

Aus der Klinik für Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Geschlechterunterschiede in kardiovaskulärem Risiko
und leitliniengerechter Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren
bei Probanden der Berliner Altersstudie II

Sex differences in cardiovascular risk and control of cardiovascular
risk factors in participants of the Berliner Altersstudie II

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nora Julia Berger

aus Erlangen

Datum der Promotion: 13.12.2019

Inhalt

1	Tabellenverzeichnis	4
2	Abbildungsverzeichnis	5
3	Abkürzungsverzeichnis	6
4	Abstract	7
4.1	Abstract auf Deutsch	7
4.2	Abstract in English	8
5	Einleitung	10
5.1	Kardiovaskuläre Erkrankungen	10
5.2	Prognoseinstrumente für kardiovaskuläres Risiko	12
5.2.1	Score Deutschland	14
5.2.2	PROCAM	15
5.2.3	Framingham-Score	16
5.2.4	arriba-Beratungsinstrument	17
5.3	Kardiovaskuläre Prävention	18
5.4	Die Berliner Altersstudie II (BASE-II)	21
5.5	Ziele dieser Arbeit	22
6	Methodik	24
6.1	Berliner Altersstudie II	24
6.2	Kardiovaskuläres Risiko der Kohorte	25
6.2.1	Ermittlung der Risikoscores	25
6.2.2	Definition der Hochrisikogruppe und Risikokontrolle	29
6.3	Statistische Methoden	30
7	Ergebnisse	32
7.1	Charakterisierung der gesamten Untersuchungsgruppe	32
7.1.1	Fallzahlen	32
7.1.2	Alter und Geschlecht	32

7.1.3	Anamnese für kardiovaskuläre Erkrankung _____	32
7.2	Charakterisierung der Teilnehmer ohne kardiovaskuläre Erkrankung _____	34
7.2.1	Einschlüsse für Berechnung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos _____	34
7.2.2	Alter und Geschlecht _____	35
7.2.3	Systolischer Blutdruck _____	35
7.2.4	Lipide _____	37
7.2.5	Diabetes _____	40
7.2.6	Raucherstatus _____	41
7.3	Ermittlung der Risikoscores _____	41
7.3.1	10-Jahres Risikoniveau für einen Myokardinfarkt nach PROCAM _____	41
7.3.2	10-Jahres Risiko für koronare Herzerkrankung nach Framingham 1998 _____	44
7.3.3	Vergleich von PROCAM und Framingham 1998 _____	46
7.3.4	Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis nach Framingham 2008 _____	46
7.3.5	Risiko für den Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis nach SCORE _____	48
7.4	Betrachtung der Hochrisikogruppe _____	51
7.4.1	Einschlüsse _____	51
7.4.2	Bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, Hoch- und Niedrigrisikogruppe _____	53
7.4.3	Ergebnisse der Blutdruckmessungen _____	54
7.4.4	Ergebnisse der Lipidbestimmungen _____	55
7.4.5	Erreichen des Blutzuckerziels _____	58
7.4.6	Raucher innerhalb der Hochrisikogruppe _____	59
8	Diskussion _____	60
8.1	Kardiovaskuläre Erkrankung unter Teilnehmern der Berliner Altersstudie II _____	60
8.2	Modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktoren im Geschlechtervergleich _____	61
8.2.1	Systolischer Blutdruck _____	61
8.2.2	Lipide _____	62
8.2.3	Diabetes _____	63

8.2.4	Raucherstatus im Vergleich zur Bevölkerung in Deutschland	63
8.2.5	Zusammenfassung des kardiovaskulären Risikos der Kohorte	64
8.3	Höhe des kardiovaskulären Risikos	65
8.3.1	PROCAM	65
8.3.2	Framingham 1998	65
8.3.3	Vergleich von PROCAM und Framingham 1998	66
8.3.4	Framingham 2008	66
8.3.5	SCORE Deutschland	67
8.3.6	Unterschiede in Abhängigkeit vom verwendeten Risikoscore	68
8.4	Beschreibung der Hochrisikogruppe für ein kardiovaskuläres Ereignis	70
8.5	Risikokontrolle	71
8.5.1	Blutdruckziel	72
8.5.2	Gesamtcholesterin	73
8.5.3	LDL-Cholesterin-Ziel	74
8.5.4	Blutzuckerziel	76
8.5.5	Raucherstatus	76
8.6	Risikokontrolle: Ergebnisüberblick und Möglichkeiten	77
8.7	Limitationen	79
8.8	Ausblick	79
9	Literaturverzeichnis	81
10	Eidesstattliche Versicherung	93
11	Lebenslauf	94
12	Danksagung	97
13	Bescheinigung Statistik	98

1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der ausgewählten Risikoscores _____	27
Tabelle 2: Kennwerte der Altersgruppen der Studienteilnehmer in Jahren _____	32
Tabelle 3: Geschlechtervergleich der Studienteilnehmer _____	35
Tabelle 4: Systolischer Blutdruck im Geschlechtervergleich _____	36
Tabelle 5: Gesamtcholesterin im Geschlechtervergleich _____	37
Tabelle 6: LDL-Cholesterin im Geschlechtervergleich _____	38
Tabelle 7: HDL-Cholesterin im Geschlechtervergleich _____	39
Tabelle 8: Diabetes im Geschlechtervergleich _____	40
Tabelle 9: Raucherstatus im Geschlechtervergleich _____	41
Tabelle 10: Systolischer Blutdruck der Hochrisikogruppe im Geschlechtervergleich _____	54
Tabelle 11: Erreichen des Blutdruckziels 60-64 Jahre _____	55
Tabelle 12: Erreichen des Blutdruckziels 65-69 Jahre _____	55
Tabelle 13: Gesamtcholesterin-Spiegel der Hochrisikogruppe im Geschlechtervergleich _____	56
Tabelle 14: LDL-Cholesterin-Spiegel der Hochrisikogruppe im Geschlechtervergleich _____	56
Tabelle 15: Erreichen des LDL-Cholesterin-Ziels 60-64 Jahre _____	57
Tabelle 16: Erreichen des LDL-Cholesterin-Ziels 65-69 Jahre _____	57
Tabelle 17: Erreichen des HbA1c im Zielbereich 60-64 Jahre _____	58
Tabelle 18: Erreichen des HbA1c im Zielbereich 65-69 Jahre _____	59
Tabelle 19: Raucherstatus der Hochrisikogruppe im Geschlechtervergleich _____	59

2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigste Todesursachen in Deutschland 2016 _____	20
Abbildung 2: Ausschlüsse und Fallzahlen für die Ermittlung des 10-Jahres Ereignisrisikos. __	34
Abbildung 3: Fallzahlen für die Ermittlung des 10-Jahres Ereignisrisikos nach PROCAM ____	42
Abbildung 4: 10-Jahres Risiko für Myokardinfarkt nach PROCAM für Männer _____	43
Abbildung 5: 10-Jahres Risiko für Myokardinfarkt nach PROCAM für Frauen _____	43
Abbildung 6: Fallzahlen für die Ermittlung des 10-Jahres Risikos für koronare Herzerkrankung nach Framingham 1998. _____	44
Abbildung 7: 10-Jahres Risiko für KHK nach Framingham 1998 für Männer _____	45
Abbildung 8: 10-Jahres Risikos für KHK nach Framingham 1998 für Frauen _____	45
Abbildung 9: Fallzahlen für die Ermittlung des kardiovaskulären 10-Jahres Risikos nach Framingham 2008 _____	47
Abbildung 10: 10-Jahres Risiko für CVD nach Framingham 2008 für Männer _____	47
Abbildung 11: 10-Jahres Risiko für CVD nach Framingham 2008 für Frauen _____	48
Abbildung 12: Fallzahlen für die Ermittlung des 10-Jahres Risikos für tödliches kardiovaskuläres Ereignis nach SCORE _____	49
Abbildung 13: 10-Jahres Risiko für tödliches kardiovaskuläres Ereignis SCORE für Männer __	50
Abbildung 14: 10-Jahres Risiko für tödliches kardiovaskuläres Ereignis SCORE für Frauen __	50
Abbildung 15: Schnittmengen der drei Risikoscores bei 60-64-Jährigen _____	51
Abbildung 16: Schnittmengen der drei Risikoscores bei 65-69-Jährigen _____	52
Abbildung 17: Darstellung von CVD, hohem und niedrigem Risiko bei 60-64 Jährigen _____	53
Abbildung 18: Darstellung von CVD, hohem und niedrigem Risiko bei 65-69 Jährigen _____	53

3 Abkürzungsverzeichnis

AHA: American Heart Association

arriba: Aufgaben gemeinsam definieren, Risiko subjektiv, Risiko objektiv, Information über Präventionsmöglichkeiten, Bewertung Präventionsmöglichkeiten, Absprache über weiteres Vorgehen

BASE-II: Berliner Altersstudie II von 2009-2015

BGS 98: Bundesgesundheitssurvey 1998

CVD: cardiovascular disease, kardiovaskuläre Erkrankung

DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

ESH: European Society of Hypertension

ESC: European Society of Cardiology

Framingham 1998: 10-Jahres-Risiko für koronares Ereignis nach Wilson et al. 1998

Framingham 2008: 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläres Ereignis nach D'Agostino et al. 2008

GendAge: Folgeuntersuchung der Kohorte der Berliner Altersstudie II ab 2018

HDL-Cholesterin: High Density Lipoprotein

JNC7: Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure

LDL-Cholesterin: Low Density Lipoprotein

MONICA: Multinational monitoring trends and determinants in cardiovascular disease

NVL: Nationale Versorgungs-Leitlinie

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

PROCAM: PROspective Cardiovascular Münster 10-Jahres Risiko für Myokardinfarkt nach Assmann et al. 2007

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation Deutschland, 10-Jahres Risiko für Tod durch kardiovaskuläres Ereignis nach Rucker et al. 2016

SHIP: Study of Health in Pomerania

4 Abstract

4.1 Abstract auf Deutsch

Hintergrund: Der Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis ist die häufigste Todesursache in Deutschland. Um die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen zu reduzieren, werden mittels Risikorechnern Personen mit hohem kardiovaskulärem 10-Jahres Risiko identifiziert und im Rahmen der Primärprävention leitliniengerecht behandelt.

Geschlechterunterschiede in der Sekundärprävention wurden bei Patienten mit koronarer Herzkrankung beschrieben.

