	mmHg
Adipositas	Ja/nein
Body Mass Index	kg/m <sup>2</sup>
Hyper-/Dyslipidämie (Variablen aus Krankenakte und Entlassungsbrief)	Ja/nein
LDL-Cholesterin	mmol/l
Nierenerkrankung	Ja/nein
Serumkreatinin (Variablen aus Krankenakte und Entlassungsbrief)	µmol/l
Gestörte Glukosetoleranz	Ja/nein

Variable	Einheit / Ausprägungen
Vorbekannter Diabetes mellitus	Ja/nein
Rauchstatus (Variablen aus Krankenakte und Entlassungsbrief)	Nie geraucht/Nichtraucher:in (aber Vorgeschichte unbekannt)/ehemalige:r Raucher:in/gegenwärtige:r Raucher:in
Rauchen im Monat vor Krankenhausaufnahme	Ja/nein
Geplante Medikation/Prozeduren	
Kardiopulmonale Rehabilitation	Ausgeführt/geplant/nicht zutreffend
Lipidsenker	Ja**/nein
Antihypertensiva	Ja***/nein

\*Niedrig – bis Sekundarstufe I, Mittel – Sekundarstufe II, Hoch – Postgradualer Abschluss.

\*\*Statine und andere Lipidsenker (99,54% aller Patient:innen unter lipidsenkender Medikation erhielten mindestens ein Statin).

\*\*\*Beta-Blocker, ACE-Inhibitoren, A2-Rezeptor-Inhibitoren, Renin-Inhibitoren, Kalziumkanalblocker und Diuretika.

## Regionale Prädiktoren

Frühere Studien haben Zusammenhängen zwischen verschiedenen regionalen Faktoren und kardiovaskulärer Risikofaktoreneinstellung beziehungsweise kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität aufgezeigt. Eine Zusammenfassung dieser Studien findet sich im Anhang (Tabelle A2). Basierend auf diesen Zusammenhängen wählten wir neun Variablen zu regionalen Statistiken aus der Eurostat-Datenbank aus. Tabelle 4 gibt eine Übersicht der eingeschlossenen Variablen, ihrer Einheiten bzw. Ausprägungen, der NUTS-Ebenen sowie der Eurostat-Tabellennamen. Das BIP sowie das Haushaltseinkommen werden in Kaufkraftstandards (KKS) angegeben. Eurostat definiert den KKS als „(...) eine künstliche Währungseinheit. Theoretisch kann mit einem KKS in jedem Land die gleiche Menge an Waren und Dienstleistungen erworben werden“ (Eurostat, 2014). Die Einheit erlaubt also, die wirtschaftliche Aktivität der Regionen sowie das den Haushalten zur Verfügung stehende Einkommen zu vergleichen. Unter einem hohen Bildungsstand werden die Level 5 – 8 nach ISCED (*International Standard Classification of Education*) verstanden (UNESCO Institute for Statistics, 2012). Dies entspricht einem Abschluss aus dem tertiären Bildungssektor (ibid.).

Alle regionalen Daten wurden am 15. und 16.10.2018 von der Eurostat-Website heruntergeladen. Die Daten sind über die Website der Eurostat-Datenbank (<https://ec.europa.eu/eurostat/data/database>) mithilfe der in Tabelle 4 angegebenen Tabellennamen zugänglich.

Tabelle 4, modifiziert nach Moerschel, K.S. et al., Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey, *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(10): 1465–1475, mit Genehmigung von Oxford University Press: Regionale Prädiktorvariablen mit Einheiten bzw. Ausprägungen, NUTS-Ebenen und Tabellennamen.

Variable	Einheit / Ausprägungen	NUTS-Ebene	Tabellename*
Bruttoinlandsprodukt zu aktuellen Marktpreisen	KKS pro Einwohner:in	2, 3	nama_10r_2gdp nama_10r_3gdp
Haushaltseinkommen	KKS pro Einwohner:in	2	nama_10r_2hhinc
Bevölkerung mit hohem Bildungsstand (ISCED 5-8) (25 – 64 Jahre)	%	2	edat_lfse_04
Erwerbstätigenquote (15 – 64 Jahre)	%	2	lfst_r_lfe2emprt
Beschäftigung in wissens- und technologieintensiven Sektoren	% der erwerbstätigen Bevölkerung	2	htec_emp_reg2
Arbeitslosenquote (15 – 74 Jahre)	%	2	lfst_r_lfu3rt
Typologie der städtischen und ländlichen Räume	Überwiegend ländlich/intermediär/überwiegend städtisch	3	15_RYB2013
Anzahl praktizierender Ärzt:innen	Pro 100.000 Einwohner:innen	2	hlth_rs_prsrg

Variable	Einheit / Ausprägungen	NUTS-Ebene	Tabellenname*
Anzahl an Krankenhausbetten	Pro 100.000 Einwohner:innen	2	hlth_rs_bdsrg

KKS: Kaufkraftstandards  
 ISCED: *International Standard Classification of Education*  
 \*Tabellennamen entsprechen den Eurostat-Produktcodes

### 2.3.2 Zielvariablen und Subgruppen

Das Erreichen der Zielwerte für Blutdruck und LDL-Cholesterin sowie der Rauchentwöhnung beziehungsweise Nikotinabstinenz wurde mithilfe von binären Variablen abgebildet und jeweils in zugehörigen Subgruppen untersucht (Tabelle 5).

Tabelle 5, Inhalte aus Moerschel et al., 2022: Übersicht der Subgruppen und der dazugehörigen Zielvariablen sowie der Definition erfolgreicher Risikofaktoreneinstellung.

Subgruppe	Zielvariable	Definition erfolgreicher Risikofaktoreneinstellung
Patient:innen mit blutdrucksenkender Medikation	Blutdruck	Patient:innen ohne Diabetes mellitus: < 140/90 mmHg Patient:innen mit Diabetes mellitus: < 140/85 mmHg (Piepoli et al., 2016)
Patient:innen mit Lipidsenkern	LDL-Cholesterin	< 1,8 mmol/l (Piepoli et al., 2016)
Patient:innen mit positivem Rauchstatus vor Hospitalisierung	Nikotinabstinenz	Verneinung aktuellen Rauchens und Kohlenmonoxidlevel in der Atemluft ≤ 10 ppm zum Zeitpunkt des Interviews (Kotseva et al., 2019)

Entsprechend des EUROASPIRE V-Protokolls nutzten wir für die Zielvariable Blutdruck den Mittelwert aus zwei Blutdruckmessungen, die in sitzender Position am rechten Arm mithilfe eines digitalen Blutdruckmessgerätes (Omron M6) bei Interview durchgeführt wurden (Kotseva et al., 2019). Für die Zielvariable LDL-Cholesterin nutzten wir LDL-Cholesterinwerte, die mithilfe der Friedewald-Formel (Friedewald, Levy & Fredrickson, 1972) aus Messwerten von Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceriden ermittelt

wurden (Kotseva et al., 2019). Zur Messung dieser Parameter wurde venöses Blut mithilfe von Serum-Blutentnahmeröhrchen (Vacutainer SST II Advanced, Becton Dickinson) beim Interview entnommen und in einem zentralen Studienlabor am National Institute for Health and Welfare in Helsinki, Finland, mithilfe eines klinisch-chemischen Laboranalysegeräts (Architect c8000; Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) ausgewertet (ibid.). Ein positiver Rauchstatus vor Hospitalisierung lag vor, wenn die Patient:innen beim Interview angaben, im Monat vor der Hospitalisierung geraucht zu haben. Die Kohlenmonoxidlevel wurden mithilfe des Smokerlyzer® (Bedfont Scientific, Model Micro+) gemessen (ibid.).

### 2.3.3 Multiple Imputation

Gemäß den Empfehlungen zur Erstellung klinischer Prädiktionsmodelle führten wir eine multiple Imputation unseres Datensatzes durch, um fehlende Daten aufzufüllen (Moons et al., 2012; Steyerberg, 2009). Dieses Vorgehen beruhte auf der Annahme, dass Daten zufällig fehlten. Alle zuvor beschriebenen Prädiktor- und Zielvariablen wurden in die Imputationsmodelle eingeschlossen. Zwei weitere potenzielle Prädiktorvariablen wurden ausgeschlossen, da sie in mehr als der Hälfte der Beobachtungen fehlten (individueller HbA1c und regionaler Anteil der Personen, die von Armut und sozialer Ausgrenzung bedroht sind). Es wurden fünf Imputationsdatensätze erzeugt, auf deren Basis die Subgruppen erstellt und die weiteren Analysen durchgeführt wurden.

### 2.3.4 Modelle

Die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit erfolgreicher Risikofaktoreneinstellung erfolgte mithilfe logistischer Regressionsanalysen. Für jede Zielvariable (Blutdruckkontrolle, LDL-Cholesterinkontrolle, Rauchentwöhnung) erstellten wir vier Modelle: 1) Basismodelle mit ausschließlich individuellen Variablen als feste Effekte, 2) Basismodelle mit individuellen Variablen als feste Effekte und NUTS 3-Region als zufälligem Effekt, 3) erweiterte Modelle mit individuellen und regionalen Variablen als feste Effekte sowie 4) erweiterte Modelle mit individuellen und regionalen Variablen als feste Effekte und NUTS 3-Region als zufälligem Effekt (Abbildung 2). Die zufälligen Effekte wurden als zufällige Achsabschnitte (*random intercepts*) modelliert. Dies bedeutet, dass, bei gleichbleibenden Koeffizienten für die festen Effekte, jede NUTS 3-Region einen anderen, „zufälligen“, Schnittpunkt mit der y-Achse haben durfte. Ein einfaches Beispiel dafür ist in Abbildung 3 dargestellt. Während die Koeffizienten, in diesem Falle der Anstieg, gleichbleiben, unterscheiden sich

die Kurven durch ihren Schnittpunkt mit der y-Achse. Der zufällige Effekt ermöglicht Variation für bestimmte Gruppen und basiert auf der Annahme, dass die Personen in einer Gruppe gewisse Gemeinsamkeiten aufweisen, die für den Zusammenhang zwischen unabhängigen und abhängigen Variablen relevant sind. Dabei kann die Variable des zufälligen Effektes eine Wohnregion oder ein Behandlungszentrum sein. Der zufällige Effekt berücksichtigt nicht die Charakteristika der Region oder des Zentrums, sondern lediglich die Gruppierung selbst.

Das schrittweise Vorgehen erlaubte eine Beurteilung des zusätzlichen prädiktiven Nutzens der hinzugefügten Komponenten. Entsprechend der Empfehlungen von Moons und Kollegen sowie von Steyerberg modellierten wir stetige Variablen als Splines mit jeweils fünf Knotenpunkten (Moons et al., 2012; Steyerberg, 2009). Die Modellierung erfolgte jeweils einzeln für jeden der fünf Imputationsdatensätze.

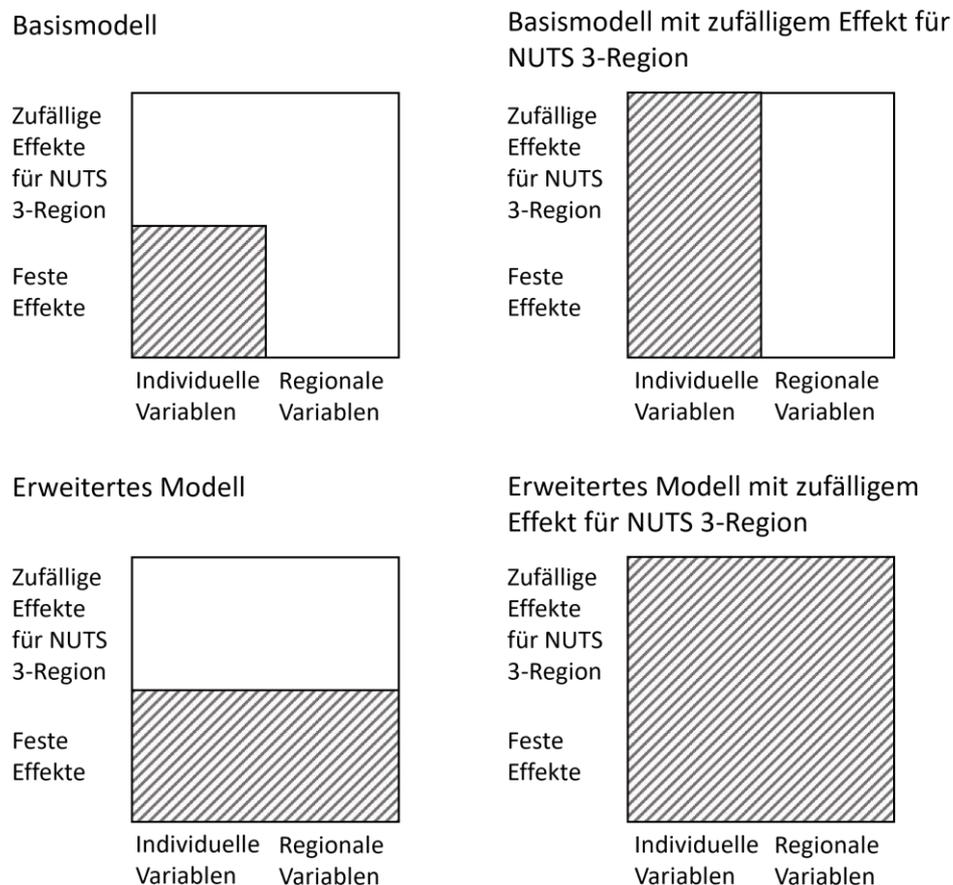


Abbildung 2, eigene Darstellung: Veranschaulichung der vier aufeinander aufbauenden Modelle.

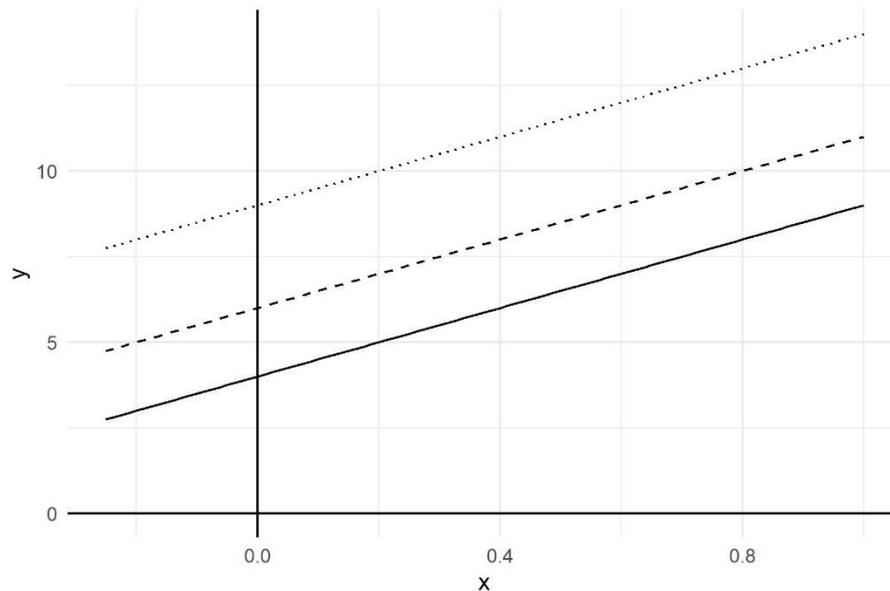


Abbildung 3, eigene Darstellung: Veranschaulichung zufälliger Achsenabschnitte. Unterschiedliche Schnittpunkte mit der y-Achse bei gleichbleibendem Anstieg.

## 2.4 Modellevaluation

Zur Beurteilung der prädiktiven Leistung unserer Modelle untersuchten wir deren Kalibrierung und Diskriminierungsfähigkeit. Diese Eigenschaften basieren auf Vergleichen der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten mit den beobachteten Ereignissen (Steyerberg, 2009). Die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten wurden mithilfe der Modelle für jeden Imputationsdatensatz berechnet.

Kalibrierung beschreibt, wie gut Vorhersagen mit tatsächlich beobachteten Ereignissen in Einklang stehen (Steyerberg, 2009). Wir stellten die Kalibrierung unserer Modelle mithilfe von Kalibrierungsplots grafisch dar. Diese bilden vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten auf der x-Achse und beobachtete Wahrscheinlichkeiten auf der y-Achse ab (ibid.). Eine perfekte Vorhersage würde somit bei gleicher Achsenskalierung eine Linie im 45°-Winkel ergeben (ibid.). Da binäre Zielvariablen, im Gegensatz zu linearen Zielvariablen, per definitionem nur 0 oder 1 auf der y-Achse annehmen können, werden sie häufig in Gruppen mit mittleren Wahrscheinlichkeiten dargestellt. Dafür werden die Beobachtungen basierend auf den vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten in Ranggruppen eingeteilt und anschließend werden für jede Ranggruppe die mittlere vorhergesagte sowie die mittlere beobachtete Wahrscheinlichkeit berechnet (Steyerberg, 2009). Für die vorliegende Arbeit erstellten wir Kalibrierungsplots mit mittleren Wahrscheinlichkeiten für 10 Rang-

gruppen, einer nicht-parametrischen Linie, der zuvor beschriebenen Ideallinie sowie Histogrammen zur Darstellung der Häufigkeiten vorhergesagter Wahrscheinlichkeiten. Ein Beispielplot ist in Abbildung 4 gezeigt.