Ziele: Die vorliegende Arbeit untersucht mögliche Geschlechterunterschiede bezüglich des Auftretens kardiovaskulärer Erkrankungen, medikamentös beeinflussbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren und leitliniengerechter Kontrolle dieser Risikofaktoren entsprechend der European Guidelines on CVD Prevention im Rahmen der Primärprävention.

Methodik: Als Studienpopulation dienen 2071 Probanden der Berliner Altersstudie II (BASE-II). Mittels der kardiovaskulären Risikoprognosescores PROCAM, Framingham 1998, Framingham 2008, und SCORE Deutschland Probanden mit hohem kardiovaskulärem Risiko identifiziert. Innerhalb dieser Hochrisikogruppe wird untersucht, ob Geschlechterunterschiede in leitliniengerechter Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bestehen.

Ergebnisse: Signifikante Geschlechterunterschiede zu Ungunsten der Männer finden sich bezüglich der positiven Anamnese für ein kardiovaskuläres ($p=0,009$) und ein kardiales Ereignis ($p=0,005$). Dies trifft nicht bezüglich der positiven Anamnese für einen Apoplex ($p=0,379$) zu, hier ist kein signifikanter Geschlechterunterschied nachzuweisen.

Die Kohorte der Berliner Altersstudie II zeigt eine etwas bessere kardiovaskuläre Gesundheit als Vergleichskohorten mit etwas niedrigerer Prävalenz bezüglich der Risikofaktoren Rauchen und Diabetes mellitus Typ 2, etwas günstigeren HDL-Cholesterin-Werte bezogen auf Alter und Geschlecht, aber höheren systolischen Blutdruckmittelwerten.

56,9% der Probanden in der Altersgruppe von 60-69 Jahren ohne kardiovaskuläre Erkrankung sind einer Hochrisikogruppe für ein kardiovaskuläres Ereignis zuzuordnen, dies sind signifikant häufiger Männer ($p < 0,001$).

In der Hochrisikogruppe ist kein Geschlechterunterschied bezüglich leitliniengerechter Kontrolle von Diabetes mellitus Typ 2, LDL-Cholesterin und Tabakkonsum sowie arterieller Hypertonie in der Altersgruppe von 60-64 Jahren nachweisbar.

In der untersuchten Stichprobe besteht lediglich bezüglich des Blutdrucks in der Altersgruppe von 65-69 Jahren ein Geschlechterunterschied in der leitliniengerechten Kontrolle.

Die vorliegenden Daten zeigen eine medikamentöse Unterversorgung mit blutdruck- und lipidsenkenden Medikamenten sowie Antidiabetika von Probanden beider Geschlechter mit hohem kardiovaskulärem 10-Jahres Risiko. Sie unterstreichen die Notwendigkeit, die Leitlinien in der ambulanten Patientenversorgung umzusetzen, um dem Ziel der Verminderung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität näher zu kommen.

4.2 Abstract in English

Background: Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in Germany. To reduce the incidence of CVD, different risk estimation instruments have been established to identify patients at high risk and subsequently control their risk factors according to guidelines.

CVD mortality is higher in women than in men. At the same time, studies have identified sex differences in secondary prevention among patients diagnosed with coronary heart disease.

Aims of this study: This study assesses sex differences in CVD occurrence and cardiovascular risk factor levels as well as the adherence to the European Guidelines on CVD Prevention in risk factor management for primary prevention of cardiovascular disease.

Methods: 2071 participants of the Berliner Altersstudie II (BASE-II) are assessed for a history of CVD. Among the participants free of CVD, cardiovascular risk levels and 10-year CVD risk according to PROCAM, Framingham 1998, Framingham 2008 und SCORE are calculated and possible sex differences described. 60-69 year old participants with high risk of CVD are identified and examined for sex differences in adherence to prevention guidelines.

Results: In our sample, positive history of CVD ($p=0,009$) and heart disease ($p=0,005$) is significantly more common in men. Regarding the history of stroke, sex differences proved not to be significant ($p=0,379$).

Participants of the Berliner Altersstudie II exhibit lower prevalence of smoking and diabetes and favorably, higher HDL-Cholesterol, but slightly higher systolic blood pressure than comparable cohorts.

56,9% of participants from 60 to 69 years are part of a group at high risk for CVD. Of those, significantly more were men ($p < 0,001$).

Among those at high risk für cardiovascular disease, the adherence to treatment targets conveyed no sex difference regarding the risk factors diabetes, serum lipid levels and smoking as well as hypertension in the age group of 60-64.

In our sample, only men in the age group of 65-69 years were significantly more likely to have uncontrolled hypertension compared to women.

Our data shows a clear lack of pharmacological risk factor control among participants of Berliner Altersstudie II who are at high risk for cardiovascular disease. For both men and women, existing guideline established goals are not met. This emphasizes the necessity of guideline implementation in outpatient care in order to reduce cardiovascular morbidity and mortality.

5 Einleitung

5.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind seit Jahren die häufigste Todesursache in Deutschland. 37,2% aller Todesfälle waren 2016 entsprechen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes auf eine kardiovaskuläre Erkrankung zurückzuführen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes).

Zu den kardiovaskulären Erkrankungen zählen die koronare Herzerkrankung (KHK), aber auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und die zerebrovaskulären Erkrankungen einschließlich transitorisch-ischämischer Attacken (TIA).

Im Jahr 2016 lagen auf Platz eins und zwei der Mortalitätsstatistik die chronisch ischämische Herzkrankheit und der akute Myokardinfarkt. Unter den zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland befindet sich darüber hinaus mit der Herzinsuffizienz auf Platz vier eine häufige Folgeerkrankung eines Myokardinfarkts.

Die Mortalität durch einen Apoplex konnte in den letzten Jahren deutlich gesenkt werden, sie lag mit dem 16. Platz zum zweiten Mal in Folge niedriger als auf Platz zehn aller Todesursachen, noch 2009 war der Apoplex die fünfthäufigste Todesursache in Deutschland gewesen (Gesundheitsberichterstattung des Bundes).

Die Lebenserwartung in Deutschland hat sich von 1990 bis 2010 im Mittel um 4,8 Jahre auf 80,2 Jahre erhöht (Plass et al. 2014). Aber trotz steigender Lebenserwartung sind die individuell-menschlichen und gesellschaftlich-monetären Kosten der Herz-Kreislauf-Erkrankungen hoch:

- Krankheiten des Kreislaufsystems waren für 382.000 verlorene Erwerbstätigkeitsjahre 2008 in Deutschland verantwortlich (Gesundheitsberichterstattung des Bundes).
- Die Kosten für kardiovaskuläre Erkrankungen in Deutschland beziffert das Statistische Bundesamt mit 338.207 Millionen Euro pro Jahr (Statistisches Bundesamt).
- Daten zur Krankheitslast zeigen, dass ischämische Herzerkrankungen mit 2,5 Millionen die bedeutendste Ursache für verlorene Lebensjahre in Deutschland sind (Plass et al. 2014). Hier werden sowohl die verlorene Lebenszeit als auch gesundheitliche Einschränkungen aufgrund einer Erkrankung in Disability-Adjusted Life Years (DALYs) berücksichtigt.

In Deutschland existieren keine bundesweiten Register für kardiovaskuläre Erkrankungen, allerdings können die in Kohortenstudien erhobenen Daten zur Abschätzung der Morbidität herangezogen werden. Die Lebenszeitprävalenz für einen Myokardinfarkt beträgt bei unter 80-Jährigen 4,9%, die eines Apoplex 2,9% (Busch et al. 2013; Gößwald et al. 2013).

Regionale Unterschiede in der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen wurden über Länder- und Gesundheitssystemgrenzen hinaus beschrieben, aber auch innerhalb Deutschlands ist die Inzidenz nicht überall gleich hoch, der Stadtstaat Berlin liegt bei kardiovaskulären Erkrankungen mit Platz 12 von 16 Bundesländern im unteren Bereich (Dornquast et al. 2016).

Aber auch im Hinblick auf das Geschlecht bestehen bei kardiovaskulären Erkrankungen deutliche Unterschiede in der Prävalenz. Frauen und Männer unterscheiden sich im Erkrankungsalter, der Art der Erkrankung und ihrem Verlauf:

- Frauen erkranken in höherem Lebensalter an kardialen Erkrankungen als Männer (Regitz-Zagrosek und Espinola-Klein 2006)
- Frauen versterben häufiger als Männer an einer kardialen Erkrankung wie Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen, die typischerweise in Folge einer koronaren Herzerkrankung auftreten. Männer sterben dagegen häufiger an einem Myokardinfarkt (Deutsche Herzstiftung 2016).
- Bei Frauen ist die Todesursache einer cerebrovaskulären Erkrankung häufiger als bei Männern, aber beide versterben ähnlich häufig an einer koronaren Herzerkrankung. So kommt es insgesamt proportional häufiger bei Frauen zum Tod durch eine kardiovaskuläre Erkrankung, 49% aller Todesfälle bei Frauen und 40% bei Männern sind in Europa auf ein kardiovaskuläres Ereignis zurückzuführen (Townsend et al. 2015). Insgesamt spielen die Herz-Kreislauf-Erkrankungen für die Todesursachen der Frauen auch in Deutschland mit 483 Todesfällen/100.000 eine bedeutendere Rolle als bei Männern (394/100.000) (Plass et al. 2014).

Aufgrund der hohen gesellschaftlichen und individuellen Kosten der Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ihrer hohen Inzidenz steht neben der Behandlung insbesondere auch die Prävention im Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Um Einflussfaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und evidenzbasierte Ansatzpunkte zur Prävention und Therapie erkennen zu können, müssen viele Daten gesammelt und ausgewertet werden. Hier können bevölkerungsbasierte Kohortenstudien einen wichtigen Beitrag leisten (Herrmann et al. 2018). Besonders bedeutend ist hier die Beobachtung gesundheitlicher Veränderungen der Probanden und stattgehabte Interventionen über einen längeren Zeitverlauf.