Diskriminierungsfähigkeit beschreibt, wie gut Vorhersagemodelle zwischen Fällen mit und ohne eingetretenes Ereignis unterscheiden können (Steyerberg, 2009). Dies wird in der Regel mithilfe des sogenannten c-Index (*c* für *concordance*) untersucht. Im Falle binärer Zielvariablen, wie in der vorliegenden Arbeit, entspricht der c-Index der Fläche unter der ROC-Kurve (*receiver operating curve*) (ibid.). Die ROC-Kurve stellt Sensitivität (das heißt als richtig-positiv erkannte Fälle) und 1-Spezifität (das heißt 1 – die richtig-negativ erkannten Nicht-Fälle, was den falsch-positiv erkannten Nicht-Fällen entspricht) für mögliche Entscheidungsgrenzwerte dar (ibid.). Ein Beispiel einer ROC-Kurve ist in Abbildung 5 dargestellt. Für dieses Beispiel wurden für die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten zufällige Werte genutzt. Die Fläche unter der Kurve, das heißt der c-Index, beträgt dementsprechend ca. 0,5; das Modell ist so aufschlussreich wie ein Münzwurf (ibid.). Je höher die Diskriminierungsfähigkeit eines Modells, umso mehr verschiebt sich die Kurve nach links und oben und der c-Index wird größer; ein perfektes Vorhersagemodell mit 100% Sensitivität und 100% Spezifität würde einen c-Index von 1 aufweisen (ibid.).

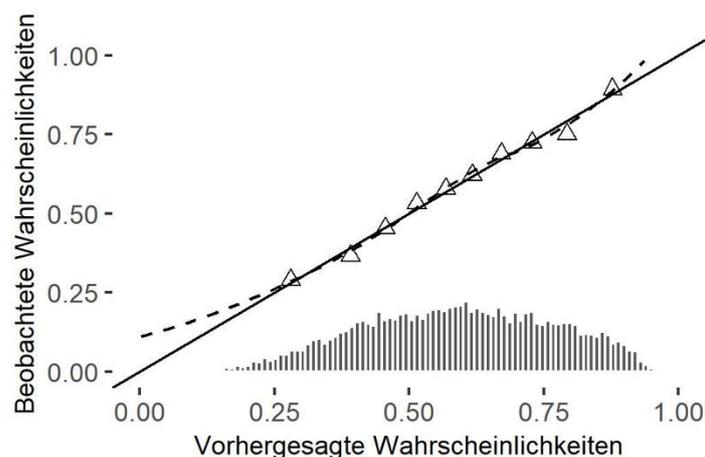


Abbildung 4, modifiziert nach Moerschel, K.S. et al., Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey, *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(10): 1465–1475, mit Genehmigung von Oxford University Press: Beispiel für einen Kalibrierungsplot. Durchgezogene Linie: Ideallinie. Dreiecke: Mittlere Wahrscheinlichkeiten der 10 Ranggruppen. Gestrichelte Linie: Nicht-Parametrische Linie. Histogramm: Häufigkeiten der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten.

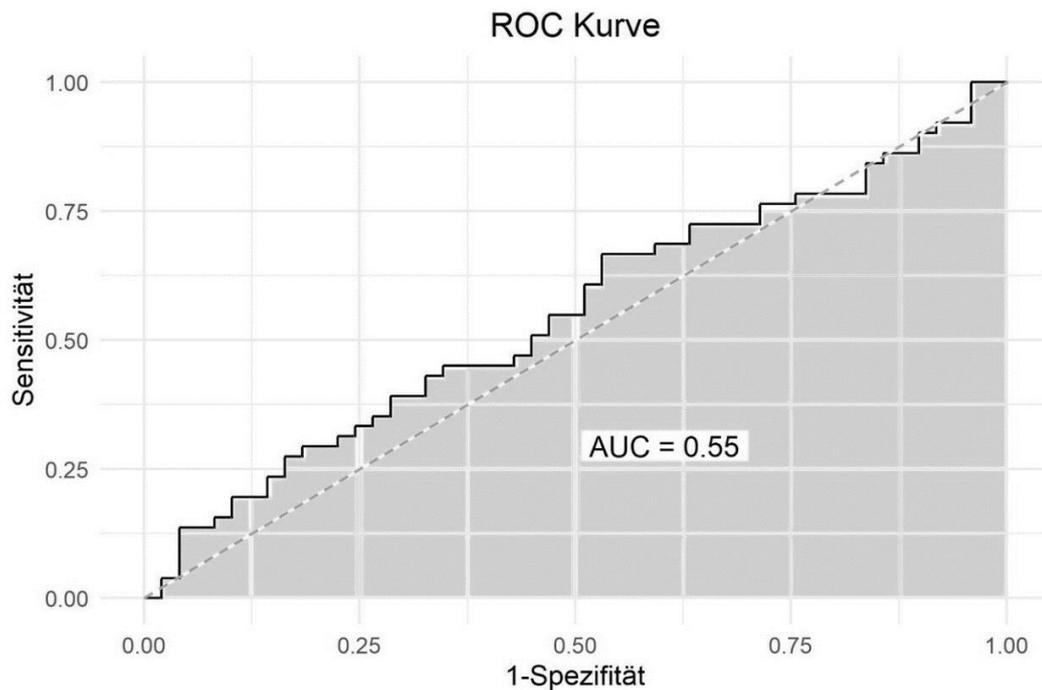


Abbildung 5, eigene Darstellung: Beispiel für eine ROC-Kurve auf Basis zufällig generierter vorhergesagter Wahrscheinlichkeiten. Durchgezogene Linie: ROC-Kurve des Modells. Gestrichelte Linie: Referenzlinie.

## 2.5 Interne Validierung

Im Anschluss an die Evaluierung der Vorhersage führten wir entsprechend der Empfehlung von Moons und Kolleg:innen eine interne Validierung durch (Moons et al., 2012). Dies diente dem Zwecke, die Evaluierung des Vorhersagewerts für eine mögliche übermäßige Anpassung an die Daten, sogenanntes *overfitting*, zu korrigieren (ibid.). *Overfitting* kann resultieren, wenn Modellerstellung und Modellevaluierung, wie im vorliegenden Fall, auf der exakt gleichen Datenbasis beruhen (ibid.).

Interne Validierung bedeutet, dass auch die Korrektur auf den initial zur Verfügung stehenden Daten basiert, also „intern“ durchgeführt wird (ibid.). Dies kann realisiert werden, indem zu Beginn ein zufälliger Teil der Daten für die interne Validierung zurückbehalten wird. Dabei können jedoch nicht alle Daten für die Modellierung genutzt werden (ibid.). Eine Methode, die ohne Datenverluste auskommt und die Möglichkeit der Berechnung von Konfidenzintervallen (KI) bietet, ist die Validierung mithilfe sogenannter Bootstrapping-Datensätze (Moons et al., 2012; Steyerberg, 2009). Solche Datensätze werden erstellt, indem aus dem Originaldatensatz zufällig Beobachtungen mit Zurücklegen gezogen werden, bis die gleiche Anzahl an Beobachtungen wie im Originaldatensatz erreicht

ist (Moons et al., 2012; Steyerberg, 2009). Das bedeutet, dass Bootstrapping-Datensätze auf den gleichen Beobachtungen beruhen wie der Originaldatensatz, aber unterschiedlich zusammengesetzt sind. Auf Basis der Bootstrapping-Datensätze werden, analog zu der ursprünglichen Modellierung, Vorhersagemodelle erstellt. Diese Modelle werden anschließend auf den Originaldatensatz angewandt und evaluiert (ibid.).

Für unsere interne Validierung führten wir die Bootstrap-Methode durch. Für jedes unserer Modelle erstellten wir 500 Bootstrap-Datensätze und -Modelle, wandten diese auf den Originaldatensatz an, kalkultierten c-Indizes und berechneten anschließend einen mittleren c-Index sowie 95 % KI. Wir wählten 500 Wiederholungen entsprechend der Empfehlung von Steyerberg (Steyerberg, 2009). Den Validierungsprozess führten wir, wie alle vorherigen Schritte, für jeden der fünf Imputationsdatensätze durch. Da die validierten c-Indizes unsere Parameter von Interesse darstellten, poolten wir die mittleren c-Indizes und KI gemäß der Methode nach Rubin (Heymans & Eekhout, 2019). Abbildung 6 fasst den Arbeitsablauf zur Berechnung der gepoolten, validierten c-Indizes zusammen.

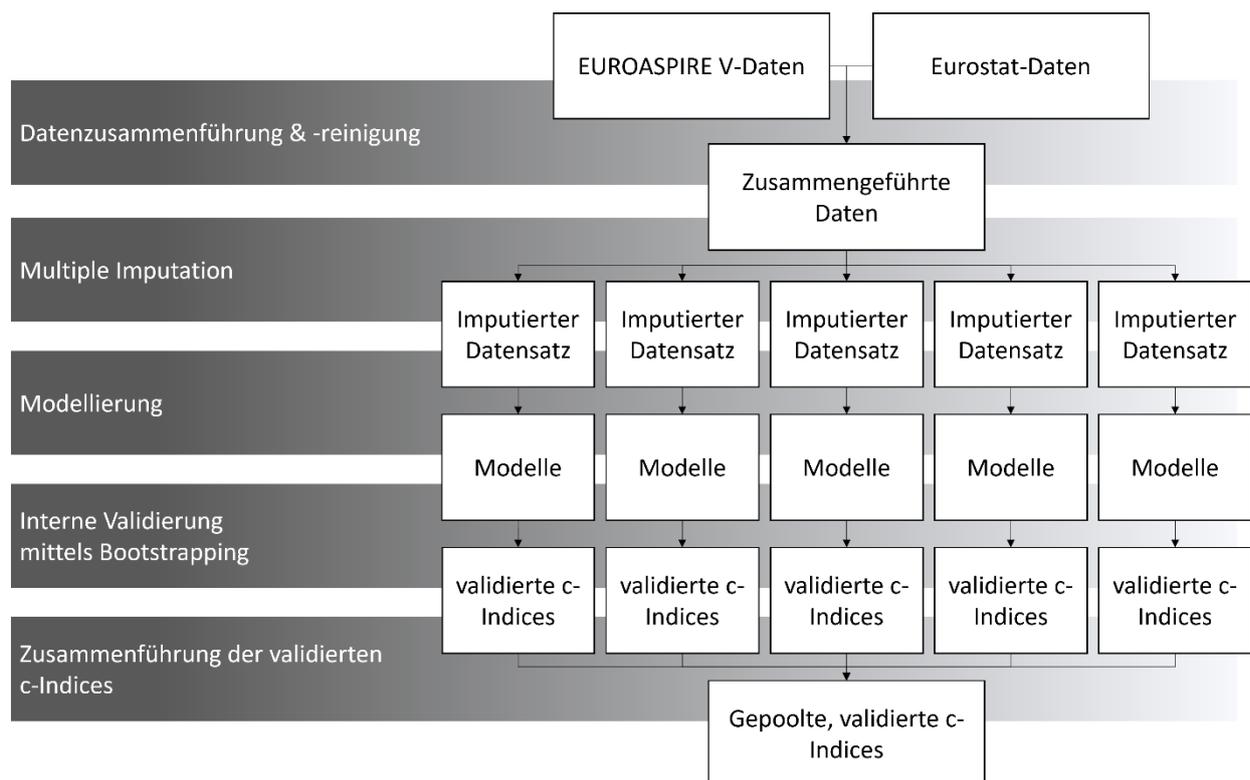


Abbildung 6, eigene Darstellung: Veranschaulichung der durchgeführten Arbeitsschritte zur Berechnung der gepoolten, validierten c-Indizes.

## 2.6 Heterogenitätsanalyse

Um regionale Unterschiede sowie die Fähigkeit unserer regionalen Parameter, diese abzubilden, näher zu untersuchen, führten wir eine Heterogenitätsanalyse für unsere Modelle mit zufälligen Effekten durch. Dies bedeutet, dass wir die Varianz beziehungsweise Standardabweichung der zufälligen Effekte berechneten. Die Varianz beziehungsweise Standardabweichung dient als Maß für die interregionale Heterogenität (Steyerberg, 2009).

Für die Berechnung der Varianz der zufälligen Effekte auf Grundlage unserer jeweils fünf Imputationsdatensätze extrahierten wir zunächst die Schätzwerte sowie Varianzen für die zufälligen Effekte jedes Imputationsdatensatzes. Diese poolten wir, sodass wir ein Set an Schätzwerten und Varianzen erhielten. Auf dieser Grundlage berechneten wir im Anschluss die Varianz und Standardabweichung. Der Vergleich der Standardabweichungen zwischen Basismodellen und erweiterten Modellen mit zufälligem Effekt erlaubte, den Beitrag der regionalen Variablen zur Abbildung regionaler Heterogenität in der Prädiktion abzuschätzen.

## 2.7 Sensitivitätsanalyse

Zuletzt führten wir eine Sensitivitätsanalyse mit zufälligem Effekt für das Studienzentrum durch. Kotseva und Kolleg:innen hatten in ihrer Auswertung der EUROASPIRE IV-Studie starke Unterschiede in der Praxis der verschiedenen Studienzentren berichtet (Kotseva et al., 2016). Studienzentren könnten also durch unterschiedliche Versorgungsqualität prädiktiv für die Risikofaktoreneinstellung sein. Um dies zu berücksichtigen, erstellten wir für das Patient:innenkollektiv unter antihypertensiver Medikation die folgenden zusätzlichen Modelle: Basismodell mit Studienzentrum als zufälligem Effekt, erweitertes Modell mit Studienzentrum als zufälligem Effekt. Wie in der Hauptanalyse evaluierten wir die zusätzlichen Modelle und betrachteten ihre Diskriminierungsfähigkeit in Zusammenhang mit den Ergebnissen aus den Standardmodellen. Aus technischen Gründen verglichen wir die c-Indizes vor interner Validierung.

Wir verwendeten die Statistikprogramme SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und R (RStudio Version 1.3.1093, R Version 4.0.3 (R Core Team, 2020) für das Datenmanagement und die Analyse. Weitere verwendete R-Packages sind im Anhang (Tabelle A3) aufgeführt.

## **2.8 Ethikvotum**

Als vorab festgelegte Substudie von EUROASPIRE V unterliegt die vorliegende Arbeit dem EUROASPIRE V-Ethikvotum. Genehmigungen wurden von den jeweiligen lokalen Ethikkomitees eingeholt und alle Patient:innen haben vor Einschluss in die Studie Informationen zur Studie erhalten und eine Einwilligungserklärung ausgefüllt.

## Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden, mit Ausnahme der nicht-validierten c-Indizes (Abschnitt 3.4.3), zuvor veröffentlicht in Moerschel, K. S., De Bacquer, D., De Backer, G., Wood, D., Kotseva, K., Wellmann, J. & Prugger, C. (2022). Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(10), 1465–1475. Im Folgenden erfolgt zusätzlich eine ausführlichere Beschreibung der Charakteristika der Wohnregion sowie der validierten c-Indizes.

### 3.1 Patient:innencharakteristika

In 16 der 27 EUROASPIRE V-Länder hatten Studienzentren Postleitzahlen erhoben: Belgien, Bulgarien, Kroatien, Tschechische Republik, Finnland, Griechenland, Italien, Litauen, Niederlande, Polen, Portugal, Rumänien, Slowenien, Spanien, Schweden und Großbritannien. Von den 4.713 in diesen Ländern eingeschlossenen Patient:innen konnten 2.562 Studienteilnehmer:innen regionale Daten zugeordnet werden. Diese Patient:innen verteilten sich auf 60 NUTS 2- und 121 NUTS 3-Regionen.

Tabelle 6 stellt die Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen dar. Insgesamt wurden 620 (24,4 %) Frauen und 1.942 (75,8 %) Männer eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 63,6 Jahre (SD 9,3). 2.452 Patient:innen (95,7 %) erhielten antihypertensive Medikation, 2.320 (90,6 %) erhielten Lipidsenker und 769 (30,0 %) gaben an, im Monat vor Hospitalisierung geraucht zu haben. Die mediane Zeit zwischen Hospitalisierung und Interview betrug 5 (IQA 3 – 6) Quartale.

Tabelle 6, modifiziert nach Moerschel, K.S. et al., Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey, *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(10): 1465–1475, mit Genehmigung von Oxford University Press: Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen entsprechend der EUROASPIRE V-Daten.