Viele verschiedene Risikofaktoren, die zur Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung beitragen, wurden bisher erforscht (Hippisley-Cox et al. 2017; Jellinger et al. 2017). Laufend werden weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung und auch

deren Interaktionen und gegenseitige Verstärkung beschrieben. Die folgende Aufzählung kardiovaskulärer Risikofaktoren ist lang und nicht vollständig:

- *Hauptrisikofaktoren:*

Alter, Gesamtcholesterin im Serum, LDL-Cholesterin, niedriges HDL-Cholesterin, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz ab Stadium 3a, Rauchen, positive Familienanamnese für artherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung bei Verwandten ersten Grades

- *zusätzliche Risikofaktoren:*

Adipositas, abdominale Fettverteilungsstörung, positive Anamnese für familiäre Hyperlipidämie, Lipoprotein (a)-Erhöhung, Hypertriglyceridämie, polyzystisches Ovarialsyndrom, Migräne, Einnahme von atypischen Antipsychotika, Kortikosteroidtherapie, systemischer Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis, erhöhte Blutdruckvariabilität, Ethnizität, soziale Deprivation

Es bestehen jedoch interindividuelle und auch Geschlechterunterschiede in der Auswirkung der einzelnen Faktoren auf das Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln. Diabetes und Übergewicht führen bei Frauen signifikant häufiger zu kardiovaskulärer Erkrankung als bei Männern. Soziale Risikofaktoren, die beide Geschlechter unterschiedlich betreffen, sind schwer in die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos einzubeziehen. Sie gehen bisher in keines der in Deutschland etablierten Risikoprognoseinstrumente mit ein (Tschafary und Oertelt-Prigione 2014).

5.2 Prognoseinstrumente für kardiovaskuläres Risiko

Um Personen mit hohem Risiko für einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zu identifizieren, muss das Vorliegen und die Kombination verschiedener Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen berücksichtigt werden. Durch Betrachtung der im Einzelfall vorhandenen Risikofaktoren und deren unterschiedlicher Gewichtung kann das globale kardiovaskuläre Risiko einer Person bestimmt werden (Anderson et al. 1991b).

Im klinischen Alltag sind Prognoseinstrumente bereits integriert: internationale (Piepoli et al. 2016) und deutsche (Ludt et al. 2017) Leitlinien zur kardiovaskulären Prävention empfehlen den Einsatz von Scores, Risikorechnern oder -tabellen.

In den letzten 30 Jahren wurden viele kardiovaskuläre Risikoprognoseinstrumente, welche unterschiedliche Prädiktoren mathematisch kombinieren, entwickelt. Ein Vergleich dieser

Instrumente gestaltet sich aufgrund unterschiedlicher zugrundeliegender Datenbasis, einbezogener Risikofaktoren, prognostizierter Endpunkte sowie erfolgter Validierung jedoch schwierig (Damen et al. 2016):

- Die als Grundlage gewählten Studienpopulationen unterscheiden sich in Herkunft und Geschlecht.
- Die berücksichtigten Risikofaktoren überschneiden sich nur teilweise: die wichtigsten drei modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Nikotinkonsum, sowie die nicht modifizierbaren Faktoren Alter und Geschlecht sind in alle gängigen Prognoseinstrumente einbezogen. Eine Vielzahl weiterer bekannter Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wird jedoch nicht in allen Rechnern berücksichtigt.
- Prognostizierte Endpunkte nach 10 Jahren sind mit Eintritt einer kardiovaskulären Erkrankung oder Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis wie Myokardinfarkt und/ oder Apoplex nicht einheitlich gewählt.
- Eine Kalibrierung der Scores auf unterschiedliche Populationen (Keil et al. 2005) ist üblich, seit beschrieben wurde, dass der Framingham-Score das kardiovaskuläre Risiko in der europäischen Bevölkerung überschätzt (Brindle et al. 2003; Hense et al. 2003).
- Die externe Validierung der Risikoprognoseinstrumente, d.h. Überprüfung des Ausmaßes in dem das vorhergesagte Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von Probanden auch dem beobachteten Risiko entspricht, ist nur teilweise erfolgt.

Für die Anwendung eines Risikoprognoseinstruments in Deutschland ist zu bedenken, dass mit dem PROCAM-Score nur ein Rechner vollständig auf in Deutschland erhobenen Daten beruht (Assmann et al. 2002). Alle übrigen gängigen Prognoseinstrumente wie SCORE Deutschland (Keil et al. 2005; Rucker et al. 2016) und die WHO/ ISH-Chart (EUR A) wurden nur zum Teil mit deutschen Daten entwickelt.

Weitere häufig genutzte Rechner zur Risikoabschätzung, wie der Framingham-Score (Anderson et al. 1991a), QRISK3 (Hippisley-Cox et al. 2017), Globorisk (Hajifathalian et al. 2015) und Pooled Cohort Equations (Goff et al. 2014) wurden ohne deutsche Daten entwickelt.

Um eine gute Validität eines Prognoseinstruments zu erhalten, sollten die zugrunde liegenden Daten an einer Gruppe erhoben werden, die sich z.B. in Ethnizität, gesundheitlicher Versorgung oder kardiovaskulärem Basisrisiko nicht von jener unterscheidet, für die das Prognoseinstrument angewendet werden soll.

Als besonders gut für eine Population angepasster kardiovaskulärer Risikoscore soll hier der britische Q-Risk-Rechner (Hippisley-Cox et al. 2017) genannt werden. Dieser wurde anhand der Gesundheitsdaten von knapp 8 Millionen Briten erstellt und auch bisher schon mehrmals um neue Daten und zusätzliche Risikofaktoren erweitert und validiert. Sogar soziale Prädiktoren wie Deprivation, aber auch Ethnizität und das Vorliegen rheumatischer oder psychiatrischer Erkrankungen werden hier in die Risikokalkulation einbezogen.

Soll ein Risikoscore von einer Population auf eine andere übertragen werden, so sind aufwändige neue Validierungsstudien mit möglichst vielen Probanden nötig. Außerdem wird häufig eine Kalibrierung auf das grundsätzliche kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko der Zielpopulation und deren Risikofaktorniveaus durchgeführt (Rücker et al. 2016).

Im Folgenden soll auf die für die deutsche Population besonders relevanten Risikoprognoseinstrumente detaillierter eingegangen werden.

5.2.1 Score Deutschland

SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) wird in den European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Piepoli et al. 2016) als Risikoprognoseinstrument empfohlen. Prognostiziert wird das Risiko des Todes durch ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 10 Jahren.

Die Notwendigkeit der Entwicklung eines Instrumentes zur Risikoabschätzung in der europäischen Bevölkerung führte zur Gründung von SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), einem von der Europäischen Union im Rahmen des BIOMED-Programms geförderten Projekts.

Die gepoolten Daten aus zwölf europäischen prospektiven Kohortenstudien der Jahre 1970-1988 wurden zur Entwicklung der Risikogleichungen verwendet (Conroy et al. 2003) und jeweils eine Tabelle für Hochrisiko- und eine Tabelle für Niedrigrisikoländer erstellt. Probanden mit Myokardinfarkt in der Anamnese wurden ausgeschlossen. Die in die Berechnung eingeflossenen deutschen Daten stammen aus der SCORE-Studie mit der geringsten Anzahl an Probanden, der MONICA-Augsburg Kohorte mit 3968 Teilnehmern im Alter von 25-65 Jahren.

2005 wurden auf Grundlage des Bundes-Gesundheitssurveys von 1998, sowie den offiziellen Mortalitätsraten für einzelne Herz-Kreislauf-Erkrankungen des Jahres 1999 in Deutschland, die SCORE-Tabellen für Deutschland angepasst. Zunächst wurde ein absolutes Basisrisiko für Tod durch kardiovaskuläre Erkrankungen errechnet, welches zwischen dem für die beiden bisherigen

europäischen Tabellen für Hoch- und Niedrigrisikoländer beschriebenen Risiko liegt. Mit diesem und den geschätzten relativen Risiken des gesamten SCORE-Projekts und Schätzungen des durchschnittlichen Risikofaktorniveaus für systolischen Blutdruck, Gesamtcholesterin und Rauchen wurde SCORE nun als SCORE-Deutschland-Risikotabellen veröffentlicht (Keil et al. 2005).

2016 erschienen die SCORE Risikotabellen für Deutschland in erneut überarbeiteter Form (Rücker et al. 2016). Hier wurde die Methode für SCORE und die Schätzung des relativen Risikos aus den früheren Berechnungen übernommen, aber um Daten aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)“ des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts 2008 bis 2011 ergänzt. Ebenso sind die offiziellen Mortalitätsstatistiken von 2012 eingearbeitet worden.

Die für SCORE verwendeten Prädiktoren sind: Geschlecht, Alter, systolischer Blutdruck, Raucher, Gesamtcholesterin, Gesamtcholesterin/ HDL-Cholesterin-Ratio. Diabetes wird als Risikofaktor nicht berücksichtigt.

Die Altersgruppe für die SCORE angewendet werden kann ist mit 40-69 Jahren vergleichsweise klein. Einige Publikationen sehen SCORE als anwendbar für bis 65jährige Personen (Mortensen und Falk 2017), andere für bis zu 69-jährige (Diederichs et al. 2018). Anhand der Daten von älteren Europäern wurden die Niedrig- und die Hochrisikotabellen als SCORE O.P. für Personen über 65 Jahren angepasst (Cooney et al. 2016). Allerdings liegt das kardiovaskuläre Risiko in Deutschland bei einem mittleren Risiko und somit zwischen den beiden Tabellen. Es ist nicht anzunehmen, dass für Deutschland das Risiko sicherer abgeschätzt werden kann, als mit dem SCORE Deutschland.

Der Einsatz der SCORE-Tabellen ist bei zu niedrigem oder zu hohem Alter nicht sinnvoll, ebenso ausgeschlossen ist die Anwendung bei einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung. Auch bei bestehendem Diabetes mellitus oder chronischer Niereninsuffizienz sollen sie nicht eingesetzt werden. Entsprechend der Leitlinie „Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen der European Society of Cardiology (ESC)“ (Piepoli et al. 2016) sind Patienten mit Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz Grad 3a direkt als Hochrisikopatienten einzuordnen.

5.2.2 PROCAM

PROCAM steht für „Prospektive Cardiovascular Münster Study“. Das Ereignis, das von dem PROCAM-Score prognostiziert wird, ist ein Myokardinfarkt innerhalb von 10 Jahren.

Die Datengrundlage bildet The Münster Heart Study (PROCAM), eine 1979 begonnene Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Ereignisse (Assmann et al. 2002).

Zunächst wurde der Risikoalgorithmus für Männer zwischen 40-65 Jahren entwickelt. Die unabhängigen Risikofaktoren waren HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceride, Alter, systolischer Blutdruck, Rauchen und Diabetes mellitus.

2007 wurde ein verbesserter Score für Frauen und Männer von 20-75 Jahren publiziert (Assmann et al. 2007). Mittels zwei unterschiedlicher Rechner lässt sich hier entweder das 10-Jahres Risiko für einen Apoplex oder für das Auftreten eines Myokardinfarkts ermitteln. Das Ereignis Myokardinfarkt wird hier definiert als Eintreten eines plötzlichen Herztods, eines tödlichen oder nicht tödlichen Myokardinfarkts sowie der Diagnosestellung eines Myokardinfarkts mittels EKG oder Herzenzymanstiegs.

In dem auf Frauen erweiterten PROCAM-Score wurde nur die Prävalenz eines Myokardinfarkts berücksichtigt. Für Männer wurde in einer gesonderten Tabelle auch das 10-Jahres-Risiko für einen Apoplex ermittelbar.

Folgende neun Prädiktoren gehen nach PROCAM in die Risikoberechnung ein: Geschlecht, Alter, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Diabetes mellitus (Blutzucker nüchtern $\geq 120\text{mg/dl}$ oder bekannte Diagnose Diabetes mellitus), systolischer Blutdruck, Raucher, positive Familienanamnese für eine kardiovaskuläre Erkrankung.

5.2.3 Framingham-Score

Der erste Framingham-Score zur Ermittlung des kardiovaskulären Risikos wurde basierend auf Longitudinaldaten der Bevölkerung in Framingham, Massachusetts veröffentlicht (Anderson et al. 1991b; Anderson et al. 1991a).

Im Verlauf wurden aus den Framingham-Daten verschiedene Scores mit unterschiedlichen Endpunkten entwickelt:

- Endpunkt koronare Herzkrankheit innerhalb von 10 Jahren (Wilson et al. 1998) für Männer und Frauen im Alter von 30 bis 74 Jahren:
in diesem Score werden acht Prädiktoren für die Risikoermittlung herangezogen: Alter, Geschlecht, vorliegender Diabetes ja/ nein, Raucher ja/ nein, systolischer und diastolischer Blutdruck, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin.
- Endpunkt kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 10 Jahren (Herztod, Myokardinfarkt, koronare Insuffizienz, Angina pectoris, ischämischer Apoplex, hämorrhagischer Apoplex, Transitorische ischämische Attacke, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Herz-

insuffizienz) (D'Agostino et al. 2008) für Männer und Frauen im Alter von 30 bis über 75 Jahren ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung:

Auch hier werden acht Prädiktoren für die Risikoermittlung eingeschlossen: Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Rauchen ja/nein, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, blutdrucksenkende Medikation: ja/nein, Diabetes mellitus.

Der aktuelle Framingham-Score (D'Agostino et al. 2008) wird weiterhin als modifiziertes Risikoprognoseinstrument in der kanadischen Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention empfohlen.

5.2.4 arriba-Beratungsinstrument

arriba wurde als Beratungsinstrument zur kardiovaskulären Prävention von Allgemeinmedizinerinnen in Deutschland basierend auf dem modifizierten ATP III-Score (Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults 2001) der Framingham-Kohorte entwickelt.

arriba steht für: **A**ufgabe gemeinsam definieren, **R**isiko subjektiv, **R**isiko objektiv, **I**nformation über Präventionsmöglichkeiten, **B**ewertung der Präventionsmöglichkeiten und **A**bsprache über weiteres Vorgehen (Diener et al. 2013).

Das von arriba prognostizierte Ereignis ist das Risiko, einen Myokardinfarkt oder Apoplex innerhalb von 10 Jahren zu erleiden.

Wie die Modifizierung des ATP III-Score erfolgte, ist ebenso wie der arriba-Berechnungsalgorithmus nicht publiziert. Es ist bekannt, dass der arriba zugrunde liegende Framingham-Score das kardiovaskuläre Risiko in der deutschen Bevölkerung überschätzt (Hense et al. 2003). Der Framingham-Algorithmus jedoch grundsätzlich mit lokalen Daten modifizierbar und kann so auch in Europa gute Ergebnisse aufweisen kann (Marrugat et al. 2007).

Teilergebnisse einer externen Validierungsstudie von arriba wurden als Meeting Abstracts publiziert (Angelow et al. 2016; Klötzer et al. 2018) und belegen, dass auch arriba das kardiovaskuläre Risiko überschätzt.

In der DEGAM Leitlinie „*Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention*“ (Ludt et al. 2017) wird arriba als bevorzugtes Prognoseinstrument empfohlen. arriba wird von der AOK Baden-Württemberg unterstützt. Die Nutzung von arriba kann nach kostenpflichtigem Eintritt in der arriba-Genossenschaft erfolgen.

Als Prädiktoren für arriba werden verwendet: Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Raucheranamnese ja/nein, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, blutdrucksenkende Medikation: ja/nein, Diabetes (HbA1c), positive Anamnese für manifeste KHK bei Verwandten 1. Grades.

5.3 Kardiovaskuläre Prävention

Die kardiovaskuläre Prävention teilt sich in eine Primärprävention zur Verhinderung der Krankheitsentstehung, eine Sekundärprävention, die mittels Früherkennungsmaßnahmen zur Verhinderung von Progredienz und Ereignisseintritt bei bereits kardiovaskulär geschädigten Personen führt, und eine Tertiärprävention, im Rahmen derer das Rezidiv eines kardiovaskulären Ereignisses verhindert werden soll. Die Bereiche Sekundär- und Tertiärprävention werden häufig nicht streng getrennt, sondern gemeinsam der Sekundärprävention zugeordnet (Kotseva et al. 2016). Dementsprechend wird auch im Folgenden der Begriff Sekundärprävention für die Bereiche Sekundär- und Tertiärprävention benutzt.

Hat man das Ziel, die Prävalenz kardiovaskulärer zu Erkrankungen reduzieren, so stellt sich die Frage, welche Gruppe der Bevölkerung bezüglich der Primärprävention eine besondere Aufmerksamkeit erfahren sollte. Aus ethischen Gesichtspunkten sollte der Nutzen gegen Risiken einer medikamentösen Therapie abgewogen und auch finanzielle Aspekte berücksichtigt werden.

Das Recht auf eine Prävention von Erkrankungen ist in Deutschland sogar gesetzlich verankert. Im fünften Sozialgesetzbuch (SGB V) sind unter §20 auch Leistungen zur Verhinderung und Verminderung von Krankheitsrisiken (primäre Prävention) vorgesehen, die unter anderem als verhaltensbezogene Prävention erbracht werden sollen (Fünftes Sozialgesetzbuch). Einige der dort formulierten Gesundheitsziele wirken sich auch direkt auf die kardiovaskuläre Prävention aus:

- bei Diabetes mellitus Typ 2 soll das Erkrankungsrisiko gesenkt, sowie Erkrankte früh erkannt und behandelt werden
- Tabakkonsum soll reduziert werden
- gesundes Aufwachsen soll in den Bereichen Lebenskompetenz, Bewegung und Ernährung gefördert werden
- gesundheitliche Kompetenz soll erhöht werden
- depressive Erkrankungen sollen verhindert, früh erkannt und nachhaltig behandelt werden
- gesundes Altern soll unterstützt werden

Um die kardiovaskuläre Primärprävention in Deutschland umzusetzen, gelten Leitlinien unterschiedlicher Fachgesellschaften:

- die internistische Leitlinie zur „*Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen*“ der European Society of Cardiology (ESC) (Piepoli et al. 2016), die auch in deutscher Übersetzung als Kurzversion vorliegt
- die 2017 veröffentlichte Leitlinie „*Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention*“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (Ludt et al. 2017)

Die einfachsten Präventionsmaßnahmen beziehen sich auf Ernährung, körperliche Bewegung und Nikotinverzicht und wirken als positiver Zusatznutzen auch in der Vorbeugung weiterer Erkrankungen. Empfohlen werden von der European Society of Cardiology (ESC) (Piepoli et al. 2016) als Grundstein der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen:

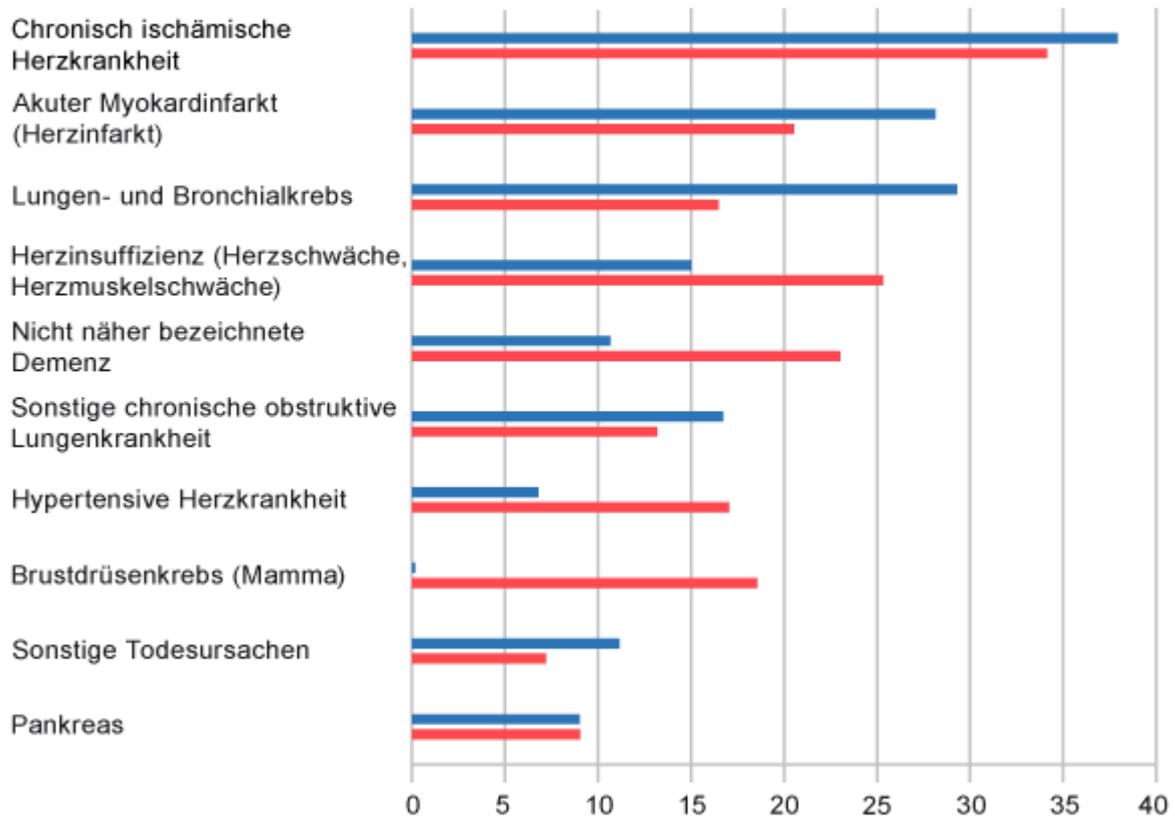
- Nahrungsmittel mit niedrigem Gehalt an gesättigten Fettsäuren, Bevorzugung von Vollkornprodukten, Gemüse, Früchten und Fisch
- mindestens 150 Minuten/Woche gemäßigtes aerobes Fitnesstraining (je 30 Minuten an 5 Tagen/Woche) oder 75 Minuten/Woche intensives aerobes Fitnesstraining (je 15 Minuten an 5 Tagen/Woche) bzw. eine Kombination aus beidem
- Verzicht auf Tabakwaren jeglicher Art

Werden diese „einfachen“ Empfehlungen eingehalten, so besteht bereits ein geringeres Risiko, einen erhöhten Blutdruck, Diabetes, erhöhte Blutfette oder Übergewicht und infolge dessen eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln. Auch wird der Entstehung von Erkrankungen wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder Neoplasien vorgebeugt und man reduziert damit das Risiko, an zumindest 6 der 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland zu versterben (Abbildung 1).