Variable	Patient:innen mit blutdrucksenkender Medikation	Patient:innen mit Lipidsenkern	Patient:innen mit positivem Rauchstatus vor Hospitalisierung
	N = 2.452 (95,7 %)	N = 2.320 (90,6 %)	N = 769 (30,0 %)
<b>Alter in Jahren</b>			
Mittelwert (SD)	64 (9,3)	64 (9,3)	59 (9,4)
<b>Geschlecht</b>			
Weiblich	594 (24,2 %)	545 (23,5 %)	171 (22,2 %)
Männlich	1.858 (75,8 %)	1.775 (76,5 %)	598 (77,8 %)
<b>Indexereignis oder -intervention</b>			
Nicht-ST-Hebungsinfarkt	675 (27,5 %)	622 (26,8 %)	165 (21,5 %)
ST-Hebungsinfarkt	737 (30,1 %)	718 (30,9 %)	340 (44,2 %)
Elektive koronare Bypass-Operation	194 (7,9 %)	186 (8,0 %)	36 (4,7 %)
Elektive transluminale Koronarangioplastie	484 (19,7 %)	458 (19,7 %)	146 (19,0 %)
Instabile Angina pectoris / Akute Myokardischämie	362 (14,8 %)	336 (14,5 %)	82 (10,7 %)
<b>Beschäftigungsstatus</b>			
Angestellt	1.012 (41,4 %)	966 (41,8 %)	437 (57,0 %)
Ruhestand	1.343 (55,0 %)	1.257 (54,4 %)	292 (38,1 %)
Arbeitslos	89 (3,6 %)	89 (3,8 %)	37 (4,8 %)
Fehlende Werte	8	8	3
<b>In Vollzeitbildung verbrachte Zeit in Jahren</b>			
Median (IQR)	12,0 (10,0, 15,0)	12,0 (10,0, 15,0)	12,0 (10,0, 14,0)
Fehlende Werte	50	48	14
<b>Bildungsstand</b>			
Hoch	888 (36,5 %)	847 (36,8 %)	256 (33,4 %)
Mittel	691 (28,4 %)	650 (28,2 %)	233 (30,4 %)

Variable	Patient:innen mit blutdrucksenkender Medikation	Patient:innen mit Lipidsenkern	Patient:innen mit positivem Rauchstatus vor Hospitalisierung
Niedrig	855 (35,1 %)	804 (34,9 %)	278 (36,2 %)
Fehlende Werte	18	19	2

### 3.2 Charakteristika der Wohnregionen

Die Charakteristika der Wohnregionen aller eingeschlossener Patient:innen zum Zeitpunkt der Hospitalisierung sind in Abbildung 7 dargestellt. Insgesamt existierten deutliche Unterschiede zwischen den Wohnregionen. Das regionale BIP betrug zwischen 10.600 KKS und 185.000 KKS pro Einwohner:in, das regionale Haushaltseinkommen zwischen 6.300 KKS und 62.800 KKS pro Einwohner:in. Dabei befand sich der Großteil der Patient:innen im unteren Bereich mit Medianen (IQA) in KKS pro Einwohner:in von 24.900 (18.500; 36.100) für das BIP und 16.200 (11.900; 21.500) für das Haushaltseinkommen. Zum Vergleich: In der NUTS 2-Region Berlin betrug das BIP im Jahr 2020 38.400 KKS pro Einwohner:in (Eurostat, 2023a) und das regionale Haushaltseinkommen 24.800 KKS pro Einwohner:in (Eurostat, 2023b). Die Arbeitslosenquote zeigte eine ähnliche Verteilung wie BIP und Haushaltseinkommen: Bei Extremwerten von 2,2 % und 31,6 % betrug der Median 7 % mit einem IQA von 4,9 % bis 9,1 %.

Der Anteil der Personen mit hohem Bildungsstand betrug minimal 12 % und maximal 75 %, wobei der Großteil der Patient:innen in Regionen mit einem Anteil unter 60 % lebte (Median: 32 %, IQA: 22 %; 39 %). Der Anteil arbeitender Personen an der Bevölkerung im erwerbsfähigen Alter rangierte in den Wohnregionen zwischen 46 % und 80 %; 50 % der Patient:innen lebten in Regionen mit Beschäftigungsraten zwischen 62 % und 73 % bei einem Median von 66 %. Von diesen Personen arbeiteten zwischen 1 % und 11 % in Technologie- und Wissens-intensiven Sektoren; auch hier stammte der Großteil der Patient:innen aus Regionen mit Werten im unteren Bereich mit einem Median von 4 % (IQA: 3 %; 5 %). Über die Hälfte der Patient:innen (58 %) lebten in überwiegend städtischen Regionen, 15% in überwiegend ländlichen Regionen und 27 % in intermediären Regionen. Die Anzahl praktizierender Ärzt:innen und Krankenhausbetten pro 100.000 Einwohner:innen in den Regionen rangierten zwischen 199 und 621 Ärzt:innen und 217 und 1023 Betten. 50 % der Patient:innen lebten in Regionen mit 259 bis 431 Ärzt:innen pro

100.000 Einwohner:innen (Median: 339 pro 100.000 Einwohner:innen) und mit 453 bis 667 Krankenhausbetten pro 100.000 Einwohner:innen (Median: 574 pro 100.000 Einwohner:innen). Eine tabellarische Zusammenfassung der regionalen Charakteristika nach Subgruppen findet sich im Anhang (Tabelle A4).

### **3.3 Risikofaktoreneinstellung**

In der Gruppe der Patient:innen mit antihypertensiver Medikation erreichten 1.879 Patient:innen (51,6 %) ihre Blutdruck-Zielwerte, unter den Patient:innen mit Lipidsenkern erreichten 852 (36,7 %) ihre LDL-Cholesterin-Zielwerte und von den Patient:innen mit positivem Rauchstatus vor Hospitalisierung gaben 364 (47,3 %) zum Zeitpunkt des Interviews an, nicht mehr zu rauchen. Der Anteil der Patient:innen mit erfolgreicher Risikofaktoreneinstellung unterschied sich zwischen den NUTS 2-Regionen, wie in Abbildung 8 dargestellt.

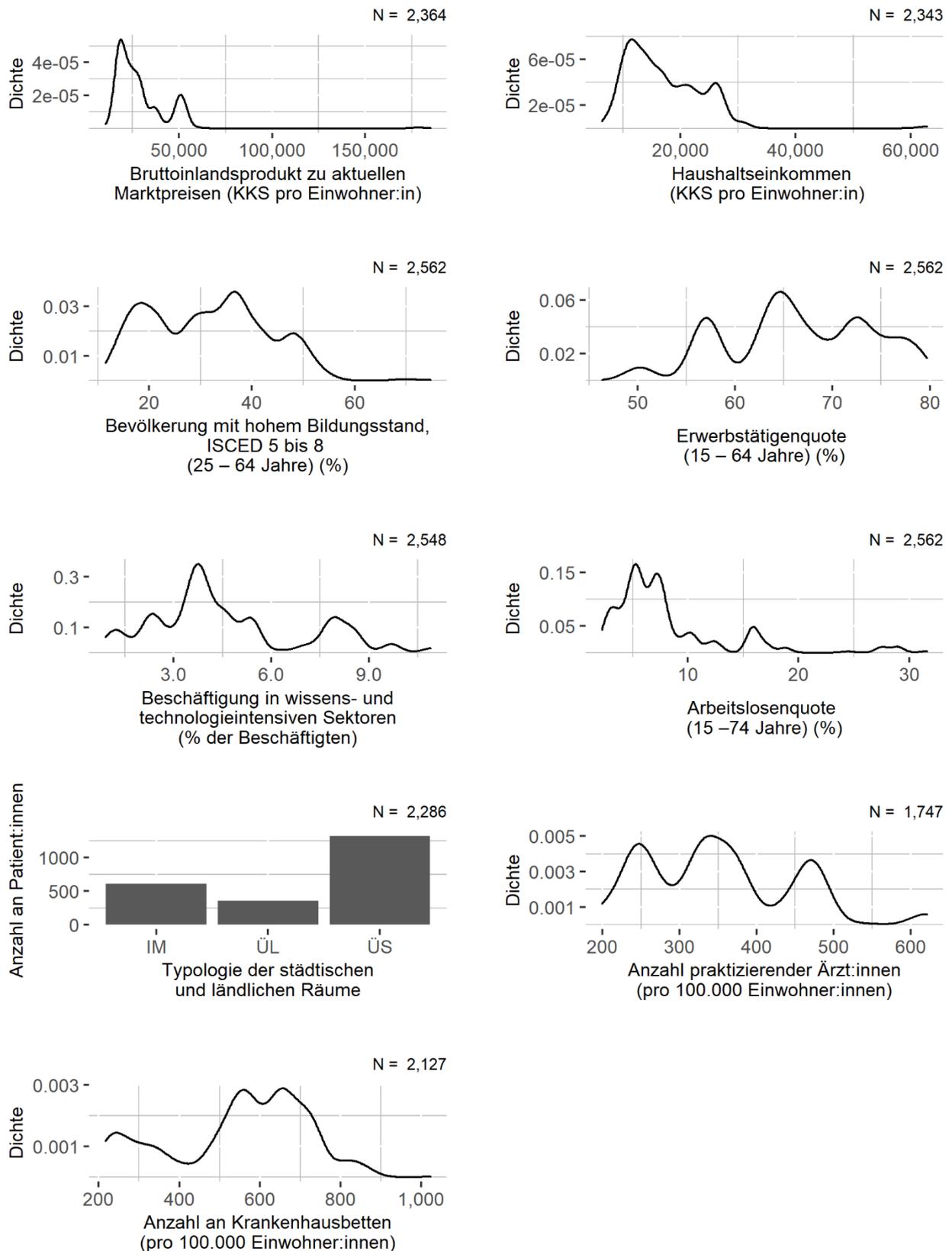


Abbildung 7, modifiziert nach Moerschel, K.S. et al., Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey, *Eur*



*J Prev Cardiol*, 2022, 29(10): 1465–1475, mit Genehmigung von Oxford University Press: Anteil der Patient:innen mit erfolgreicher Risikofaktoreneinstellung aufsteigend sortiert nach NUTS 2-Region.

### **3.4 Modelle und Modellevaluation**

#### **3.4.1 Modelle**

Wir erstellten jeweils vier Modelle für die Zielvariablen Kontrolle des Blutdrucks, Kontrolle des LDL-Cholesterins und Rauchentwöhnung. Da die multiple Imputation auch blutdrucksenkende beziehungsweise lipidsenkende Therapie sowie Rauchstatus vor Hospitalisierung betraf, unterschieden sich die entsprechenden Gruppengrößen in den einzelnen Imputationsdatensätzen. In der Gruppe mit Antihypertonika variierte die Gruppengröße zwischen 2.465 und 2.467, in der Gruppe mit Lipidsenkern zwischen 2.336 und 2.340 und bei Rauchern zwischen 980 und 1.089 Patient:innen.

#### **3.4.2 Kalibrierung**

Abbildungen 9-11 stellen die Kalibrierungsplots unserer Modelle für die Abschätzung der Blutdruckkontrolle, LDL-Cholesterinkontrolle und Rauchentwöhnung dar. Insgesamt befanden sich die mittleren Wahrscheinlichkeiten der Ranggruppen in enger Nachbarschaft zur Ideallinie. Bei der Abschätzung der Blutdruckkontrolle ließen sich etwas stärkere Abweichungen der mittleren Wahrscheinlichkeiten der Ranggruppen im Basismodell erkennen. Bei der Abschätzung der Cholesterinkontrolle stimmten die mittleren Wahrscheinlichkeiten der Ranggruppen in allen Modellen ähnlich gut mit der Ideallinie überein, während bei der Abschätzung der Rauchentwöhnung leicht stärkere Abweichungen der mittleren Wahrscheinlichkeiten der Ranggruppen in beiden Basismodellen zu erkennen waren.

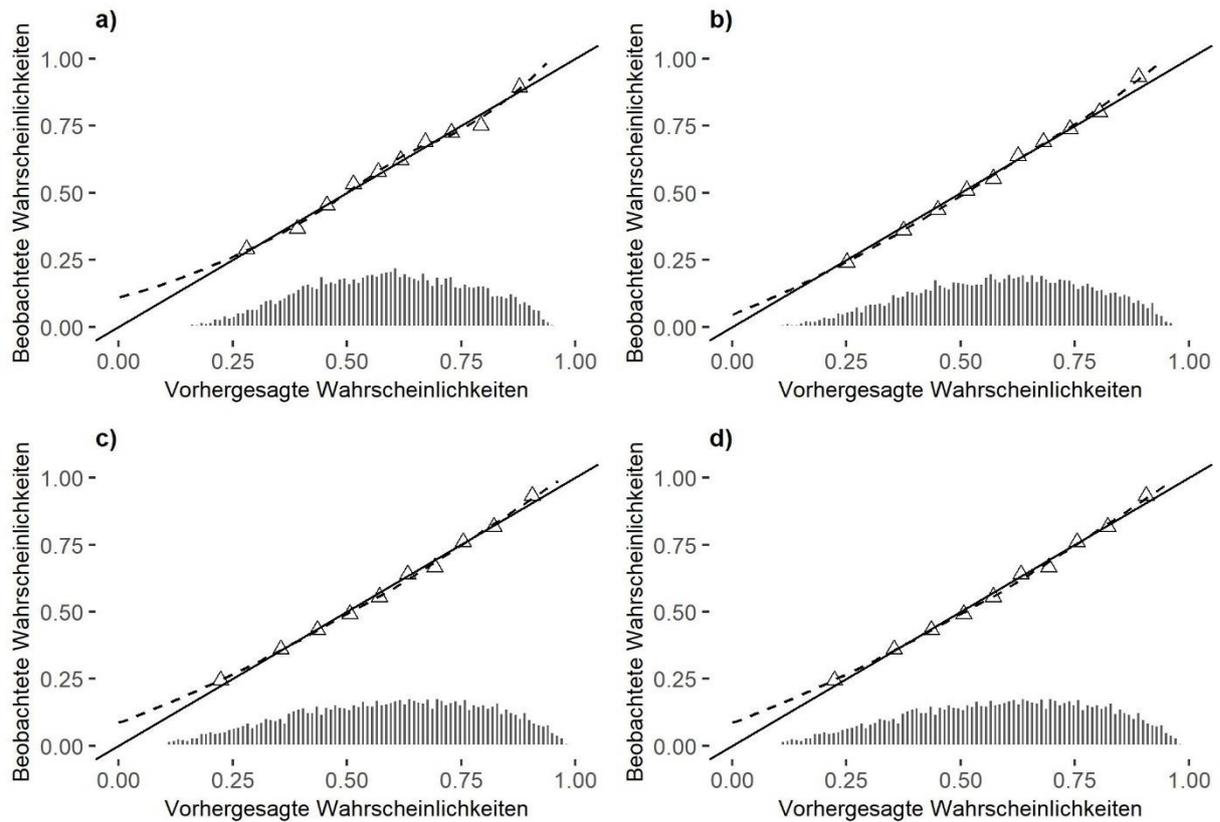


Abbildung 9, modifiziert nach Moerschel, K.S. et al., Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey, *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(10): 1465–1475, mit Genehmigung von Oxford University Press: Kalibrierungsplots für die Modelle zur Abschätzung der Blutdruckkontrolle: a) Basismodelle, b) Basismodelle mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region, c) Erweiterte Modelle, d) Erweiterte Modelle mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region. Durchgezogene Linie: Ideallinie. Dreiecke: Mittlere Wahrscheinlichkeiten der 10 Ranggruppen. Gestrichelte Linie: Nicht-Parametrische Linie. Histogramm: Häufigkeiten der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten.

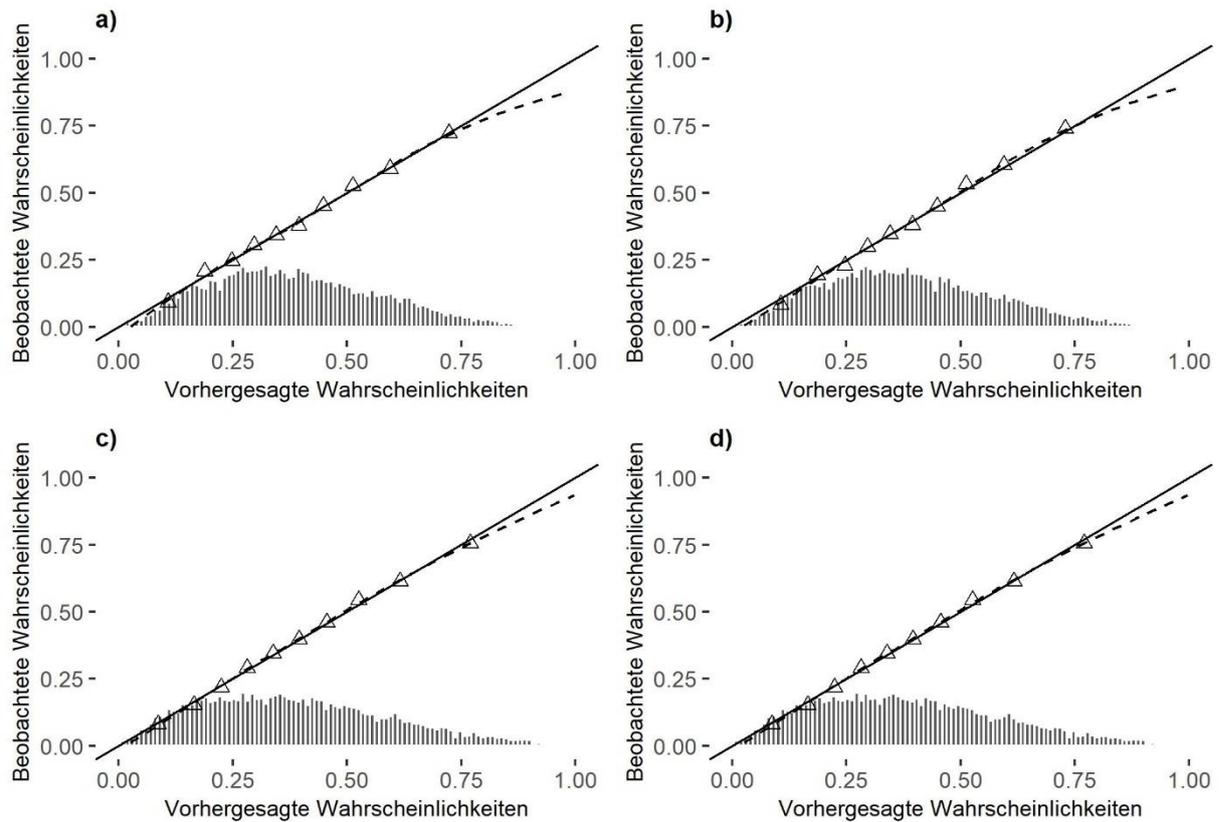


Abbildung 10, modifiziert nach Moerschel, K.S. et al., Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey, *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(10): 1465–1475, mit Genehmigung von Oxford University Press: Kalibrierungsplots für die Modelle zur Abschätzung der LDL-Cholesterinkontrolle: a) Basismodelle, b) Basismodelle mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region, c) Erweiterte Modelle, d) Erweiterte Modelle mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region. Durchgezogene Linie: Ideallinie. Dreiecke: Mittlere Wahrscheinlichkeiten der 10 Ranggruppen. Gestrichelte Linie: Nicht-Parametrische Linie. Histogramm: Häufigkeiten der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten.