Häufigste Todesursachen 2016

in Tsd.

■ Männlich ■ Weiblich



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019

Abbildung 1: Häufigste Todesursachen in Deutschland 2016

Der weitere wesentliche Baustein zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist die medikamentöse Senkung von Risikofaktoren, welche die Entwicklung von Artherosklerose begünstigen. Hier gibt es für die Therapie mit Antihypertensiva, Lipidsenkern und Antidiabetika zwar Empfehlungen, allerdings überschneiden sich die ESC-Leitlinie zur „Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen“ und die Leitlinie „Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention“ der DEGAM nur teilweise.

Exemplarisch ist das Vorgehen bei lipidsenkender Therapie in beiden Leitlinien unterschiedlich, die DEGAM empfiehlt eine Statin-Fixdosis ohne LDL-Kontrollen („fire and forget“), die ESC

dagegen eine „treat to target“-Strategie, bei der die Statinwirkung mittels LDL-Cholesterin-Blutentnahmen kontrolliert und die Medikamentendosis und -klasse ggf. angepasst werden sollen, falls das Ziel nicht erreicht wird.

Auch die Empfehlung welches Risikoprognoseinstrument für die Ermittlung des 10-Jahres-Risikos gewählt werden soll, unterscheidet sich, hier favorisiert die DEGAM den arriba-Rechner, die ESC den SCORE.

Es ist in Deutschland, wie auch international bekannt, dass bestehende Leitlinien trotz einer unumstrittenen Effektivität der Prävention auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in der ambulanten Praxis nur unzureichend umgesetzt werden (Kotseva et al. 2010).

Im Rahmen der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse wurden unter Patienten mit vorbestehender koronarer Herzerkrankung Geschlechterunterschiede bezüglich der Einhaltung von Präventionsempfehlungen beschrieben (Kotseva et al. 2016). Gleichzeitig zeigen Mortalitätsstatistiken in Deutschland eine erhöhte Sterblichkeit an kardiovaskulären Ereignissen bei Frauen.

Die Berliner Altersstudie II bietet die Möglichkeit zu evaluieren, ob auch in der leitliniengerechten kardiovaskulären Primärprävention Geschlechterunterschiede bestehen.

5.4 Die Berliner Altersstudie II (BASE-II)

Die erste Berliner Altersstudie wurde im damaligen Westberlin konzipiert und ist eine Untersuchung alter und hochbetagter Menschen. Zwischen 1990 und 1993 wurden in einer Querschnittstudie von 516 Probanden medizinisch-geriatrische, psychiatrische, psychologische, soziologische und ökonomische Informationen erhoben. 1995 bis 1997 wurde die Studie in reduzierter Form als Längsschnittstudie fortgeführt. Ein Ziel der Erhebung war es, eine möglichst breite Interdisziplinarität zu erreichen.

Von 2009-2014 wurde dann die Untersuchung einer neuen Kohorte der Berliner Altersstudie durchgeführt. Die breite Interdisziplinarität und gleichzeitige Tiefe der Erhebung sollte in einem größeren Rahmen fortgeführt werden. Besonderer Fokus war dabei das Thema Krankheitsentstehung und gesundes Altern. Diesmal wurden 2200 Probanden für die Berliner Altersstudie II (BASE-II) untersucht. Rekrutiert wurden vor allem jüngere Senioren, sowie eine Kontrollgruppe von zum Zeitpunkt der Untersuchung 20 bis 38-Jährigen aus der Berliner Bevölkerung. Viele der Probanden hatten schon an einer Erhebung des Max-Planck-Instituts für Bildungsforschung im Projekt „Lernen und Entwicklung über die Lebensspanne“ teilgenommen. Da dort u.a. Probanden ausgeschlossen worden waren, die mehr als 10 Zigaretten/ Tag rauchten,

ein Körpergewicht >120 kg aufwiesen, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten hatten, einen Herzschrittmacher oder Defibrillator trugen oder Operationen an Herz, Kopf oder zentralen Gefäßen gehabt hatten, handelt es sich bei den BASE-II-Probanden zunächst um kardiovaskulär relativ gesunde Personen.

Gerade diese noch gesunden Personen sind es, bei denen Risikofaktoren leitliniengerecht kontrolliert werden sollten, um dem Eintritt eines kardiovaskulären Ereignisses vorzubeugen. Interessant ist hierbei vor allem die Frage, ob die Empfehlungen zur kardiovaskulären Prävention in der Kohorte auch wirklich umgesetzt und Risikofaktoren kontrolliert werden.

Ein entscheidendes Merkmal der BASE-II-Erhebung ist die Tatsache, dass zum Zeitpunkt der vorliegenden Auswertung parallel schon die Folgeuntersuchung der Kohorte im Rahmen der GendAge-Studie erfolgt. Hier werden Probanden erneut intensiv befragt und untersucht, es werden Laborparameter erhoben und auch regelmäßig Melderegisterdaten abgerufen, um zu erfassen wie viele Probanden seit der letzten Erhebung verstorben sind. Der besondere Fokus dieser Folgeerhebung ist die geschlechts-sensitive Vorbeugung kardiovaskulärer und metabolischer Krankheiten. Deshalb werden auch die BASE-II-Ersterhebungsdaten mit zusätzlichem Fokus auf Geschlechterunterschiede analysiert.

Um den zu erwartenden Verlauf der kardiovaskulären Gesundheit der bisher nicht von einer kardiovaskulären Erkrankung betroffenen Probanden der BASE II- Kohorte einzuschätzen, wurden in der vorliegenden Arbeit verschiedene Risikoprognoseinstrumente angewandt. Zunächst wurden die Probanden mit hohem kardiovaskulärem Risiko identifiziert. Um ermitteln zu können, ob eine leitliniengerechte Prävention in der Kohorte umgesetzt ist, wurde innerhalb dieser Hochrisikogruppe untersucht, ob eine leitliniengerechte Kontrolle der kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren erfolgt.

5.5 Ziele dieser Arbeit

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine Einschätzung der kardiovaskulären Gesundheit der Kohorte der Berliner Altersstudie II zu erhalten, und diese aktuellen Erhebungen in Deutschland gegenüber zu stellen.

Ein weiteres Ziel ist die Untersuchung möglicher Geschlechterunterschiede bezüglich:

- positiver Anamnese für pAVK, Erkrankung der hirnversorgenden Arterien, koronare Herzerkrankung und Apoplex

- 10-Jahres-Risiko für kardiales oder kardiovaskuläres Ereignis nach den etablierten Risikoprognosescores PROCAM, Framingham 1998, Framingham 2008 und SCORE(Rücker et al. 2016)(Rücker et al. 2016)(Rücker u.a. 2016)
- Auftreten modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren der Hochrisikogruppe für ein kardiovaskuläres Ereignis
- leitliniengerechter Kontrolle modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren der Hochrisikogruppe für ein kardiovaskuläres Ereignis

6 Methodik

6.1 Berliner Altersstudie II

Die Berliner Altersstudie II ist eine multidisziplinär ausgerichtete Studie, die von der Charité Universitätsmedizin Berlin, dem Max-Planck-Institut (MPI) für Bildungsforschung in Berlin, dem MPI für molekulare Genetik in Berlin und dem Deutschen Institut für Wirtschaftsforschung (DIW) in Anbindung an das Sozio-ökonomische Panel (SOEP) initiiert wurde.

Die Gesamtstichprobe des medizinischen Teils der Studie besteht aus 2200 freiwilligen Probanden der Berliner Bevölkerung. Die Rekrutierung der Probanden wurde am MPI für Bildungsforschung für das Projekt „Lernen und Entwicklung über die Lebensspanne“ durchgeführt und erfolgte über Zeitungsanzeigen, Poster in öffentlichen Verkehrsmitteln und Postkarten in Restaurants und Gaststätten. Es wurden u.a. Probanden ausgeschlossen, die mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchten, ein Körpergewicht über 120 kg aufwiesen, bereits einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten hatten, einen Herzschrittmacher oder Defibrillator trugen oder Operationen an Herz, Kopf oder zentralen Gefäßen gehabt hatten. Etwa 3 Jahre nach Abschluss des Projekts wurden dann die Probanden erneut angeschrieben und gebeten, an der Berliner Altersstudie II teilzunehmen, die von 2009 bis 2015 durchgeführt wurde.

Die Untersuchungen des medizinischen Teils der Studie erfolgten an zwei Studientagen in der Regel im Abstand von einer Woche. Die Probanden wurden in einem ärztlichen Aufklärungsgespräch über Inhalte der Studie, die verschiedenen Untersuchungen sowie potentielle gesundheitliche Risiken informiert. Sie erteilten eine schriftliche Einwilligung in die Durchführung der Untersuchungen und die Verwendung der erfassten Daten zu Forschungszwecken.