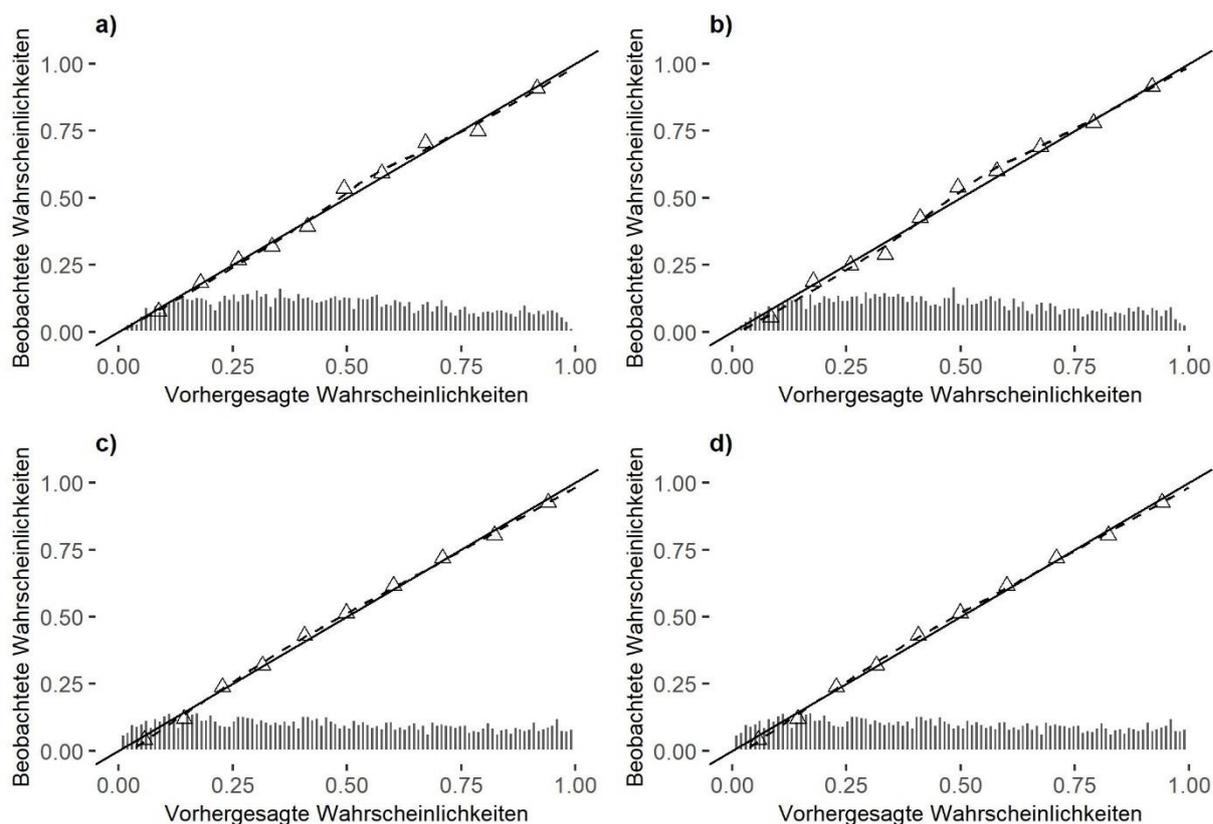


Abbildung 11, modifiziert nach Moerschel, K.S. et al., Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey, *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(10): 1465–1475, mit Genehmigung von Oxford University Press: Kalibrierungsplots für die Modelle zur Abschätzung der Rauchentwöhnung: a) Basismodelle, b) Basismodelle mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region, c) Erweiterte Modelle, d) Erweiterte Modelle mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region. Durchgezogene Linie: Ideallinie. Dreiecke: Mittlere Wahrscheinlichkeiten der 10 Ranggruppen. Gestrichelte Linie: Nicht-Parametrische Linie. Histogramm: Häufigkeiten der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten.

### 3.4.3 Diskriminierung

Wir erfassten die Diskriminierungsfähigkeit unserer Modelle mithilfe des zuvor erläuterten c-Index. Tabelle 7 zeigt die c-Indizes aller Modelle und Imputationsdatensätze. Alle c-Indizes betragen  $> 0,71$ . Die Basismodelle wiesen in allen Subgruppen die niedrigsten Werte auf und die komplexeren Modelle (Basismodelle mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region, erweiterte Modelle ohne und mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region) zeigten einen ähnlichen Anstieg gegenüber den Basismodellen. Zwischen den verschiedenen

komplexeren Modellen existierten kleinere Unterschiede. Die Raucherwöhnungsanalyse ergab insgesamt höhere c-Indizes und größere Schwankungen zwischen den Imputationsdatensätzen.

Tabelle 7, eigene Darstellung: C-Indizes auf Basis der fünf Imputationsdatensätze für alle Subgruppen und Modelle.

Modell	Blutdruckkontrolle	LDL-Cholesterinkontrolle	Raucherwöhnung
Basismodell	0,71; 0,71; 0,71; 0,71; 0,71	0,72; 0,71; 0,72; 0,72; 0,73	0,81; 0,79; 0,81; 0,77; 0,79
Basismodell mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region	0,74; 0,74; 0,74; 0,74; 0,74	0,73; 0,73; 0,72; 0,73; 0,74	0,82; 0,80; 0,83; 0,79; 0,79
Erweitertes Modell	0,74; 0,74; 0,74; 0,75; 0,74	0,74; 0,74; 0,74; 0,75; 0,75	0,84; 0,82; 0,85; 0,81; 0,81
Erweitertes Modell mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region	0,74; 0,74; 0,74; 0,75; 0,74	0,74; 0,74; 0,74; 0,75; 0,75	0,84; 0,82; 0,85; 0,81; 0,81

### 3.5 Interne Validierung

Um unsere Ergebnisse intern, das heißt anhand unseres eigenen Datensatzes, zu validieren, führten wir eine Bootstrapping-Validierung durch. Tabelle 8 präsentiert die durch das Bootstrapping intern validierten und gepoolten c-Indizes mit 95% KI.

Die intern validierten Indizes waren insgesamt etwas niedriger als die zuvor präsentierten nicht validierten c-Indizes. Alle intern validierten c-Indizes betragen  $> 0,69$ . Wie auch bei den nicht validierten c-Indizes zeigten die intern validierten c-Indizes der Basismodelle die niedrigsten Werte, während die komplexeren Modelle durchwegs etwas höhere Werte aufwiesen. Der Unterschied war bei der Abschätzung der Blutdruckkontrolle am deutlichsten. Die 95 % KI in dieser Subgruppe waren schmal und es lag keine Überschneidung der KI von Basismodell und komplexeren Modellen vor. Bei der Abschätzung der LDL-Cholesterinkontrolle war der Unterschied zwischen Basismodell und komplexeren Modellen am geringsten. Die KI waren weiter und zeigten Überschneidungen zwischen Basismodell und komplexeren Modellen. Die intern validierten c-Indices der Raucherwöhnungsmodelle waren, wie die nicht validierten, insgesamt höher. Die KI waren entsprechend der kleineren Gruppengröße deutlich breiter und zeigten deutliche Überschneidungen zwischen Basismodell und komplexeren Modellen.

Tabelle 8, modifiziert nach Moerschel, K.S. et al., Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey, *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(10): 1465–1475, mit Genehmigung von Oxford University Press: Intern validierte c-Indizes mit 95% Konfidenzintervallen für alle Subgruppen und Modelle.

Modell	Blutdruckkontrolle	LDL-Cholesterinkontrolle	Rauchentwöhnung
Basismodell	0,69 (0,68-0,70)	0,70 (0,67–0,72)	0,76 (0,71–0,81)
Basismodell mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region	0,72 (0,71–0,73)	0,71 (0,70–0,73)	0,78 (0,74–0,82)
Erweitertes Modell	0,72 (0,71–0,72)	0,71 (0,70–0,73)	0,78 (0,73–0,83)
Erweitertes Modell mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region	0,72 (0,71–0,72)	0,71 (0,70–0,73)	0,78 (0,73–0,83)

### 3.6 Heterogenitätsanalyse

Im Rahmen unserer Heterogenitätsanalyse berechneten wir für die Modelle mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region, also für Basismodelle und erweiterten Modell mit zufälligem Effekt, die Standardabweichungen der Schätzwerte für die zufälligen Effekte. Die Standardabweichungen für die Basismodelle mit zufälligem Effekt betragen  $SD = 0,60$  für die Abschätzung der Blutdruckkontrolle,  $SD = 0,46$  für LDL-Cholesterinkontrolle und  $SD = 0,42$  für Rauchentwöhnung. Die Standardabweichung in den erweiterten Modellen mit zufälligem Effekt betrug in allen Subgruppen  $SD = 0,00$ .

### 3.7 Sensitivitätsanalyse

Um den potentiellen prädiktiven Wert des Studienzentrums als Marker der Versorgungsqualität zu untersuchen, führten wir eine Sensitivitätsanalyse mit Studienzentrum als zufälligem Effekt durch. Die Basismodelle mit Studienzentrum als zufälligem Effekt zeigten eine ähnliche Diskriminierungsfähigkeit wie die Modelle mit NUTS 3-Region als zufälligem Effekt und damit auch eine ähnliche Verbesserung gegenüber den Basismodellen ohne zufälligen Effekt. Bei den komplexeren Modellen zeigten sich ähnliche Diskriminierungsleistungen für die regulären erweiterten Modelle, die erweiterten Modelle mit NUTS 3-Region als zufälligem Effekt und die erweiterten Modelle mit Studienzentrum als zufälligem Effekt (Tabelle 9).

Tabelle 9, modifiziert nach Moerschel, K.S. et al., Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey, *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(10): 1465–1475, mit Genehmigung von Oxford University Press: Nicht validierte c-Indizes auf Basis der fünf Imputationsdatensätze für verschiedene Modelle zur Abschätzung der Blutdruckkontrolle.

Modell	Nicht validierte c-Indizes
Basismodell	0,71; 0,71; 0,71; 0,71; 0,71
Basismodell mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Regionen	0,74; 0,74; 0,74; 0,74; 0,74
Basismodell mit zufälligem Effekt für Studienzentrum	0,74; 0,74; 0,74; 0,74; 0,74
Erweitertes Modell	0,74; 0,74; 0,74; 0,75; 0,74
Erweitertes Modell mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region	0,74; 0,74; 0,74; 0,75; 0,74
Erweitertes Modell mit zufälligem Effekt für Studienzentrum	0,74; 0,74; 0,74; 0,75; 0,74

## Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zum Zwecke der Abschätzung des Erfolgs der Risikofaktoreneinstellung wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit zum ersten Mal Daten von KHK-Patient:innen gemeinsam mit den regelmäßig aktualisierten und öffentlich zugänglichen regionalen Daten von Eurostat analysiert (Moerschel et al., 2022). Die Abschätzungsmodelle für erfolgreiche Blutdruckkontrolle, LDL-Cholesterinkontrolle und Raucherentwöhnung auf Basis individueller Faktoren zeigten gute Vorhersageleistungen (ibid.). Die Berücksichtigung regionaler Varianz beziehungsweise regionaler Variablen verbesserte die Vorhersageleistung leicht (ibid.). Die Heterogenitätsanalyse zeigte ein Verschwinden der Varianz zufälliger Effekte auf NUTS 3-Ebene nach Hinzunahme regionaler Variablen (ibid.). In der Sensitivitätsanalyse mit Studienzentrum als zufälligem Effekt zeigte sich eine ähnliche Prädiktivleistung wie in der Analyse mit NUTS 3-Region als zufälligem Effekt (ibid.).

### 4.2 Interpretation der Ergebnisse

#### 4.2.1 Modelle, Evaluation und interne Validierung

In Bezug auf unsere zu Beginn formulierten Fragestellungen lassen sich unsere Ergebnisse wie folgt interpretieren. Da ein c-Index von 0,7 als gute Performance gilt (de Bacquer et al. 2022), zeigt unsere Arbeit insgesamt, dass die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Risikofaktoreneinstellung bei KHK-Patient:innen mithilfe individueller und regionaler Charakteristika gut abgeschätzt werden kann (Moerschel et al., 2022). Zunächst zeigen die Ergebnisse der Basismodelle, dass allein mit individuellen Variablen eine gute Abschätzung der Risikofaktoreneinstellung bei KHK-Patient:innen möglich ist (ibid.). Für die Modelle der Blutdruckkontrolle weisen die Verbesserung der Vorhersageleistung unter Hinzunahme eines zufälligen Effektes für NUTS 3-Region zu diesen Basismodellen sowie die Varianz dieser zufälligen Effekte darauf hin, dass durchaus relevante regionale Variabilität bestand. Dies spiegelt die Beobachtung regionaler Variabilität in der deskriptiven Datenauswertung wider und bedeutet, dass Modelle, die rein auf individuellen Daten basieren, mithilfe regionaler Daten kalibriert werden sollten, um eine verbesserte Prädiktion zu erreichen (ibid.).

Dass die erweiterten Modelle eine leicht bessere Vorhersageleistung im Vergleich zu den Basismodellen aufwiesen, weist darauf hin, dass die ausgewählten regionalen Variablen einen zusätzlichen prädiktiven Wert für die Abschätzung der Risikofaktoreneinstellung bei KHK-Patient:innen besitzen (Moerschel et al., 2022). Darüber hinaus erbrachten die erweiterten Modelle die gleiche Vorhersageleistung wie die Basismodelle mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region (ibid.). Ob regionale Variabilität berücksichtigt wird oder regionale Variablen eingeschlossen werden, scheint somit in keinem Unterschied für die Vorhersageleistung zu resultieren. Dass die erweiterten Modelle zudem eine ähnliche Vorhersageleistung wie die erweiterten Modelle mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region aufweisen, legt nahe, dass die ausgewählten regionalen Variablen in der Lage sind, die regionale Variabilität widerzuspiegeln (ibid.). Dies impliziert, dass eine Einbindung von Charakteristika der Wohnregion eine Kalibrierung der Modelle für neue Regionen ersetzen kann (ibid.). Die Ergebnisse für die LDL-Cholesterinkontrolle und Rauchentwöhnung weisen auf ähnliche Zusammenhänge hin. Bei breiteren und überschneidenden Konfidenzintervallen der validierten c-Indizes ist die Verbesserung der Vorhersageleistung jedoch unsicherer.

#### 4.2.2 Heterogenitätsanalyse

Die Interpretation, dass regionale Variablen die beobachtete regionale Variabilität zwischen NUTS 3-Regionen abbilden konnten, wird durch das Verschwinden der Standardabweichung zufälliger Effekte in den erweiterten Modellen nach Hinzunahme regionaler Variablen untermauert (Moerschel et al., 2022). In den Basismodellen mit zufälligem Effekt konnte eine Standardabweichung und damit eine Varianz des zufälligen Effektes für NUTS 3-Region dargestellt werden. Das bedeutet, dass verschiedene Schnittpunkte mit der y-Achse für die verschiedenen NUTS 3-Regionen existierten. In den erweiterten Modellen mit zufälligem Effekt für NUTS 3-Region betrug die Varianz annähernd null. Der Schnittpunkt mit der y-Achse variierte also nicht mehr wahrnehmbar nach NUTS 3-Region; die mithilfe der Regressionsanalyse ermittelten Modelle waren für alle NUTS 3-Regionen gleich. Dies gilt wiederum im Besonderen für die Modelle der Blutdruckkontrolle, während bei den Modellen für LDL-Cholesterin und Rauchentwöhnung mehr Unsicherheit bezüglich der Präzision der Ergebnisse besteht.

### 4.2.3 Sensitivitätsanalyse

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse legen nahe, dass in unserer Studie die Variabilität nach Studienzentrum durch regionale Variablen abgedeckt werden konnte (Moerschel et al., 2022). Diese Interpretation stützt sich auf zwei Beobachtungen. Zunächst zeigte die Sensitivitätsanalyse eine Verbesserung des c-Index durch Hinzunahme eines zufälligen Effektes für Studienzentrum zum Basismodell. Dies weist zunächst darauf hin, dass Variabilität nach Studienzentrum besteht. Diese Verbesserung entsprach quantitativ der Verbesserung durch den zufälligen Effekt für NUTS 3-Region. Dies bedeutet, dass eine Gruppierung nach Studienzentrum und eine Gruppierung nach NUTS 3-Region einen ähnlichen Zuwachs an Information bietet. Ob dies darauf basiert, dass die beiden Gruppierungen ähnlich sind, beispielsweise weil die Wohnregion häufig mit der Region des Studienzentrums übereinstimmt, lässt sich jedoch anhand unserer Daten nicht sagen.