Die für diese Untersuchung relevanten Routine-Laborparameter bestimmten die Labor 28 GmbH und die Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH. Die Probanden waren angehalten worden, am Vorabend der Studie und somit mit mindestens 10 Stunden Abstand zum Teilnahmezeitpunkt die letzte Mahlzeit zu sich zu nehmen. Die Einhaltung der Nüchternheit wurde vor der Blutentnahme erfragt. Die erste venöse Blutentnahme erfolgte nüchtern. Probanden ohne positive Anamnese für Diabetes mellitus, ohne antidiabetische Medikation und ohne Kontraindikation für einen oralen Glukosetoleranztest (oGTT) erhielten nun 75g Glukose in 300ml Flüssigkeit zu trinken, nach 2 Stunden wurde erneut die Serumglukose mittels venöser Blutentnahme bestimmt. Um eine mögliche Verfälschung der Aussagekraft des oGTT zu erkennen, wurde auch dokumentiert, ob die Probanden in den drei vorangegangenen Tagen eine Diät gehalten und sich kohlenhydratarm ernährt hatten.

Die Blutproben wurden am Untersuchungstag von den Laborfirmen abgeholt und es erfolgte u.a. die Bestimmung von Glukose, HbA1c, HDL- und LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, Triglyceriden und Kreatinin im Serum. Die Ergebnisse wurden den Studienärzten kurzfristig schriftlich und am Ende der Studie elektronisch mitgeteilt.

Der Blutdruck wurde im Sitzen mit der automatischen Oberarmblutdruckmanschette „boso-medicus memory“ der Firma „Bosch und Sohn GmbH“ jeweils einmal am rechten und einmal am linken Oberarm gemessen. Zur Vermeidung von Messungenauigkeiten wurden diese Geräte regelmäßig geeicht. Außergewöhnlich hohe oder niedrige Werte wurden dokumentiert und manuell nachgemessen.

Die Probanden wurden gebeten, Medikamentenpackungen, Medikamentenpläne und Arztbriefe vorzulegen und nach der Einnahme einer antihypertensiven und antidiabetischen Medikation gefragt.

Im Anamnesegespräch wurden die Probanden von einem Studienarzt gefragt, ob bei Ihnen die Diagnose eines Diabetes mellitus, einer koronaren Herzkrankheit, einer Erkrankung der hirnversorgenden Arterien oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) gestellt worden sei, und ob sie jemals einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten hatten. Im Rahmen der Familienanamnese wurde auch erhoben, ob bei Eltern oder Geschwistern des Probanden die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung, eines Myokardinfarkts oder eines Apoplex gestellt worden war oder der entsprechende Angehörige an einem Apoplex oder Myokardinfarkt verstorben war.

Der medizinische Teil der Berliner Altersstudie II wurde unter der Nummer EA2/029/09 von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt.

6.2 Kardiovaskuläres Risiko der Kohorte

6.2.1 Ermittlung der Risikoscores

Die Auswahl der Prognoseinstrumente zur Ermittlung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos der BASE-II- Kohorte erfolgte nach den folgenden Kriterien:

- das Prognoseinstrument wird in aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien als Instrument der ersten Wahl zur Berechnung des kardiovaskulären Risikos empfohlen und/oder

- es ermittelt das für die Verordnungsfähigkeit (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017) von Lipidsenkern zur kardiovaskulären Primärprävention erforderliche 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläres Ereignis und/ oder
- unterschiedliche Datengrundlagen wurden zur Entwicklung benutzt und/oder
- eine Kalibrierung für Deutschland ist erfolgt

In der folgenden Vergleichstabelle (Tabelle 1) der für die Ermittlung des kardiovaskulären Risikos ausgewählten Scores sind die im jeweiligen Risikoprognoseinstrument berücksichtigten Items, das Lebensalter, in dem das Instrument angewandt werden kann, sowie Ausschlusskriterien und Besonderheiten dargestellt.

Tabelle 1: Vergleich der für die Ermittlung des kardiovaskulären Risikos ausgewählten Scores

	PROCAM	Framingham 1998	Framingham 2008	SCORE Deutschland
Publikation	Assmann et al. 2007 Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study	Wilson et al. 1998 Prediction of Coronary Heart Disease Risk Factor Categories	D'Agostino et al. 2008 General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care The Framingham Heart Study	Rücker et al. 2016 Predicting 10-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Germany: An Update Based on the SCORE-Deutschland Risk Charts
Prädiziertes Ereignis	Myokardinfarkt innerhalb von 10 Jahren	Koronare Herzkrankheit innerhalb von 10 Jahren	Kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 10 Jahren	Tod durch kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 10 Jahren
Geschlecht	ja	ja	ja	Ja
Alter in Jahren	ja	ja	ja	ja
Raucher ja/nein	ja	ja	ja	Ja
Blutdruck	systolisch	systolisch und diastolisch	systolisch	systolisch
Lipide	LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride	LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin	Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin	Gesamtcholesterin, Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Ratio
Diabetes	Vorliegender Diabetes ja/nein	Vorliegender Diabetes ja/nein	Vorliegender Diabetes ja/nein	für Diabetiker nicht geeignet
Weiterer Prädiktor	Positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankung	-	Blutdrucksenkende Medikation ja/nein	-
Datengrundlage	Arbeitende Personen in Deutschland, vorwiegend Männer, nur wenige Frauen	Männer und Frauen der Framingham-Kohorte	Männer und Frauen der Framingham-Kohorte	Männer und Frauen in Europa, deutsche Mortalitätsstatistiken
Altersgruppe	20 bis 75 Jahre	30 bis 74 Jahre	30 bis über 75 Jahre	40 bis 69 Jahre
Risikoeinteilung	0-4%, 5-9%, 10-20%, 20-29%, ≥30%, ordinal skaliert	1% - ≥27% für Frauen, 2% - ≥53% für Männer, ordinal skaliert	<1% - >30%, ordinal skaliert	0% - 31% ordinal skaliert
Hohes Risiko	≥ 20%	≥ 20%	≥ 20%	≥ 5%
Ausschlüsse	-	-	-	Diabetes, Niereninsuffizienz Grad 3a oder höher (eGFR <60 ml/min)

Von dieser Auswertung ausgeschlossen wurden im Rahmen der Berliner Altersstudie II untersuchte Probanden, bei denen eines der folgenden Items nicht erhoben war:

- Alter
- HDL- Cholesterin
- LDL-Cholesterin
- Gesamtcholesterin
- Triglyceride
- Kreatinin
- Raucherstatus
- bestehender Diabetes
- Einnahme antihypertensiver Medikation
- Blutdruck im Sitzen systolisch oder diastolisch
- inkomplette Anamnese für vorbestehende koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt oder Apoplex

Das HDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin wurden zur Verwendung in SCORE von mg/dl in mmol/l nach folgender Formel umgerechnet:

$$\text{Messwert in } \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \times 0,0259 = \text{Wert in } \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$$

Die eGFR wurde nach Pottel errechnet (Pottel et al. 2016):

$$eGFR = \frac{107.3}{(SCr/Q)} \text{ für Alter } < 40 \text{ Jahre, Q für Männer} = 0.90, \text{ Q für Frauen} = 0.70$$

$$eGFR = \frac{107.3}{(SCr/Q)} \times 0.988^{(Age-40)} \text{ für Alter } > 40 \text{ Jahre, Q für Männer} = 0.90, \text{ Q für Frauen} = 0.70$$

Ob ein Proband als Diabetiker eingestuft wurde, war durch das Vorliegen von mindestens einem der folgenden Items definiert:

- Nüchternglukosespiegel ≥ 126 mg/dl
- pathologischer oraler Glukosetoleranztest (2-Stunden Glukosespiegel ≥ 200 mg/dl)
- HbA1c $\geq 6,5\%$
- positive Anamnese für Diabetes mellitus
- bestehende antidiabetische Therapie

Der systolische bzw. diastolische Mittelwert beider Blutdruckmessungen im Sitzen wurde für die Berechnung der Scores eingesetzt.

War von einem Probanden die Familienanamnese einer koronaren Herzerkrankung, eines Myokardinfarkts oder eines Apoplex bei Eltern oder Geschwistern für ein Familienmitglied bejaht, so wurde die Familienanamnese als positiv für kardiovaskuläre Erkrankung gewertet, wurde dies verneint, so wurde die Familienanamnese als negativ gewertet. Gab der Proband bei einem Verwandten die Wahlmöglichkeit „unklar“ und bei keinem anderen Familienmitglied „ja“ an, so wurde er für die Berechnung von PROCAM ausgeschlossen.

Für die Berechnung der Risikoscores PROCAM, Framingham 1998 und Framingham 2008 wurden die Patienten entsprechend ihrem Alter in Lebensjahren zugeordnet. Für die Berechnung von SCORE wurde entsprechend der Publikation von Rucker et al. (Rucker et al. 2016) das Alter zur nächstliegenden Zahl auf der Tabelle gerundet, d.h. ab 62,5 Jahren wurde die Stufe 65 Jahre auf der Tabelle angewandt, bis 62,4 Jahre wurde auf 60 Jahre abgerundet. Für SCORE wurde wie in anderen Publikationen (Diederichs et al. 2018) (Tiffe et al. 2017) die Berechnung bis zu einem Alter von 69 Jahren eingesetzt.

Für die Darstellung der Ergebnisse erfolgte eine Einteilung der Probanden in Altersgruppen.

Für alle Risikoscores wurden die unterschiedlichen empfohlenen Ausschlusskriterien berücksichtigt. Probanden, die nicht in der für den Risikoscore empfohlenen Altersgruppe lagen oder für die einzelne Items wie die Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankung nicht bekannt waren bzw. ein Diabetes vorlag wurden für die Ermittlung des 10-Jahres Risikos mit dem jeweiligen Instrument ausgeschlossen. Für jeden Risikoscore wurden Altersgruppen, Ausschlüsse und Fallzahlen in den Ergebnissen dokumentiert.

6.2.2 Definition der Hochrisikogruppe und Risikokontrolle

Der Hochrisikogruppe für kardiovaskuläres Ereignis wurden Probanden mit einem SCORE von $\geq 5\%$ und/oder einem 10-Jahres Risiko nach PROCAM und/ oder Framingham 2008 von $\geq 20\%$ zugeordnet (Perk et al. 2012).

Entsprechend der „*European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention*“ (Piepoli et al. 2016) werden auch Personen mit einzelnen deutlich erhöhten Risikofaktoren in die Hochrisikogruppe eingeschlossen. Dies gilt insbesondere für Personen mit einem Gesamtcholesterin >310 mg/dL oder einem Blutdruck von $\geq 180/110$ mmHg, moderater Niereninsuffizienz ab Grad 3 mit GFR 30–59 ml/min/1.73 m² sowie Diabetikern.

- Zur Ermittlung der Risikokontrolle unter Hochrisikoprobanden in den Bereichen Blutdruck, Blutfette, Blutzucker und Nikotinkonsum wurden das Erreichen der empfohlenen Zielwerte angelehnt an die „*European Guidelines on CVD Prevention*“ der European Society of Cardiology von 2016 (ESH/ESC) überprüft, sowie ob dies unter Einnahme von blutdruck- oder lipidsenkenden Medikamenten oder Antidiabetika geschah. Da gegenwärtig keine festen Blutzuckerzielwerte sondern sog. patientenabhängige „Zielkorridore“ empfohlen werden, wurde der zum Zeitpunkt der Erhebung geltende Ziel-HbA1c der „*European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention*“ von 2012 verwendet (Perk et al. 2012).

Zielwerte waren:

- Blutdruck von <140/90 mmHg
- Gesamtcholesterin von >200 bzw. ≥ 240 mg/dl als Hinweis für erhöhte bzw. deutlich erhöhte Lipide
- LDL-Cholesterin von <100 mg/dl
- HbA1c <7%
- aktuell Nichtraucher

6.3 Statistische Methoden

Die Probanden wurden in die Altersgruppen jung (20-39 Jahre) und alt (60-84 Jahre) aufgeteilt, wobei die Gruppe der alten Probanden wieder in die Altersgruppen 60-64 Jahre, 65-69 Jahre, 70-74 Jahre und ≥ 75 Jahre unterteilt wurde. Zunächst erfolgte eine deskriptive Datenanalyse, wobei bei nicht normalverteilten metrischen Variablen der Median und der Interquartilsabstand und bei normalverteilten metrischen Variablen der Mittelwert und die Standardabweichung berichtet wurden.

Für metrische Variablen wurde jeweils die Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnoff-Test getestet und mittels Q-Q-Diagramm visuell geprüft.

Normalverteilte Variablen wurden mit dem Levene-Test auf Varianzhomogenität getestet. Bei vorliegender Varianzhomogenität wurde mittels t-Test für unverbundene Stichproben auf Signifikanz getestet. Bei nicht vorliegender Varianzhomogenität wurde eine Welch-Anpassung des t-Tests durchgeführt.

Bei nicht normalverteilten Variablen wurde die Auswertung mittels nicht parametrischer Tests durchgeführt und mittels Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben auf Signifikanz getestet.

Für den Vergleich der Höhe des errechneten Risikos bei Anwendung von PROCAM und Framingham 1998 wurde der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben verwendet.

Nominale binäre Variablen wurden mittels χ^2 - Test bzw. Fishers Exaktem Test auf Signifikanz geprüft.

Für den Vergleich ordinaler Variablen, wie des errechneten 10-Jahres-Risikos eines Scores zwischen Männern und Frauen, wurde der Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben benutzt. Für die beiden Risikorechner nach Framingham wurde aufgrund der vielstufigen ordinalen Skala auch ein mittleres Risiko berichtet, obwohl es sich nicht um eine metrische Variable handelt.

Das Signifikanzniveau wurde a priori mit 5% (0,05) festgesetzt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 25 für Windows. Tabellen und Abbildungen wurden mit den Programmen Excel Office 365 (Office Version 16) und PowerPoint Office 365 (Office Version 16) für Windows erstellt. Balkendiagramme wurden mit dem Programm GraphPad Prism 8 erstellt.

7 Ergebnisse

7.1 Charakterisierung der gesamten Untersuchungsgruppe

7.1.1 Fallzahlen

Von 2200 ursprünglich in die Berliner Altersstudie II eingeschlossenen Probanden lagen für 2076 Probanden (94,4%) Informationen über das Alter, den Blutdruck im Sitzen, den Diabetikerstatus, die Einnahme von antihypertensiver Medikation, den Raucherstatus, sowie die Laborwerte für HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, Triglyceride und Kreatinin vor. 95 Probanden (4,4%) wurden aufgrund von fehlenden Werten für die folgenden Darstellungen ausgeschlossen.

7.1.2 Alter und Geschlecht

Von n= 2076 Probanden sind 1005 (48%) männlich, 1071 Probandinnen (52%) weiblich. Auf Altersgruppen verteilen sich die Probanden wie folgt (Tabelle 2):

Tabelle 2: Deskriptiv-statistische Kennwerte der Altersgruppen der Studienteilnehmer in Jahren

	Alter in Jahren	n	MW ± SD	Min-Max
Männer 48%	20-39	227 (11%)	29,2 ± 3,0	22,0 – 37,0
	60-64	131 (6%)	63,4 ± 1,2	60,2 – 64,9
	65-69	334 (16%)	67,7 ± 1,4	65,0 – 69,9
	70-74	279 (13%)	72,1 ± 1,3	70,0 – 74,9
	>75	34 (2%)	77,5 ± 1,8	75,0 – 80,6
Frauen 52%	20-39	255 (12%)	28,7 ± 3,1	22,7 – 36,5
	60-64	146 (7%)	63,7 ± 0,8	61,3 – 64,9
	65-69	413 (20%)	67,6 ± 1,5	65,0 – 69,9
	70-74	224 (11%)	71,9 ± 1,2	70,0 – 74,9
	>75	33 (2%)	77,6 ± 2,7	75,0 – 84,6
Gesamt		2076 (100%)		

n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; min-max: minimales und maximales Alter in Jahren.

7.1.3 Anamnese für kardiovaskuläre Erkrankung

Die Probanden der Berliner Altersstudie II wurden von einem Studienarzt gefragt, ob bei ihnen jemals die Diagnose eines Apoplex bzw. Schlaganfalls, eines Myokardinfarktes bzw. Herz-

infarktes oder einer koronaren Herzkrankheit, einer pAVK oder einer Erkrankung der hirnversorgenden Arterien gestellt worden sei. Dies wurde von keinem der jungen Studienteilnehmer bejaht. Insgesamt waren 148 Probanden (7,1%) positiv für die Anamnese einer kardiovaskulären Erkrankung. Die Prävalenz von KHK, Apoplex und pAVK lag bei 112 (5,4%) der BASE-II-Probanden.

In der Gruppe der Studienteilnehmer ab 60 Jahren hatten eigenanamnestisch bereits 34 Probanden (1,6%) einen Apoplex erlitten, bei signifikant mehr Probanden, nämlich 73 (3,5%) wurde laut der Eigenanamnese bereits eine koronare Herzkrankheit oder ein Myokardinfarkt diagnostiziert; Fishers Exakter Test $p=0,029$ (Exakte Signifikanz 2-seitig).

Im Folgenden wurden die Unterschiede in der Häufigkeit der Ereignisse zwischen Männern und Frauen untersucht.

Insgesamt hatten 34 Probanden schon einen Apoplex, davon waren 19 männlich (1,8% aller Männer) und 15 Frauen (1,4% aller Frauen). Der χ^2 - Test zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit eines Apoplex zwischen den Geschlechtern; Asymptotische Signifikanz 2-seitig 0,379.

Von insgesamt 73 Probanden mit positiver Anamnese für die Diagnose KHK bzw. einen stattgehabten Myokardinfarkt waren signifikant mehr männlich: 47 Männer (4,6% der Männer) vs. 26 Frauen (2,4% der Frauen); χ^2 - Test $p=0,005$ (Asymptotische Signifikanz 2-seitig).

Insgesamt hatten 47 (2,3%) der Probanden eine positive Anamnese für eine Erkrankung der hirnversorgenden Arterien, davon waren 22 männlich (2,2% aller Männer) und 25 weiblich (2,3% aller Frauen). Der χ^2 - Test zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit einer Erkrankung der hirnversorgenden Arterien zwischen den Geschlechtern; Asymptotische Signifikanz 2-seitig $p=0,824$.

10 Probanden hatten eine positive Anamnese für eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), es gab hinsichtlich der Häufigkeit keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern: 7 Männer (0,7% der Männer) vs. 3 Frauen (0,3% der Frauen); Fishers Exakter Test $p=0,213$ (Exakte Signifikanz 2-seitig).

Fasst man die Häufigkeit der Anamnese für Apoplex und KHK bzw. Myokardinfarkt, Erkrankung der hirnversorgenden Arterien und pAVK als „Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung“ zusammen, dann bleibt das Ergebnis weiterhin signifikant ungünstiger für Männer: von den insgesamt 148 Probanden mit einer kardiovaskulären Erkrankung sind 87 Männer (8,7% der Männer) vs. 61 Frauen (5,7% der Frauen); χ^2 - Test $p=0,009$ (Asymptotische Signifikanz 2-seitig).

7.2 Charakterisierung der Teilnehmer ohne kardiovaskuläre Erkrankung

7.2.1 Einschlüsse für Berechnung des kardiovaskulären 10-Jahres-Risikos

Ohne positive Anamnese für kardiovaskuläre Erkrankung (CVD) waren 1928 von ursprünglich 2076 Probanden. Da Personen mit bereits diagnostizierter kardiovaskulärer Erkrankung ohnehin zu einer Hochrisikogruppe für weitere kardiovaskuläre Erkrankungen zählen und für die Sekundärprävention z.T. andere Empfehlung gelten als für die Primärprävention, werden für die Ermittlung des 10-Jahres Ereignisrisikos entsprechend den Leitlinien zur kardiovaskulären Prävention Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankung betrachtet.

Eine Übersicht über Ausschlüsse und Fallzahlen ist in Abbildung 2 dargestellt.