Die zweite Beobachtung in der Sensitivitätsanalyse ist, dass das erweiterte Modell durch Hinzunahme eines zufälligen Effekts für Studienzentrum keine Verbesserung bezüglich des c-Index erfährt. Es gibt diesbezüglich zwei mögliche Szenarien: 1) Die NUTS-Regionen beinhalten das Studienzentrum. In Anbetracht der Tatsache, dass der Großteil der regionalen Variablen NUTS 2-Regionen beschreiben, ist dies eine naheliegende Überlegung. Dies würde bedeuten, dass die regionalen Variablen die durch Gruppierung nach Studienzentrum gewonnenen Informationen abbilden können. 2) Die NUTS-Regionen beinhalten das Studienzentrum nicht. In diesem Falle hätte die durch Gruppierung nach Studienzentrum gewonnene Information keinen zusätzlichen Nutzen für Modelle mit Wohnregioncharakteristika. Beide Szenarien sprechen prinzipiell für den Wert der regionalen Variablen. Da in der vorliegenden Studie eine Mischung aus beiden Szenarien angenommen werden muss, lässt sich keine generalisierbare Aussage dazu ableiten. Hierfür wären weiterführende Untersuchungen notwendig.

## 4.3 Einordnung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Nach unserem besten Wissen existieren aktuell keine Studien zur Abschätzung der Risikofaktoreneinstellung bei KHK-Patient:innen, mit denen wir unsere Ergebnisse vergleichen könnten (Moerschel et al., 2022). In unserer Publikation betrachteten wir deshalb Studien zu Assoziationen zwischen regionalen Charakteristika und kardiovaskulärer Gesundheit (ibid.). Fünf Arbeiten aus den USA und dem Vereinigten Königreich berichteten

Zusammenhänge zwischen sozioökonomischen Faktoren von Postleitzahl- beziehungsweise Zip-Code-Regionen und kardiovaskulären Risikofaktoren beziehungsweise Mortalität bei Patient:innen nach CABG oder PTCA (Moerschel et al., 2022). Eine Arbeit aus Wien, Österreich, hingegen zeigte zwar Variabilität im 5-Jahres-Überleben nach PTCA zwischen einzelnen Stadtteilen, konnte diese Variabilität aber nicht mittels regionaler sozioökonomischer Faktoren abbilden (Roth et al. 2019). Da diese Arbeit jedoch in einem eng begrenzten Gebiet stattfand, ist die Vergleichbarkeit mit unserer Arbeit eingeschränkt (Moerschel et al., 2022). Zudem haben die soeben beschriebenen Studien, im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit, meist keine individuellen sozioökonomischen Daten berücksichtigt (Moerschel et al., 2022). Eine Arbeit zu geographischer Variation von Herz-Kreislauf-Gesundheit (definiert als KHK- und Schlaganfallmortalität) in den USA betrachtete sowohl individuelle als auch bundesstaatliche sozioökonomische Faktoren (Gebreab et al., 2015). Es wurde gezeigt, dass das mediane bundesstaatliche Einkommen auch unabhängig von individuellen Faktoren mit kardiovaskulärer Gesundheit assoziiert ist (ibid.). Eine Einschränkung dieser Studie war die fehlende Berücksichtigung von individuellen klinischen Faktoren.

Des Weiteren wurden kürzlich aktualisierte beziehungsweise neue Prädiktionsmodelle für kardiovaskuläres Risiko publiziert. Im Jahr 2021 wurde der Nachfolger des bekannten SCORE-Modells, SCORE2 veröffentlicht (Hageman et al., 2021). SCORE2 berechnet das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, inklusive nicht-tödliche Herzinfarkte und Schlaganfälle, für Patient:innen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen im Alter zwischen 40 und 69 Jahren (ibid.) Anhand von Alter, Rauchstatus, Blutdruck und Cholesterinwerten entwickelten die Wissenschaftler:innen eigene Modelle für Frauen und Männer für vier verschiedene Risikoregionen (ibid.). Welches Land zu welcher Risikoregion gehört, wurde zuvor auf Basis länderspezifischer Gesundheitsdaten festgelegt. Die interne Validierung ergab c-Indizes von 0,739 (95 % KI 0,736 – 0,741); die externe Validierung erbrachte in den verschiedenen Validierungskohorten c-Indizes zwischen 0,67 (95 % KI 0,65 – 0,68) und 0,81 (95 % KI 0,76 – 0,86) (ibid.). In Hinblick auf die vorliegende Studie ist erwähnenswert, dass die Region in den SCORE2-Modellen großen Einfluss auf das Risiko hat. Die Autor:innen illustrierten dies anhand von Beispielpatient:innen: Das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einer 50-jährigen, rauchenden Frau mit sys-

tolischem Blutdruck von 140 mmHg, Gesamtcholesterin von 5,5 mmol/l und High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin von 1,3 mmol/l lag je nach regionalem Risiko zwischen 4,2 % und 13,7 % (Hageman et al., 2021).

Für Patient:innen mit bestehender KHK wurde zuletzt das *EUROASPIRE Risk Model* veröffentlicht, mithilfe dessen das 1- und 2-Jahresrisiko für kardiovaskuläre Mortalität oder Rehospitalisierung abgeschätzt werden kann (De Bacquer et al., 2022). Die Prädiktion berücksichtigt kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Diabetes mellitus, Nicht-HDL-Cholesterin, die glomeruläre Filtrationsrate, Anzeichen von Depression oder Angststörungen sowie das Land (ibid.). Die interne Validierung ergab einen c-Index von 0,69 (95 % KI 0,64 – 0,73); die externe Validierung wurde anhand von Daten aus Schweden durchgeführt, die jedoch keine Angaben zu Depression und Angst beinhalteten, und ergab einen c-Index von 0,64 (95 % KI 0,63 – 0,66) (De Bacquer et al., 2022).

Der Vergleich zur vorliegenden Arbeit zeigt, dass das Herz-Kreislauf-Risiko von gesunden Patient:innen, im Besonderen aber das Risiko von KHK-Patient:innen mit ähnlichen Prädiktoren abgeschätzt werden kann, wie der Erfolg der Risikofaktoreneinstellung. Gleichzeitig legt der Vergleich nahe, dass die Abschätzung der Risikofaktoreneinstellung mit deutlich vereinfachten Modellen funktionieren könnte. Die Diskriminierungsfähigkeit der beschriebenen Modelle bewegt sich in ähnlichen Bereichen wie die der vorliegenden Arbeit. Im Besonderen die ähnlich gute Prädiktionsleistung des *EUROASPIRE Risk Models* stützt unsere Ergebnisse, da es in einer ähnlichen Studienpopulation mit ähnlichen Prädiktoren und für korrelierende Zielvariablen entwickelt wurde. Des Weiteren bekräftigt die Berücksichtigung regionaler Unterschiede sowohl in SCORE2 als auch im *EUROASPIRE Risk Model* den Ansatz der vorliegenden Arbeit.

#### **4.4 Stärken und Schwächen**

Zu den Stärken unserer Arbeit gehört der schrittweise Ansatz der Modellerstellung, der es ermöglicht hat, den Beitrag individueller und regionaler Faktoren zur Vorhersageleistung sowie die Veränderung der Heterogenität zu untersuchen (Moerschel et al., 2022). Durch die zahlreichen individuellen Prädiktoren konnten wir mit unseren Basismodellen leistungsfähige Vorhersagen erzielen und einer Überbewertung der regionalen Variabilität und des zusätzlichen Nutzens der regionalen Parameter vorbeugen. Im Besonderen das Vorhandensein von sozioökonomischen Parametern auf individueller sowie regionaler Ebene hat hierzu beigetragen. Unsere Basismodelle basierten fast ausschließlich auf

Routinedaten der medizinischen Versorgung (Moerschel et al., 2022). Dadurch besaßen unsere individuellen Prädiktoren annäherungsweise die Datenqualität, die im realen Setting zu erwarten wäre, was zu einer besseren Übertragbarkeit unserer Ergebnisse in die Praxis beiträgt (ibid.). Einen Datenverlust durch fehlende Werte konnten wir mithilfe der multiplen Imputation vermeiden (ibid.). Die Zielgrößen wurden durch geschultes Personal und mittels standardisierter Methoden im Rahmen des EUROASPIRE-Interviews erhoben (ibid.), wodurch von einer hohen Validität und Reliabilität dieser Daten auszugehen ist. Auch die Nutzung der Eurostat-Daten gehört zu den Stärken unserer Arbeit. Wie bereits erwähnt, werden diese Daten frei zugänglich und auf jährlicher Basis für Staaten der Europäischen Union zur Verfügung gestellt. Sie ermöglichen regionenübergreifende Vergleiche und stellen somit eine wichtige und solide Datenquelle für Forschung im europäischen Bereich dar. Mit unserer Arbeit konnten wir zum ersten Mal zeigen, dass regionale Eurostat-Daten in der kardiovaskulären Forschung eingesetzt werden können.

Zu den Limitationen unserer Arbeit gehört, dass 6 – 24 Monate zwischen Hospitalisierung und Interview der Patient:innen lagen. Dadurch bezieht sich die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Risikofaktoreneinstellung auf einen kurzfristigen, aber nicht einheitlichen Zeitraum nach Indexereignis (Moerschel et al., 2022). Um Unterschiede zwischen den Patient:innen zu berücksichtigen, banden wir die Zeit zwischen Hospitalisierung und Interview in unsere Modelle ein. Des Weiteren mussten wir für unsere Modellierung Variablen zur Entlassungsmedikation für Lipidsenker und Antihypertensiva zusammenfassen. Dadurch konnten wir nicht auf verschiedene Medikamentenklassen eingehen. Potenziell relevante Prädiktoren, die wir nicht berücksichtigen konnten, sind Angststörungen und Depression sowie der Zugang zum Gesundheitssystem der Patient:innen. Bezüglich der Generalisierbarkeit besteht eine Einschränkung aufgrund der Nichtberücksichtigung verstorbener oder ausgeschiedener Patient:innen (ibid.). Laut Kotseva und Kolleg:innen betrug die durchschnittliche Teilnehmerate am Interview 56% (Kotseva et al., 2019). Da ausschließlich Daten von Patient:innen bereitstanden, die am Interview teilgenommen haben, konnte kein Vergleich mit Nicht-Teilnehmer:innen durchgeführt werden. Kotseva und Kolleg:innen vermuteten, dass die Nicht-Teilnehmer:innen in einem schlechteren Gesundheitszustand waren (ibid.), wodurch der Anteil der erfolgreichen Risikofaktoreneinstellung möglicherweise geringer ausgefallen wäre. Ob dies die Vorhersagbarkeit der Risikofaktoreneinstellung beeinflusst, muss im Rahmen einer ex-

ternen Validierung anhand von Daten mit höherer Beteiligung untersucht werden. Darüber hinaus stellt die vorliegende Arbeit eine Sekundäranalyse der EUROASPIRE V-Daten dar. Die Anzahl der Studienteilnehmer:innen war dementsprechend nicht für unsere Arbeit ausgelegt, was die Präzision der Schätzungen beeinträchtigt haben dürfte. Zuletzt konnten wir im Rahmen der vorliegenden Arbeit bislang lediglich die Möglichkeit zur Abschätzung explorieren. Die Betrachtung des Beitrags der einzelnen Prädiktoren ist noch nicht erfolgt und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

#### **4.5 Implikationen für Forschung und Praxis**

Unsere Arbeit ist ein erster Schritt auf dem Weg zur Vorhersage von Risikofaktoreneinstellung bei KHK-Patient:innen. Im nächsten Schritt muss eine Entwicklung praxistauglicher Modelle erfolgen. So sollten die Modelle durch eine Auswahl der stärksten Prädiktoren vereinfacht und, wenn möglich, weitere Variablen untersucht werden. Die finalen Modelle sollten anschließend extern validiert werden. Darüber hinaus sollten Modelle für weitere wichtige kardiovaskuläre Lebensstil- und Risikofaktoren, wie gesunde Ernährung, körperliche Bewegung, Blutzuckerkontrolle und Gewichtsnormalisierung, erstellt werden (Moerschel et al., 2022).

Mithilfe solcher Vorhersagemodelle für die Risikofaktoreneinstellung wäre es möglich, bereits bei der Hospitalisierung aufgrund einer KHK zu differenzieren, welche Patient:innen mehr Unterstützung beziehungsweise intensivere Therapien zur Erreichung ihrer Risikofaktoreneinstellung benötigen (ibid.). Die Verfügbarkeit eigener Modelle für jeden Risikofaktor würde, im Gegensatz zur reinen Abschätzung des zukünftigen Herz-Kreislauf-Risikos, eine gezieltere Anpassung der therapeutischen Anstrengungen ermöglichen. Beispielsweise könnte bei Patient:innen, die eine geringe Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Rauchentwöhnung aufweisen, gezielt mehr Augenmerk auf Beratung und engmaschige Begleitung gelegt werden. Eine solche individualisierte medizinische Behandlung stellt einerseits eine Entlastung für die Patient:innen dar, da möglicherweise nicht alle Therapien intensiviert werden müssen und somit potenzielle zusätzliche Nebenwirkungen vermieden werden könnten. Auf der anderen Seite könnten dadurch auch Ressourcen der Gesundheitsversorgung gezielter und effizienter eingesetzt werden.

Auch hinsichtlich möglicher struktureller Interventionen leistet unsere Arbeit einen Beitrag. Unsere Ergebnisse weisen auf regionale Variabilität in der Risikofaktoreneinstellung

und auf Assoziationen zwischen regionalen Charakteristika und Risikofaktoreneinstellung hin. Damit stehen sie im Einklang mit der bestehenden Evidenzlage, lassen jedoch, wie andere Untersuchungen von Assoziationen auch, keine Rückschlüsse auf kausale Zusammenhänge zu. Kausalketten werden aber im Besonderen dann relevant, wenn Interventionen konzipiert werden sollen. Möchte man beispielsweise die Blutdruckkontrolle durch eine Veränderung des regionalen Einkommens beeinflussen, ist es wichtig zu wissen, ob die Assoziation zwischen diesen beiden Faktoren kausaler Natur ist oder durch Störfaktoren vorgetäuscht oder verzerrt wird. So könnte zum Beispiel das vorherrschende Wirtschaftssystem sowohl das regionale Einkommen als auch die Blutdruckkontrolle beeinflussen und die reine Anpassung des regionalen Einkommens dadurch den gewünschten Effekt verfehlen. Darüber hinaus ist eine Betrachtung von Mediatoren, also Zwischenglieder einer Kausalkette, und damit potentieller Ansatzpunkte für Interventionen wichtig. Ein Mediator des Effekts von regionalem Einkommen auf Blutdruckkontrolle könnte zum Beispiel der Zugang zu Gesundheitsressourcen sein. Das hieße, dass auch eine Intervention bezüglich Gesundheitsressourcen einen gewünschten Effekt auf Blutdruckkontrolle bewirken könnte.

Die in unserer Arbeit verwendeten regionalen Prädiktoren können Ansatzpunkte zur Generierung von Hypothesen bezüglich solcher kausaler Zusammenhänge darstellen (Mörschel et al., 2022). Die hypothetischen Zusammenhänge sollten im Weiteren mithilfe von Kausalitätsdiagrammen dargestellt werden (Glymour & Greenland, 2008), um sie in zukünftigen Studien überprüfen zu können. Aufgrund der anzunehmenden Komplexität der Kausalstrukturen muss hierbei weitere Literatur berücksichtigt werden. Die zuvor beschriebene Studie von Gebreab und Kolleg:innen legt beispielsweise nahe, dass auch gesundheitsförderliche Steuern, Freizeit- und Sportangebote sowie die Ernährungsumgebung wichtige Faktoren darstellen (Gebreab et al., 2015).

## Schlussfolgerung

Mit unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass die Abschätzung des Erfolgs der Risikofaktorenkontrolle bei KHK-Patient:innen prinzipiell möglich ist (Moerschel et al., 2022). Die Vorhersagen auf Basis individueller Faktoren erzielten gute Ergebnisse (ibid.). Unsere nicht-validierten c-Indices wiesen auf eine gute Vorhersageleistung der Modelle hin und diese Ergebnisse konnten durch die interne Validierung bestätigt werden. Durch die Hinzunahme regionaler Faktoren konnten wir die Variabilität auf regionaler Ebene abbilden und die Vorhersageleistung leicht verbessern (ibid.). Dies gilt im Besonderen für die Modelle für Blutdruckkontrolle, während für LDL-Cholesterinkontrolle und Rauchentwöhnung größere Unsicherheit hinsichtlich des Beitrags der regionalen Faktoren bestand. Unsere Arbeit leistet einen Beitrag zur Generierung von Hypothesen bezüglich der kausalen Zusammenhänge zwischen regionalen Charakteristika und individueller Risikofaktoreneinstellung (ibid.). Die Erstellung kausaler Diagramme wäre ein nächster Schritt in der Untersuchung und Überprüfung dieser Hypothesen. Nach einer Vereinfachung und externen Validierung könnten unsere Modelle dazu beitragen, Patient:innen mit schlechteren Chancen auf erfolgreiche Risikofaktoreneinstellung zu identifizieren und Therapien gezielt anzupassen (ibid.).

## Literaturverzeichnis

- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2019). *Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1*.  
<https://doi.org/10.6101/AZQ/000419>
- Cooney, M. T., Kotseva, K., Dudina, A., Backer, G. D., Wood, D. & Graham, I. (2013). Determinants of risk factor control in subjects with coronary heart disease: A report from the EUROASPIRE III investigators. *European Journal of Preventive Cardiology*, 20(4), 686–691. <https://doi.org/10.1177/2047487312445562>
- De Bacquer, D., Ueda, P., Reiner, Z., De Sutter, J., De Smedt, D., Lovic, D., Gotcheva, N., Fras, Z., Pogossova, N., Mirrakhimov, E., Lehto, S., Jernberg, T., Kotseva, K., Ryden, L., Wood, D. & De Backer, G. (2022). Prediction of recurrent event in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE Risk Model. Results from a prospective study in 27 countries in the WHO European region - The EURObservational Research Programme (EORP) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(2), 328–339.  
<https://doi.org/10.1093/EURJPC/ZWAA128>
- Diez-Roux, A. V., Javier Nieto, F., Muntaner, C., Tyroler, H. A., Comstock, G. W., Shahar, E., Cooper, L. S., Watson, R. L. & Szklo, M. (1997). Neighborhood Environments and Coronary Heart Disease: A Multilevel Analysis. *American Journal of Epidemiology*, 146(1), 48–63. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx113>
- Eurostat. (2014). Glossar: Kaufkraftstandard (KKS) - Statistics Explained. Zugriff am 24.2.2023. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Glossary:Purchasing\\_power\\_standard\\_\(PPS\)/de](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Glossary:Purchasing_power_standard_(PPS)/de)
- Eurostat. (2015). *Regions in the European Union. Nomenclature of territorial units for statistics NUTS 2013/EU-28*. Luxembourg: Eurostat. Zugriff am 18.10.2018. Verfügbar unter: <https://ec.europa.eu/eurostat/de/web/products-manuals-and-guidelines/-/KS-GQ-14-006>
- Eurostat. (2022). Area by NUTS 3 region (REG\_AREA3). Zugriff am 29.3.2022. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/reg\\_area3/default/table?lang=en](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/reg_area3/default/table?lang=en)

- Eurostat. (2023a). Gross domestic product (GDP) at current market prices by NUTS 2 regions (NAMA\_10R\_2GDP). Eurostat. Zugriff am 24.2.2023. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/NAMA\\_10R\\_2GDP\\_\\_custom\\_5079268/default/table?lang=en](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/NAMA_10R_2GDP__custom_5079268/default/table?lang=en)
- Eurostat. (2023b). Income of households by NUTS 2 regions (NAMA\_10R\_2HHINC ). Eurostat. Zugriff am 24.2.2023. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/NAMA\\_10R\\_2HHINC\\_\\_custom\\_5079764/default/table?lang=en](https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/NAMA_10R_2HHINC__custom_5079764/default/table?lang=en)
- Friedewald, W. T., Levy, R. I. & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*, 18(6), 499–502. <https://doi.org/10.1093/clinchem/18.6.499>
- Gebreab, S. Y., Davis, S. K., Symanzik, J., Mensah, G. A., Gibbons, G. H. & Diez-Roux, A. V. (2015). Geographic Variations in Cardiovascular Health in the United States: Contributions of State- and Individual-Level Factors. *Journal of the American Heart Association*, 4(6), e001673. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001673>
- Global Burden of Disease Collaborative Network. (2020). Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Seattle, United States.
- Glymour, M. M. & Greenland, S. (2008). Causal Diagrams. *Modern epidemiology* (3. Auflage). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Hageman, S., Pennells, L., Ojeda, F., Kaptoge, S., Kuulasmaa, K., de Vries, T., Xu, Z., Kee, F., Chung, R., Wood, A., McEvoy, J. W., Veronesi, G., Bolton, T., Achenbach, S., Aleksandrova, K., Amiano, P., Sebastian, D.-S., Amouyel, P., Andersson, J., Bakker, S. J. L., Da Providencia Costa, R. B., Beulens, J. W. J., Blaha, M., Bobak, M., Boer, J. M. A., Bonet, C., Bonnet, F., Boutron-Ruault, M.-C., Braaten, T., Brenner, H., Brunner, F., Brunner, E. J., Brunström, M., Buring, J., Butterworth, A. S., Capkova, N., Cesana, G., Chrysohoou, C., Colorado-Yohar, S., Cook, N. R., Cooper, C., Dahm, C. C., Davidson, K., Dennison, E., Di Castelnuovo, A., Donfrancesco, C., Dörr, M., Doryńska, A., Eliasson, M., Engström, G., Ferrari, P., Ferrario, M., Ford, I., Fu, M., Gansevoort, R. T., Giampaoli, S., Gillum, R. F., Gómez de la Cámara, A., Grassi, G., Hansson, P.-O., Huculeci, R., Hveem, K., Iacoviello, L., Ikram, M. K., Jørgensen, T., Joseph, B., Jousilahti, P., Wouter Jukema, J., Kaaks,

- R., Katzke, V., Kavousi, M., Kiechl, S., Klotsche, J., König, W., Kronmal, R. A., Kubinova, R., Kucharska-Newton, A., Läll, K., Lehmann, N., Leistner, D., Linneberg, A., Pablos, D. L., Lorenz, T., Lu, W., Luksiene, D., Lyngbakken, M., Magnussen, C., Malyutina, S., Ibañez, A. M., Masala, G., Mathiesen, E. B., Matsushita, K., Meade, T. W., Melander, O., Meyer, H. E., Moons, K. G. M., Moreno-Iribas, C., Muller, D., Münzel, T., Nikitin, Y., Nordestgaard, B. G., Omland, T., Onland, C., Overvad, K., Packard, C., Pająk, A., Palmieri, L., Panagiotakos, D., Panico, S., Perez-Cornago, A., Peters, A., Pietilä, A., Pikhart, Hynek, Psaty, B. M., Quarti-Trevano, F., Garcia, J. R. Q., Riboli, E., Ridker, P. M., Rodriguez, B., Rodriguez-Barranco, M., Rosengren, A., Roussel, R., Sacerdote, C., Sans, S., Sattar, N., Schiborn, C., Schmidt, B., Schöttker, B., Schulze, M., Schwartz, J. E., Selmer, R. M., Shea, S., Shipley, M. J., Sieri, S., Söderberg, S., Sofat, R., Tamosiunas, A., Thorand, B., Tillmann, T., Tjønneland, A., Tong, T. Y. N., Trichopoulou, A., Tumino, R., Tunstall-Pedoe, H., Tybjaerg-Hansen, A., Tzoulaki, J., van der Heijden, A., van der Schouw, Y. T., Verschuren, W. M. M., Völzke, H., Waldeyer, C., Wareham, N. J., Weiderpass, E., Weidinger, F., Wild, P., Willeit, J., Willeit, P., Wilsgaard, T., Woodward, M., Zeller, T., Zhang, D., Zhou, B., Dendale, P., Ference, B. A., Halle, M., Timmis, A., Vardas, P., Danesh, J., Graham, I., Salomaa, V., Visseren, F., De Bacquer, D., Blankenberg, S., Dorresteyn, J. & Di Angelantonio, E. (2021). SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal*, 42(25), 2439–2454.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
- Heymans, M. W. & Eekhout, I. (2019). Chapter 9 Rubin's Rules. *Applied Missing Data Analysis With SPSS and (R)Studio*. Amsterdam. Zugriff am 18.2.2021. Verfügbar unter: <https://bookdown.org/mwheyman/bookmi/>
- Kotseva, K., De Backer, G., De Bacquer, D., Rydén, L., Hoes, A., Grobbee, D., Maggioni, A., Marques-Vidal, P., Jennings, C., Abreu, A., Aguiar, C., Badariene, J., Bruthans, J., Castro Conde, A., Cifkova, R., Crowley, J., Davletov, K., Deckers, J., De Smedt, D., De Sutter, J., Dilic, M., Dolzhenko, M., Dzerve, V., Erglis, A., Fras, Z., Gaita, D., Gotcheva, N., Heuschmann, P., Hasan-Ali, H., Jankowski, P., Lalic, N., Lehto, S., Lovic, D., Mancas, S., Mellbin, L., Milicic, D., Mirrakhimov, E., Oganov, R., Pogossova, N., Reiner, Z., Störk, S., Tokgözoğlu, L., Tsioufis, C., Vulic, D.

- & Wood, D. (2019). Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European Journal of Preventive Cardiology*, 26(8), 824–835. <https://doi.org/10.1177/2047487318825350>
- Kotseva, K. & Wood, D. (2018). EUROASPIRE V Survey on Cardiovascular Disease Prevention and Diabetes. Zugriff am 18.10.2018. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511885>
- Kotseva, K., Wood, D. A., De Backer, G., De Bacquer, D., Pyörälä, K. & Keil, U. (2001). Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *European Heart Journal*, 22(7), 554–572. <https://doi.org/10.1053/EUHJ.2001.2610>
- Kotseva, K., Wood, D., Backer, G. D., Bacquer, D. D., Pyörälä, K., Keil, U., De Backer, G., De Bacquer, D., Pyörälä, K. & Keil, U. (2009). EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 16(2), 121–137. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3283294b1d>
- Kotseva, K., Wood, D., De Backer, G., De Bacquer, D., Pyörälä, K. & Keil, U. (2009). Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *The Lancet*, 373(9667), 929–940. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60330-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60330-5)
- Kotseva, K., Wood, D. & De Bacquer, D. (2018). Determinants of participation and risk factor control according to attendance in cardiac rehabilitation programmes in coronary patients in Europe: EUROASPIRE IV survey. *European Journal of Preventive Cardiology*, 25(12), 1242–1251. <https://doi.org/10.1177/2047487318781359>
- Kotseva, K., Wood, D., De Bacquer, D., De Backer, G., Rydén, L., Jennings, C., Gyberg, V., Amouyel, P., Bruthans, J., Castro Conde, A., Cífková, R., Deckers, J. W., De Sutter, J., Dilic, M., Dolzhenko, M., Erglis, A., Fras, Z., Gaita, D., Gotcheva, N., Goudevenos, J., Heuschmann, P., Laucevicius, A., Lehto, S., Lovic, D., Mili, D., Moore, D., Nicolaidis, E., Oganov, R., Pajak, A., Pogosova, N., Reiner, Z., Stagmo, M., Störk, S., Tokgözü, L. & Vulic, D. (2016). EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of

- coronary patients from 24 European countries. *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(6), 636–648. <https://doi.org/10.1177/2047487315569401>
- Matata, B. M., Shaw, M., Grayson, A. D., McShane, J., Lucy, J., Fisher, M. & Jackson, M. (2016). The impact of social deprivation on coronary revascularisation treatment outcomes within the National Health Service in England and Wales. *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(3), 316–327. <https://doi.org/10.1177/2047487314567000>
- Moerschel, K. S., De Bacquer, D., De Backer, G., Wood, D., Kotseva, K., Wellmann, J. & Prugger, C. (2022). Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(10), 1465–1475. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac079>
- Moons, K. G. M., Kengne, A. P., Woodward, M., Royston, P., Vergouwe, Y., Altman, D. G. & Grobbee, D. E. (2012). Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart*, 98(9), 683–690. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301246>
- Mörschel, K. S. (2018). Deskriptive Analyse des Zusammenhangs von regionalen sozioökonomischen Faktoren und der KHK-Risikofaktoren-Kontrolle. Unveröffentlichtes Manuskript. Berlin: Charité Universitätsmedizin Berlin.
- Müller-Nordhorn, J., Völler, H., Pfennig, A., Binting, S., Krobot, K. J. & Willich, S. N. (2008). Blood pressure control in the year following coronary events. *International Journal of Cardiology*, 130(2), 205–210. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.08.042>
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Løchen, M. L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., Sattar, N., Smulders, Y., Tiberi, M., Van Der Worp, H. B., Van Dis, I., Verschuren, W. M. M., Binno, S., De Backer, G., Roffi, M., Aboyans, V., Bachl, N., Carerj, S., Cho, L., Cox, J., De Sutter, J., Egidi, G., Fisher, M., Fitzsimons, D., Franco, O. H., Guenoun, M., Jennings, C., Jug, B., Kirchhof, P., Kotseva, K., Lip, G. Y. H., Mach, F., Mancía, G., Bermudo, F. M., Mezzani, A., Niessner, A., Ponikowski, P., Rauch, B., Stauder, A., Turc, G., Wiklund, O., Windecker, S., Zamorano, J. L., Achenbach, S., Badimon, L., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., Bax, J. J., Dean, V., Erol, Ç., Gaemperli, O., Kolh, P., Lancellotti, P., Nihoyannopoulos, P.,

- Torbicki, A., Carneiro, A. V., Metzler, B., Najafov, R., Stelmashok, V., De Maeyer, C., Dilić, M., Gruev, I., Miličić, D., Vaverkova, H., Gustafsson, I., Attia, I., Duishvili, D., Ferrières, J., Kostova, N., Klimiashvili, Z., Hambrecht, R., Tsioufis, K., Szabados, E., Andersen, K., Vaughan, C., Zafir, B., Novo, S., Davletov, K., Jashari, F., Kerimkulova, A., Mintale, I., Saade, G., Petrulioniene, Z., Delagardelle, C., Magri, C. J., Rudi, V., Oukerraj, L., Çölkesen, B. E., Schirmer, H., Dos Reis, R. P., Gherasim, D., Nedogoda, S., Zavatta, M., Giga, V., Filipova, S., Padial, L. R., Kiessling, A., Mahdhaoui, A., Ural, D., Nesukay, E. & Gale, C. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 37(29), 2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- Prugger, C., Keil, U., Wellmann, J., De Bacquer, D., De Backer, G., Ambrosio, G. B., Reiner, Z., Gaita, D., Wood, D., Kotseva, K. & Heidrich, J. (2011). Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: Results from the EUROASPIRE III survey. *Journal of Hypertension*, 29(8), 1641–1648. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328348efa7>
- R Core Team. (2020). R: A Language and Environment for Statistical Computing. Wien, Österreich: R Foundation for Statistical Computing. Verfügbar unter: <https://www.r-project.org/>
- Shahu, A., Herrin, J., Dhruva, S. S., Desai, N. R., Davis, B. R., Krumholz, H. M. & Spatz, E. S. (2019). Disparities in Socioeconomic Context and Association With Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes in ALLHAT. *Journal of the American Heart Association*, 8(15). <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012277>
- Snarterse, M., Deckers, J. W., Lenzen, M. J., Jorstad, H. T., De Bacquer, D., Peters, R. J. G., Jennings, C., Kotseva, K. & Scholte op Reimer, W. J. M. (2018). Smoking cessation in European patients with coronary heart disease. Results from the EUROASPIRE IV survey: A registry from the European Society of Cardiology. *International Journal of Cardiology*, 258, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.064>
- Steyerberg, E. W. (2009). *Clinical Prediction Models* (Statistics for Biology and Health) (1. Auflage). New York, NY: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-77244-8>
- UNESCO Institute for Statistics. (2012). *International Standard Classification of Education (ISCED) 2011* (1. Auflage). Montreal, Canada: UNESCO Institute for Statistics. <https://doi.org/10.15220/978-92-9189-123-8-en>

Wood, D., De Bacquer, D., De Backer, G., Keil, U. & Pyorala, K. (1997). EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *European heart journal*, 18(10), 1569–1582. <https://doi.org/10.1093/OXFORDJOURNALS.EURHEARTJ.A015136>

## Anhang

### Literatur zu Zusammenhängen zwischen individuellen Faktoren und kardiovaskulärer Risikofaktoreneinstellung beziehungsweise Therapieadhärenz.

Tabelle A1, eigene Darstellung: Literatur zu Zusammenhängen zwischen individuellen Faktoren und kardiovaskulärer Risikofaktoreneinstellung beziehungsweise Therapieadhärenz.

Variable	Berichtete Zusammenhänge
Alter	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlechtere Medikationsadhärenz bei älteren Patient:innen (Kolandaivelu, Leiden, O’Gara &amp; Bhatt, 2014; Librero, Sanf�lix-Gimeno &amp; Peir�, 2016)</li> <li>• Bessere Rauchentwöhnung bei älteren Patient:innen (Chou, Chang, Kao, Lin &amp; Huang, 2013; Holm et al., 2017; Phrommintikul et al., 2016; Prugger et al., 2015; Snaterse et al., 2018)</li> <li>• Bessere Cholesterineinstellung bei älteren Patient:innen (Elbarasi et al., 2013; Phrommintikul et al., 2016; Spinler et al., 2015)</li> <li>• Schlechtere Blutdruckeinstellung bei älteren Patient:innen (Campo, Segura &amp; Ruilope, 2002; Duggirala et al., 2005; Elbarasi et al., 2013; Jankowski, Kawecka-Jaszcz, Bilo &amp; Pajak, 2005; Nilsson, Cederholm, Gudbj�rnsdottir &amp; Eliasson, 2005; Phrommintikul et al., 2016; Razmara, Ovbiagele, Markovic &amp; Towfighi, 2016)</li> <li>• Alter als signifikanter Prädiktor für Blutdruck- und LDL-Cholesterinkontrolle bei Patient:innen mit Normalgewicht oder Übergewicht (Chopra &amp; Kamal, 2014)</li> </ul>
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positive sowie negative Assoziationen zwischen Geschlecht und Adhärenz (Zeber et al., 2013)</li> <li>• Besser Medikationsadhärenz bei Männern (K�hkk�nen et al., 2018; Kolandaivelu et al., 2014)</li> <li>• Schlechtere Blutdruckeinstellung bei Frauen (Elbarasi et al., 2013; Razmara et al., 2016)</li> <li>• Schlechtere LDL-Cholesterineinstellung bei Frauen (Elbarasi et al., 2013)</li> <li>• Keine Geschlechterunterschiede bei Blutdruckkontrolle (De Smedt et al., 2016)</li> <li>• Schlechtere Blutdruck- und LDL-Cholesterineinstellung bei adipösen Frauen (Chopra &amp; Kamal, 2014)</li> </ul>

- Bessere LDL-Cholesterineinstellung bei Männern (Spinler et al., 2015)
  - Schlechtere Risikofaktoreneinstellung (Blutdruck, Cholesterin und Rauchentwöhnung) bei Frauen (Cooney et al., 2013; Dallongeville et al., 2010)
  - Schlechtere LDL-Cholesterineinstellung bei Frauen (abnehmende Geschlechterunterschiede mit zunehmender Bildung und geringerem Alter) (De Smedt et al., 2016)
- Sozioökonomischer Status
- Schlechtere Adhärenz bei niedrigerem sozioökonomischem Status (Zeber et al., 2013)
  - Bessere Medikationsadhärenz bei längerer Bildung (Kähkönen et al., 2018)
  - Bessere Rauchentwöhnung bei höherem Einkommen, vorausgesetzt, dass Tabakkonsum als Risikofaktor erkannt wird (Tchicaya, Lorentz & Demarest, 2017)
  - Bessere Risikofaktoreneinstellung (Blutdruck, Cholesterin und Rauchentwöhnung) bei universitärer Bildung (Cooney et al., 2013)
  - Bessere Rauchentwöhnung bei höheren Bildungsniveaus (Holm et al., 2017; Snaterse et al., 2018)
- Indexereignis
- Bessere Medikationsadhärenz nach AMI (Librero et al., 2016)
  - Bessere LDL-Cholesterineinstellung nach AMI (Bauters et al., 2018)
  - Schlechtere Risikofaktoreneinstellung (Blutdruck, Cholesterin und Rauchentwöhnung) nach CABG (Cooney et al., 2013)
  - Bessere Rauchentwöhnung nach AMI (Chou et al., 2013)
  - Bessere Blutdruckkontrolle nach AMI und PTCA (Müller-Nordhorn et al., 2008)
- Zeit seit Indexereignis
- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen
- Bessere LDL-Cholesterineinstellung bei kürzerer Zeit nach koronarem Ereignis (Bauters et al., 2018)
  - Bessere Blutdruckkontrolle bei Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (Elbarasi et al., 2013)
  - Bessere Blutdruckkontrolle bei KHK in der Vorgeschichte (Duggirala et al., 2005; Elbarasi et al., 2013)
  - Bessere LDL-Cholesterinkontrolle bei KHK in der Vorgeschichte (Elbarasi et al., 2013)
  - Schlechtere LDL-Cholesterineinstellung bei kardiovaskulären Vorerkrankungen (Elbarasi et al., 2013; Spinler et al., 2015)

- |  |  |
|--|--|
| Erkrankungs-<br>dauer                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Bessere Medikationsadhärenz bei Patient:innen mit länger andauernder KHK, aber ohne vorherige PTCA (Kähkönen et al., 2018)</li><li>• Schlechtere Blutdruckeinstellung bei Patient:innen mit lange vorbestehender Hypertension (Campo et al., 2002)</li></ul>   |
| Weitere<br>Komorbiditäten                | <ul style="list-style-type: none"><li>• Schlechtere Blutdruckeinstellung bei Diabetes mellitus (Chopra &amp; Kamal, 2014; Cooney et al., 2013; Müller-Nordhorn et al., 2008; Prugger et al., 2011; Razmara et al., 2016)</li><li>• Schlechtere LDL-Cholesterineinstellung bei Diabetes mellitus (Bauters et al., 2018; Chopra &amp; Kamal, 2014; Cooney et al., 2013)</li><li>• Schlechtere Blutdruckeinstellung nach AMI, Schlaganfall und chronischer Niereninsuffizienz (Campo et al., 2002)</li><li>• Schlechtere Blutdruckeinstellung bei Adipositas (Prugger et al., 2011)</li><li>• Bessere Blutdruckeinstellung bei niedrigerem BMI (Nilsson et al., 2005)</li><li>• Weniger Rauchentwöhnung bei Depression und Angststörungen (Snaterse et al., 2018)</li></ul>   |
| Ausgangswerte<br>der Risikofak-<br>toren | <ul style="list-style-type: none"><li>• Schlechtere Blutdruck- und Cholesterineinstellung bei höheren Ausgangscholesterinwerten und Stufe 1 Hypertension (Chopra &amp; Kamal, 2014)</li><li>• Schlechtere Blutdruckeinstellung bei höheren Ausgangsblutdruckwerten (Müller-Nordhorn et al., 2008)</li><li>• Geringere Wahrscheinlichkeit einer Teilnahme an kardiovaskulärer Rehabilitation bei Rauchen vor Indexereignis (Kotseva, Wood &amp; De Bacquer, 2018)</li><li>• Schlechtere Blutdruckkontrolle bei Dyslipidämie (Prugger et al., 2011)</li><li>• Weniger erfolgreiche Rauchentwöhnung nach längerem Rauchen (Holm et al., 2017; Prugger et al., 2015)</li><li>• Weniger erfolgreiche Rauchentwöhnung bei passiver Exposition gegenüber Tabakrauch (Prugger et al., 2011; Snaterse et al., 2018)</li><li>• Schlechtere LDL-Cholesterinkontrolle bei Rauchen (Spinler et al., 2015)</li><li>• Bessere Medikationsadhärenz bei niedrigeren LDL-Cholesterinwerten (Kähkönen et al., 2018)</li></ul> |
| Medikamen-<br>töse Therapie              | <ul style="list-style-type: none"><li>• Medikationsadhärenz assoziiert mit Medikationstyp (Zeber et al., 2013)</li><li>• Bessere LDL-Cholesterineinstellung bei Einnahme von Lipidsenkern (Bauters et al., 2018; Spinler et al., 2015)</li></ul>   |

- Schlechtere Blutdruckeinstellung bei Einnahme von oralen Antidiabetika oder mindestens 3 Antihypertensiva (Duggirala et al., 2005)
  - Bessere Blutdruckkontrolle durch Nutzung von Nitraten (Duggirala et al., 2005)
- Teilnahme an kardiovaskulärer Rehabilitation
- Bessere Risikofaktoreneinstellung durch Teilnahme an kardiovaskulärer Rehabilitation (Cooney et al., 2013; Denolle et al., 2017; Kotseva et al., 2018)
  - Bessere Medikationsadhärenz durch Partizipation an kardiovaskulärer Rehabilitation (Kotseva et al., 2018)
  - Wahrscheinlichere Rauchentwöhnung bei Teilnahme an kardiovaskulärer Rehabilitation (Prugger et al., 2015; Snaterse et al., 2018)

- Bauters, C., Tricot, O., Lemesle, G., Meurice, T., Hennebert, O., Farnier, M. & Lamblin, N. (2018). Reaching low-density lipoprotein cholesterol treatment targets in stable coronary artery disease: Determinants and prognostic impact. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 111(11), 634–643. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.07.007>
- Campo, C., Segura, J. & Ruilope, L. M. (2002). Factors Influencing the Systolic Blood Pressure Response to Drug Therapy. *The Journal of Clinical Hypertension*, 4(1), 35–40. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2002.00487.x>
- Chopra, I. & Kamal, K. M. (2014). Factors Associated With Therapeutic Goal Attainment in Patients With Concomitant Hypertension and Dyslipidemia. *Hospital Practice*, 42(2), 77–88. <https://doi.org/10.3810/hp.2014.04.1106>
- Chou, L. P., Chang, H. F., Kao, C., Lin, W. & Huang, C. L. (2013). Smoking cessation in Taiwanese male smokers with coronary artery disease: Influencing factors and policy implications. *International Nursing Review*, 60(2), 244–250. <https://doi.org/10.1111/inr.12004>
- Cooney, M. T., Kotseva, K., Dudina, A., Backer, G. D., Wood, D. & Graham, I. (2013). Determinants of risk factor control in subjects with coronary heart disease: A report from the EUROASPIRE III investigators. *European Journal of Preventive Cardiology*, 20(4), 686–691. <https://doi.org/10.1177/2047487312445562>
- Dallongeville, J., De Bacquer, D., Heidrich, J., De Backer, G., Prugger, C., Kotseva, K., Montaye, M. & Amouyel, P. (2010). Gender differences in the implementation of cardiovascular prevention measures after an acute coronary event. *Heart*, 96(21), 1744–1749. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.196170>

- De Smedt, D., De Bacquer, D., De Sutter, J., Dallongeville, J., Gevaert, S., De Backer, G., Bruthans, J., Kotseva, K., Reiner, Ž., Tokgözoğlu, L. & Clays, E. (2016). The gender gap in risk factor control: Effects of age and education on the control of cardiovascular risk factors in male and female coronary patients. the EUROASPIRE IV study by the European Society of Cardiology. *International Journal of Cardiology*, 209, 284–290. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.015>
- Denolle, T., Dib, M., Brune, M., Nicolas, S., Richard, A., Auguste, V., Bourdet, S., Crozet, A., Marivain, A., Salin, S. & Revault d'Allonnes, F. (2017). Control of cardiovascular risk factors in coronary patients one year after cardiac rehabilitation. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 66(3), 135–139. <https://doi.org/10.1016/j.an-card.2017.04.005>
- Duggirala, M. K., Cuddihy, R. M., Cuddihy, M. T., Naessens, J. M., Cha, S. S., Mandrekar, J. N. & Leibson, C. L. (2005). Predictors of blood pressure control in patients with diabetes and hypertension seen in primary care clinics. *American Journal of Hypertension*, 18(6), 833–838. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.12.016>
- Elbarasi, E. A., Goodman, S. G., Yan, R. T., Tan, M. K., Hackam, D. G., Leiter, L. A., Langer, A. & Yan, A. T. (2013). Management of risk factors among ambulatory patients at high cardiovascular risk in Canada: A follow-up study. *Canadian Journal of Cardiology*, 29(12), 1586–1592. <https://doi.org/10.1016/J.CJCA.2013.06.013>
- Holm, M., Schiöler, L., Andersson, E., Forsberg, B., Gislason, T., Janson, C., Jogi, R., Schlünssen, V., Svanes, C. & Torén, K. (2017). Predictors of smoking cessation: A longitudinal study in a large cohort of smokers. *Respiratory Medicine*, 132, 164–169. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.013>
- Jankowski, P., Kawecka-Jaszcz, K., Bilo, G. & Pajak, A. (2005). Determinants of poor hypertension management in patients with ischaemic heart disease. *Blood Pressure*, 14(5), 284–292. <https://doi.org/10.1080/08037050500239962>
- Kähkönen, O., Saaranen, T., Kankkunen, P., Lamidi, M. L., Kyngäs, H. & Miettinen, H. (2018). Predictors of adherence to treatment by patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention. *Journal of Clinical Nursing*, 27(5–6), 989–1003. <https://doi.org/10.1111/jocn.14153>
- Kolandaivelu, K., Leiden, B. B., O'Gara, P. T. & Bhatt, D. L. (2014). Non-adherence to cardiovascular medications. *European Heart Journal*, 35(46), 3267–3276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu364>

- Kotseva, K., Wood, D. & De Bacquer, D. (2018). Determinants of participation and risk factor control according to attendance in cardiac rehabilitation programmes in coronary patients in Europe: EUROASPIRE IV survey. *European Journal of Preventive Cardiology*, 25(12), 1242–1251. <https://doi.org/10.1177/2047487318781359>
- Librero, J., Sanf elix-Gimeno, G. & Peir , S. (2016). Medication adherence patterns after hospitalization for coronary heart disease. A population-based study using electronic records and group-based trajectory models. *PLoS ONE*, 11(8), e0161381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161381>
- M ller-Nordhorn, J., V ller, H., Pfennig, A., Binting, S., Krobot, K. J. & Willich, S. N. (2008). Blood pressure control in the year following coronary events. *International Journal of Cardiology*, 130(2), 205–210. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.08.042>
- Nilsson, P. M., Cederholm, J., Gudbj rnsdottir, S. & Eliasson, B. (2005). Predictors of successful long-term blood pressure control in type 2 diabetic patients: Data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Journal of Hypertension*, 23(12), 2305–2311. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000188733.60345.78>
- Phrommintikul, A., Krittayaphong, R., Wongcharoen, W., Boonyaratavej, S., Wongvipaporn, C., Tiyanon, W., Dinchuthai, P., Kunjara-Na-Ayudhya, R., Tatsanavivat, P. & Sritara, P. (2016). Management and risk factor control of coronary artery disease in elderly versus nonelderly: A multicenter registry. *Journal of Geriatric Cardiology*, 13(12), 954–959. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2016.12.002>
- Prugger, C., Keil, U., Wellmann, J., De Bacquer, D., De Backer, G., Ambrosio, G. B., Reiner, Z., Gaita, D., Wood, D., Kotseva, K. & Heidrich, J. (2011). Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: Results from the EUROASPIRE III survey. *Journal of Hypertension*, 29(8), 1641–1648. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328348efa7>
- Prugger, C., Wellmann, J., Heidrich, J., De Bacquer, D., De Backer, G., P rier, M. C., Empana, J. P., Reiner,  ., Fras, Z., Jennings, C., Kotseva, K., Wood, D. & Keil, U. (2015). Readiness for smoking cessation in coronary heart disease patients across Europe: Results from the EUROASPIRE III survey. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(9), 1212–1219. <https://doi.org/10.1177/2047487314564728>
- Razmara, A., Ovbiagele, B., Markovic, D. & Towfighi, A. (2016). Patterns and Predictors of Blood Pressure Treatment, Control, and Outcomes among Stroke Survivors in the

- United States. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 25(4), 857–865. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.027>
- Snaterse, M., Deckers, J. W., Lenzen, M. J., Jorstad, H. T., De Bacquer, D., Peters, R. J. G., Jennings, C., Kotseva, K. & Scholte op Reimer, W. J. M. (2018). Smoking cessation in European patients with coronary heart disease. Results from the EUROASPIRE IV survey: A registry from the European Society of Cardiology. *International Journal of Cardiology*, 258, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.064>
- Spinler, S. A., Cziraky, M. J., Willey, V. J., Tang, F., Maddox, T. M., Thomas, T., Dueñas, G. G. & Virani, S. S. (2015). Frequency of attainment of low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol goals in cardiovascular clinical practice (from the National Cardiovascular Data Registry PINNACLE Registry). *American Journal of Cardiology*, 116(4), 547–553. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.05.011>
- Tchicaya, A., Lorentz, N. & Demarest, S. (2017). Income-related inequality in smoking cessation among adult patients with cardiovascular disease: A 5-year follow-up of an angiography intervention in Luxembourg. *BMC Cardiovascular Disorders*, 17(1), 107. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0541-2>
- Zeber, J. E., Manias, E., Williams, A. F., Hutchins, D., Udezi, W. A., Roberts, C. S. & Peterson, A. M. (2013). A systematic literature review of psychosocial and behavioral factors associated with initial medication adherence: A report of the ISPOR medication adherence & persistence special interest group. *Value in Health*, 16(5), 891–900. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.04.014>

## Literatur zu Zusammenhängen zwischen regionalen Faktoren und kardiovaskulärer Gesundheit

Tabelle A2, modifiziert nach Moerschel, K.S. et al., Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey, *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(10): 1465–1475, mit Genehmigung von Oxford University Press: Literatur zu Zusammenhängen zwischen regionalen Faktoren und kardiovaskulärer Gesundheit.

Variable	Berichtete Zusammenhänge
Bruttoinlandsprodukt/ Bruttonationalprodukt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inverser Zusammenhang zwischen Bruttoinlandsprodukt und selbsteingeschätzter körperlicher Gesundheit der erwachsenen Allgemeinbevölkerung nach Berücksichtigung der individuellen sozioökonomischen Position (Bobak, Murphy, Rose &amp; Marmot, 2007)</li> <li>• Zusammenhang zwischen niedrigerem Bruttonationalprodukt und weniger erfolgreicher Rauchentwöhnung in Population mit selbstberichteter KHK oder Schlaganfall (Teo et al., 2013)</li> </ul>
Regionales Einkommen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positiver Zusammenhang zwischen regionalem Einkommen und erfolgreicher Blutdruckkontrolle (Shahu et al., 2019)</li> <li>• Langfristig negativer Einfluss eines niedrigen sozioökonomischen Nachbarschaftsstatus (u.a. medianes Haushaltseinkommen) während der Jugend auf Blutdruck und BMI (Jimenez et al., 2019)</li> <li>• Inverser Zusammenhang zwischen regionaler Deprivation (inkl. Einkommen) und 5-Jahres-Überleben nach kardiovaskulärer Revaskularisierungsintervention (Maier, Fairburn &amp; Mielck, 2012; Matata et al., 2016)</li> </ul>
Bildungsstand	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langfristig negativer Einfluss eines niedrigen sozioökonomischen Nachbarschaftsstatus (u.a. Anteil an Bevölkerung mit Bildungsstand unter <i>high school level</i>) während der Jugend auf Blutdruck und BMI (Jimenez et al., 2019)</li> <li>• Inverser Zusammenhang zwischen Bildungsstand und kardiovaskulärer und KHK-Mortalität (Filate et al., 2003)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inverser Zusammenhang zwischen regionaler Deprivation (inkl. Bildungsstand) und 5-Jahres-Überleben nach kardiovaskulärer Revaskularisierungsintervention (Maier et al., 2012; Matata et al., 2016)</li> </ul>
Erwerbstätigenquote / Arbeitslosenquote	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Langfristig negativer Einfluss eines niedrigen sozioökonomischen Nachbarschaftsstatus (u.a. Arbeitslosigkeit) während der Jugend auf Blutdruck und BMI (Jimenez et al., 2019)</li> <li>• Zusammenhang zwischen höherer Arbeitslosigkeit und höherer kardiovaskulärer und KHK-Mortalität (Filate et al., 2003)</li> <li>• Zusammenhang zwischen Carstairs Index sozialer Deprivation (inkl. Arbeitslosenquote) mit kardiovaskulären Risikofaktoren sowie für Myokardinfarkt bei Patient:innen mit Zustand nach koronarer Bypass-Operation (Taylor, Ascione, Rees, Narayan &amp; Angelini, 2003)</li> <li>• Inverser Zusammenhang zwischen regionaler Deprivation (inkl. Erwerbstätigen- und Arbeitslosenquote) und 5-Jahres-Überleben nach kardiovaskulärer Revaskularisierungsintervention (Maier et al., 2012; Matata et al., 2016)</li> </ul>
Typologie der städtischen und ländlichen Räume	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Höhere Prävalenzen an kardiovaskulären Risikofaktoren und KHK in ländlichen Regionen (O'Connor &amp; Wellenius, 2012)</li> </ul>

---

BMI: Body Mass Index.

---

Bobak, M., Murphy, M., Rose, R. & Marmot, M. (2007). Societal characteristics and health in the former communist countries of Central and Eastern Europe and the former Soviet Union: A multilevel analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 61(11), 990–996. <https://doi.org/10.1136/jech.2006.052134>

Filate, W. A., Johansen, H. L., Kennedy, C. C. & Tu, J. V. (2003). Regional variations in cardiovascular mortality in Canada. *Canadian Journal of Cardiology*, 19(11), 1241–1248.

Jimenez, M. P., Wellenius, G. A., Subramanian, S. V., Buka, S., Eaton, C., Gilman, S. E. & Loucks, E. B. (2019). Longitudinal associations of neighborhood socioeconomic

- status with cardiovascular risk factors: A 46-year follow-up study. *Social Science & Medicine*, 241, 112574. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.112574>
- Maier, W., Fairburn, J. & Mielck, A. (2012). Regionale Deprivation und Mortalität in Bayern. Entwicklung eines „Index Multipler Deprivation“ auf Gemeindeebene. *Gesundheitswesen*, 74(7), 416–425. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1280846>
- Matata, B. M., Shaw, M., Grayson, A. D., McShane, J., Lucy, J., Fisher, M. & Jackson, M. (2016). The impact of social deprivation on coronary revascularisation treatment outcomes within the National Health Service in England and Wales. *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(3), 316–327. <https://doi.org/10.1177/2047487314567000>
- O'Connor, A. & Wellenius, G. (2012). Rural-urban disparities in the prevalence of diabetes and coronary heart disease. *Public Health*, 126(10), 813–820. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2012.05.029>
- Shahu, A., Herrin, J., Dhruva, S. S., Desai, N. R., Davis, B. R., Krumholz, H. M. & Spatz, E. S. (2019). Disparities in Socioeconomic Context and Association With Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes in ALLHAT. *Journal of the American Heart Association*, 8(15). <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012277>
- Taylor, F. C., Ascione, R., Rees, K., Narayan, P. & Angelini, G. D. (2003). Socioeconomic deprivation is a predictor of poor postoperative cardiovascular outcomes patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Heart*, 89(9), 1062–1066. <https://doi.org/10.1136/heart.89.9.1062>
- Teo, K., Lear, S., Islam, S., Mony, P., Dehghan, M., Li, W., Rosengren, A., Lopez-Jaramillo, P., Diaz, R., Oliveira, G., Miskan, M., Rangarajan, S., Iqbal, R., Ilow, R., Puone, T., Bahaonar, A., Gulec, S., Darwish, E. A., Lanas, F., Vijaykumar, K., Rahman, O., Chifamba, J., Hou, Y., Li, N. & Yusuf, S. (2013). Prevalence of a Healthy Lifestyle Among Individuals With Cardiovascular Disease in High-, Middle- and Low-Income Countries: The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study. *JAMA*, 309(15), 1613–1621. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2013.3519>

## Verwendete R-Packages

Tabelle A3, modifiziert nach Moerschel, K.S. et al., Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey, *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(10): 1465–1475, mit Genehmigung von Oxford University Press: Verwendete R-Packages.

R-Package	Referenz*
dplyr	Wickham H, François R, Henry L, Müller K, Vaughan D (2023) dplyr: A Grammar of Data Manipulation
haven	Wickham H, Miller E, Smith D (2022) haven: Import and Export “SPSS”, “Stata” and “SAS” Files
gtsummary	Sjoberg DD, Whiting K, Curry M, Lavery JA, Larmarange J (2021) Reproducible Summary Tables with the gtsummary Package. <i>R J</i> 13(1):570–580. <a href="https://doi.org/10.32614/RJ-2021-053">https://doi.org/10.32614/RJ-2021-053</a>
ggplot2	Wickham H (2016) ggplot2 Elegant Graphics for Data Analysis. <i>Use R! series</i> :211
patchwork	Pedersen TL (2022) patchwork: The Composer of Plots
mice	van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K (2011) mice: Multivariate imputation by chained equations in R. <i>J Stat Softw</i> 45(3):1–67. <a href="https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03">https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03</a>
mitml	Grund S, Robitzsch A, Luedtke O (2021) mitml: Tools for Multiple Imputation in Multilevel Modeling. Verfügbar unter: <a href="https://cran.r-project.org/package=mitml">https://cran.r-project.org/package=mitml</a>
stats	R Core Team (2020) R: A Language and Environment for Statistical Computing. Verfügbar unter: <a href="https://www.r-project.org/">https://www.r-project.org/</a>
lme4	Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S (2015) Fitting Linear Mixed-Effects Models Using {lme4}. <i>J Stat Softw</i> 67(1):1–48. <a href="https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01">https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01</a>
splines	R Core Team (2020) R: A Language and Environment for Statistical Computing. Verfügbar unter: <a href="https://www.r-project.org/">https://www.r-project.org/</a>
rms	Harrell Jr FE (2020) rms: Regression Modeling Strategies. Verfügbar unter: <a href="https://cran.r-project.org/package=rms">https://cran.r-project.org/package=rms</a>
predtools	Sadatsafavi M, Safari A (2021) predtools: Prediction Model Tools. Verfügbar unter: <a href="https://cran.r-project.org/package=predtools">https://cran.r-project.org/package=predtools</a>
pROC	Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, Müller M (2011) pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare

---

ROC curves. BMC Bioinformatics 12(1):77. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-77>

---

\*Diese Spalte wurde für die vorliegende Arbeit ergänzt.

---

## Regionale Wohnregioncharakteristika der Patient:innen

Tabelle A4, modifiziert nach Moerschel, K.S. et al., Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey, *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(10): 1465–1475, mit Genehmigung von Oxford University Press: Regionale Wohnregioncharakteristika der Patient:innen.

Variable	Patient:innen mit blutdrucksenker-der Medikation	Patient:innen mit Lipidsenkern	Patient:innen mit positivem Rauchstatus vor Hospitalisierung
	N = 2.452 (95,7 %)	N = 2.320 (90,6 %)	N = 769 (30,0 %)
Bruttoinlandsprodukt zu aktuellen Marktpreisen (Kaufkraftstandards pro Einwohner:in) für NUTS 3-Regionen			
Median	16.409	16.409	16.409
(IQA)	(12.413; 27.987)	(12.413; 28.622)	(13.549; 30.145)
Fehlende Werte	338	303	98
Bruttoinlandsprodukt zu aktuellen Marktpreisen (Kaufkraftstandard pro Einwohner:in) für NUTS 2-Regionen			
Median	24.900	24.900	22.500
(IQA)	(18.500; 36.100)	(18.500; 36.100)	(18.500; 34.100)
Fehlende Werte	192	167	59
Haushaltseinkommen (Kaufkraftstandards pro Einwohner:in) für NUTS 2-Regionen			
Median	15.200	15.200	13.900
(IQA)	(11.900; 21.500)	(11.900; 21.500)	(11,400; 20.700)
Fehlende Werte	213	187	67
Erwerbstätigenquote (15 – 64 Jahre) (%) für NUTS 2-Regionen			
Median (IQA)	66 (62; 73)	66 (62; 73)	66 (58; 72)
Fehlende Werte	0	0	0
Arbeitslosenquote (15 –74 Jahre) (%) für NUTS 2-Regionen			
Median (IQA)	7,0 (4,9; 9,0)	6,5 (4,9; 9,0)	6,5 (4,9; 10,4)
Fehlende Werte	0	0	0
Bevölkerung mit hohem Bildungsstand (ISCED 5-8) (25 – 64 Jahre) (%) für NUTS 2-Regionen			
Median (IQA)	32 (22; 39)	32 (22; 39)	29 (19; 38)
Fehlende Werte	0	0	0

Variable	Patient:innen mit blutdrucksenkender Medikation	Patient:innen mit Lipidsenkern	Patient:innen mit positivem Rauchstatus vor Hospitalisierung
Beschäftigung in wissens- und technologieintensiven Sektoren (% der erwerbstätigen Bevölkerung) für NUTS 2-Regionen			
Median (IQA)	3,90 (3,40; 5,40)	3,90 (3,40; 5,40)	4,30 (3,40; 5,40)
Fehlende Werte	14	14	0
Anzahl praktizierender Ärzt:innen (pro 100.000 Einwohner:innen) für NUTS 2-Regionen			
Median (IQA)	334 (259; 427)	334 (259; 431)	355 (301; 431)
Fehlende Werte	773	731	230
Anzahl an Krankenhausbetten (pro 100.00 Einwohner:innen) für NUTS 2-Regionen			
Median (IQA)	574 (453; 667)	574 (402; 667)	574 (484; 699)
Fehlende Werte	407	378	90
Typologie der städtischen und ländlichen Räume für NUTS 3-Regionen			
Überwiegend ländlich	332 (15,2 %)	318 (15,4 %)	118 (17,5 %)
Intermediär	585 (26,7 %)	558 (26,9 %)	178 (26,4 %)
Überwiegend städtisch	1.271 (58,1 %)	1.195 (57,7 %)	378 (56,1 %)
Fehlende Werte	264	249	95

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Selda Mörschel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Abschätzung des Erfolgs der Risikofaktoreneinstellung bei Patient:innen mit koronarer Herzerkrankung aus 16 europäischen Regionen anhand individueller und regionaler Daten / Estimating the success of risk factor control in coronary heart disease patients from 16 regions across Europe using individual and regional data“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Katharina Selda Mörschel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Moerschel KS, de Bacquer D, de Backer G, Wood D, Kotseva K, Wellmann J, Prugger C (2022) Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey. *European Journal of Preventive Cardiology* 29(10):1465–1475.

Beitrag im Einzelnen: Fr. Mörschel hat auf Grundlage des Projektkonzeptes und unter Anleitung des Betreuers den Analyseplan erstellt, die EUROASPIRE V-Daten für die Datenauswertung aufbereitet, die EUROASPIRE V-Daten mit den Eurostat-Daten verknüpft, die statistische Analyse durchgeführt und Entwürfe für alle Tabellen und Grafiken der Publikation erstellt. Fr. Mörschel hat den ersten Entwurf des Manuskripts erstellt und Kommentare und Änderungsvorschläge der Koautor:innen eingearbeitet. Frau Mörschel hat die endgültige Version des Manuskripts als Erstautorin eingereicht und die Arbeit entsprechend des Feedbacks der Reviewer und in Rücksprache mit den Koautor:innen angepasst. Sie hat die revidierte Fassung des Manuskripts eingereicht und den Publikationsprozess bis zur Veröffentlichung begleitet.

Eine Beschreibung der Kontribution aller Autor:innen findet sich in der Publikation unter „Authors’ contributions“.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Druckexemplar der Publikation

Moerschel, K. S., De Bacquer, D., De Backer, G., Wood, D., Kotseva, K., Wellmann, J. & Prugger, C. (2022). Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(10), 1465–1475. <https://doi.org/10.1093/eur-jpc/zwac079>





















## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Komplette Publikationsliste

- Arnold, L., Mörschel, K., Suffel, A. & Philipsborn, P. von. (2020). Präventionspolitik – Nicht nur ein Themenfeld für das Gesundheitsressort. *Public Health Forum*, 28(3), 202–204. <https://doi.org/10.1515/pubhef-2020-0030> (Impact factor n.a.)
- Moerschel, Katharina Selda, De Bacquer, D., De Backer, G., Wood, D., Kotseva, K., Wellmann, J. & Prugger, C. (2022). Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(10), 1465–1475. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac079> (Impact factor 2022 8,3)
- Moerschel, Katharina S, von Philipsborn, P., Hawkins, B. & McGill, E. (2022). Concepts of responsibility in the German media debate on sugar taxation: a qualitative framing analysis. *European Journal of Public Health*, 32(2), 267–272. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckab200> (Impact factor 2022 4,4)
- Moerschel, K. S., Philipsborn, P. von, Hawkins, B. & McGill, E. (2023). Evidence-related framing in the German debate on sugar taxation: a qualitative framing analysis and international comparison. *Evidence & Policy*, 19(1), 42–57. <https://doi.org/10.1332/174426421X16448353303856> (Impact factor 2022 2,1)
- Sadjadi, M., Mörschel, K. S. & Petticrew, M. (2021). Social distancing measures: Barriers to their implementation and how they can be overcome- A systematic review. *European Journal of Public Health*, 31(6), 1249–1258. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckab103> (Impact factor 2021 4,4)
- Sell, K., Kuhn, E., Arnold, L., Boehm, C., Gepp, S., Havemann, M., Herrmann, L., Hommes, F., Jung, L., Mathé, P., Mörschel, K., Stratil, J. & Fischer, F. (2021). COVID-19 zwischen Disruption und Transformation der öffentlichen Gesundheit: Erste Lehren

aus Perspektive des Nachwuchses. *Das Gesundheitswesen*, 83(11), 894–899.

<https://doi.org/10.1055/a-1630-7155> (Impact factor 2021 1,2)

Shao, R., Feil, C., K Wild, C., Morschel, K., Bonyani, A., Smith, R., Kailas, T., Leventhal, O., Alsoud, Y., Hatefi, A., Varghese, C., Zhang, Y., Rosseau, N., Waqanivalu, T., Xu, H., Mikkelsen, B. & Allen, L. (2021). Assessing the characteristics of 110 low- and middle-income countries' noncommunicable disease national action plans. *International Journal of Noncommunicable Diseases*, 6(2), 56.

[https://doi.org/10.4103/jncd.jncd\\_35\\_21](https://doi.org/10.4103/jncd.jncd_35_21) (Impact factor 2021 n.a.; Impact factor 2022 0,4)

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Betreuer Christof Prugger meine tiefste Dankbarkeit für seine außerordentliche und kontinuierliche Unterstützung und Präsenz ausdrücken. Hr. Prugger unterstützte mich bereits bei meiner Hausarbeit und über den gesamten Verlauf der Promotion hinweg, vom Schreiben des Analyseplans bis hin zu den letzten Zügen des Manteltextes. Er führte mich in das Projekt ein und unterstützte mich durch Literaturvorschläge und Diskussionen dabei, den Ablauf der Analyse auszuarbeiten. Er stand stets zur Verfügung, um Fragen und Unklarheiten zu besprechen und nahm meine Bedenken immer ernst. Hr. Prugger begleitete mich in allen Schritten der Analyse und in der anschließenden Veröffentlichung der Arbeit. Er unterstützte mich bei der Auswahl des Kongresses, auf dem wir ein E-Poster vorstellten, und des Journals für die Publikation. Bei der Erstellung des Posters, der Publikation sowie des Manteltextes gab er stets detailliertes und konstruktives Feedback und machte wertvolle Änderungsvorschläge. Ohne seinen unaufhörlichen Beistand wäre diese Arbeit nicht zu dem geworden, was sie heute ist.

Des Weiteren möchte ich herzlich Jürgen Wellmann für seine Unterstützung der Analyse danken. Hr. Wellmann stand als Ansprechpartner bei methodischen Fragen zur Verfügung und nahm sich stets Zeit, die Thematik eingehend zu durchdenken und zu diskutieren. Hr. Wellmann sowie meinen weiteren Koautor:innen Hr. de Bacquer, Hr. de Backer, Hr. Wood und Fr. Kotseva möchte ich zudem für ihre Unterstützung bei der Verfassung und Einreichung der Publikation danken.

Ein weiterer Dank gebührt dem statistischen Team des Instituts für Public Health Berlin, das mich im Besonderen zu Beginn der Arbeit in methodischen Angelegenheiten beraten hat, dem EUROASPIRE V-Steering Committee für die Unterstützung und Genehmigung unseres Studienkonzeptes sowie dem ESC-EORP für die Bereitstellung der EUROASPIRE V-Daten. Für die finanzielle Unterstützung meines Promotionsvorhabens möchte ich der Deutschen Herzstiftung sowie der Studienstiftung des Deutschen Volkes danken.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden zutiefst für ihren fortwährenden Rückhalt und emotionale Unterstützung danken.