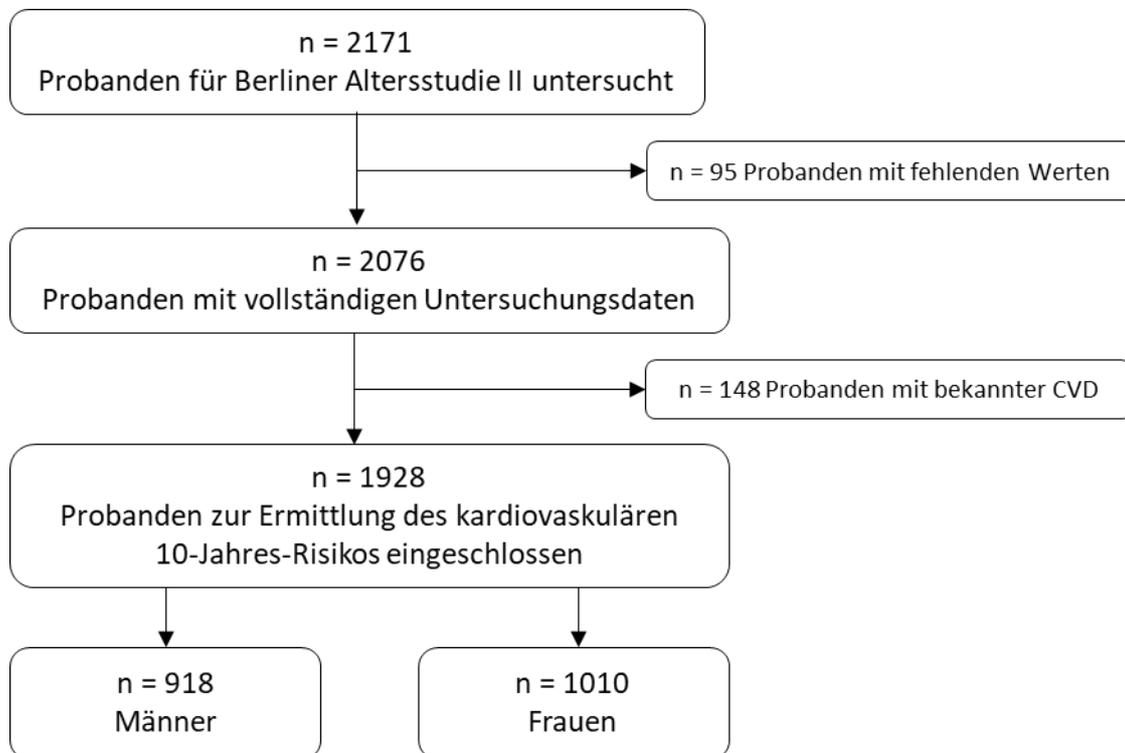


Abbildung 2: Ausschlüsse und Fallzahlen für die Ermittlung des 10-Jahres Ereignisrisikos. CVD: kardiovaskuläre Erkrankung.

Im Folgenden konzentriert sich die detaillierte Beschreibung der Probanden auf die Gruppe, die eine negative Eigenanamnese für eine kardiovaskuläre Erkrankung hatte.

Einzelne Risikorechner schließen unterschiedliche Altersgruppen ein, Probanden mit Diabetes aus oder berücksichtigen Information wie das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung in der Familienanamnese. Diese besonderen Ausschlüsse sind in den Ergebnissen der einzelnen Risikorechner gesondert beschrieben.

7.2.2 Alter und Geschlecht

In der Verteilung der Männer und Frauen innerhalb der Altersgruppen lag nur für die Gruppe der 20-39-Jährigen ein signifikanter Unterschied vor. Über alle anderen Altersgruppen konnte kein signifikanter Häufigkeitsunterschied nachgewiesen werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Deskriptiv-statistische Kennwerte der Altersgruppen im Geschlechtervergleich der Studienteilnehmer ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung in Jahren

		Männer	Frauen	P*
20 – 39 Jahre	n	227 (47%)	255 (53%)	
	Alter min-max	22,00 – 36,95	22,71 – 36,46	0,004
	Median und IQR	29,29 ± 4,41	28,47 ± 4,62	
60 – 64 Jahre	n	121 (46%)	141 (54%)	
	Alter min-max	60,16 – 64,96	61,29 – 64,99	0,305
	Median und IQR	63,57 ± 1,55	63,75 ± 1,08	
65 – 69 Jahre	n	301 (44%)	389 (56%)	
	Alter min-max	65,01 – 69,98	65,02 – 69,98	0,359
	Median und IQR	67,77 ± 2,45	67,76 ± 2,40	
70 – 74 Jahre	n	245 (55%)	202 (45%)	
	Alter min-max	70,01 – 74,94	70,04 – 74,91	0,077
	Median und IQR	71,97 ± 2,19	71,73 ± 1,81	
≥ 75 Jahre	n	24 (51%)	23 (49%)	
	Alter min-max	75,12 – 80,54	75,07 – 84,63	0,328
	Median und IQR	77,39 ± 2,87	76,55 ± 3,21	

* Asymptotische Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; IQR: Interquartilsabstand; min-max: minimales und maximales Alter in Jahren.

7.2.3 Systolischer Blutdruck

Die systolischen Blutdruckwerte waren nicht normalverteilt, so dass die systolischen Blutdruckwerte der Probanden ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung mittels Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben für die jeweiligen Altersgruppen auf signifikante Unterschiede getestet wurden (Tabelle 4). Es zeigt sich ein mit zunehmendem Alter steigender Blutdruckmedian, ohne dass sich für die höheren Altersgruppen ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden der Berliner Altersstudie II nachweisen lässt. Lediglich in der Gruppe der 20-39-Jährigen stellte sich ein signifikanter Geschlechterunterschied dar, die Männer lagen im Median bei 130mmHg systolischem Blutdruck, die Frauen nur bei 116mmHg.

Tabelle 4: Deskriptiv-statistische Kennwerte des systolischen Blutdrucks im Geschlechtervergleich in Altersgruppen der Studienteilnehmer ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung in mmHg

		Männer	Frauen	P*
20 – 39 Jahre	n	227	255	
	Blutdruck min-max	97– 179	81 – 163	< 0,001
	Median und IQR	130,0 ± 13,0	116,0 ± 13,0	
60 – 64 Jahre	n	121	141	
	Blutdruck min-max	78– 183	106 – 200	0,672
	Median und IQR	142,0 ± 20,00	140,0 ± 25,50	
65 – 69 Jahre	n	301	389	
	Blutdruck min-max	94 – 196	92 – 237	0,062
	Median und IQR	144,0 ± 23,00	141,0 ± 26,0	
70 – 74 Jahre	n	245	202	
	Blutdruck min-max	92 – 229	103 – 213	0,315
	Median und IQR	146,0 ± 25,00	143,5 ± 25,50	
≥ 75 Jahre	n	24	23	
	Blutdruck min-max	123 – 195	95 – 196	0,443
	Median und IQR	146,5 ± 23,25	149,0 ± 28,75	

* Asymptotische Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; IQR: Interquartilsabstand; min-max: minimaler und maximaler gemittelter systolischer Blutdruck in mmHg.

7.2.4 Lipide

Die Messwerte des LDL-Cholesterins, des HDL-Cholesterins und des Gesamtcholesterins erfüllten im Kolmogorov-Smirnoff-Test und mittels visueller Prüfung im Q-Q-Diagramm nicht die Voraussetzung der Normalverteilung. Mittels Mann-Whitney-U-Test bei unverbundenen Stichproben wurde die Höhe der jeweiligen Lipidparameter der Altersgruppe auf signifikante Unterschiede zwischen den Männern und Frauen getestet.

Über alle Altersgruppen hinweg lagen die Frauen bei signifikant höheren Gesamtcholesterinwerten (Tabelle 5).

Tabelle 5: Deskriptiv-statistische Kennwerte des Gesamtcholesterin im Geschlechtervergleich in Altersgruppen der Studienteilnehmer ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung Vorerkrankung in mg/dl

		Männer	Frauen	P*
20 – 39 Jahre	n	227	255	
	Cholesterin min-max	95– 269	40 – 302	0,001
	Median und IQR	168,0 ± 36,0	181,0 ± 44,0	
60 – 64 Jahre	n	121	141	
	Cholesterin min-max	126– 304	158– 336	< 0,001
	Median und IQR	199,0 ± 50,0	225,0 ± 51,0	
65 – 69 Jahre	n	301	389	
	Cholesterin min-max	113 – 398	133 – 373	< 0,001
	Median und IQR	204,0 ± 51,0	224,0 ± 44,0	
70 – 74 Jahre	n	245	202	
	Cholesterin min-max	120 – 314	125 – 324	< 0,001
	Median und IQR	207,0 ± 53,0	230,0 ± 55,0	
≥ 75 Jahre	n	24	23	
	Cholesterin min-max	135 – 289	153 – 291	0,010
	Median und IQR	205,0 ± 38,0	233,0 ± 46,0	

* Asymptotische Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; IQR: Interquartilsabstand; min-max: minimales und maximales HDL-Cholesterin in mg/dl.

Erfasst man nun das LDL- und HDL-Cholesterin getrennt, so stellt sich die Geschlechterverteilung etwas anders dar: Die Betrachtung des LDL-Cholesterins ergab in der Altersgruppe 20-39 Jahre noch signifikant höhere LDL-Cholesterin-Werte bei den Männern. Erst in den höheren Altersgruppen der 60-74-Jährigen weisen die Frauen signifikant höhere LDL-Cholesterin-Werte auf. In der Gruppe ab 75 Jahren zeigte sich wiederum kein signifikanter Geschlechterunterschied bezüglich der Höhe der LDL-Cholesterin-Werte (Tabelle 6).

Tabelle 6: Deskriptiv-statistische Kennwerte des LDL-Cholesterins im Geschlechtervergleich in Altersgruppen der Studienteilnehmer ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung Vorerkrankung in mg/dl

		Männer	Frauen	P*
20 – 39 Jahre	n	227	255	
	LDL min-max	37– 194	40 – 208	0,044
	Median und IQR	98,0 ± 34,0	92,0 ± 40,0	
60 – 64 Jahre	n	121	141	
	LDL min-max	43– 221	44 – 231	< 0,001
	Median und IQR	120,0 ± 46,0	134,0 ± 51,0	
65 – 69 Jahre	n	301	389	
	LDL min-max	23 – 279	32 – 296	< 0,001
	Median und IQR	126,0 ± 44,0	134,0 ± 44,0	
70 – 74 Jahre	n	245	202	
	LDL min-max	34 – 216	40 – 229	0,045
	Median und IQR	129,0 ± 52,0	134,5 ± 25,5	
≥ 75 Jahre	n	24	23	
	LDL min-max	75 – 209	77 – 200	0,443
	Median und IQR	131,0 ± 39,0	140,0 ± 38,0	

* Asymptotische Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; IQR: Interquartilsabstand; min-max: minimales und maximales LDL-Cholesterin in mg/dl.

Die HDL-Cholesterin-Werte waren in allen Altersgruppen bis 74 Jahre bei Frauen signifikant höher als bei Männern. Lediglich in der Gruppe der über 75-Jährigen zeigten sich keine signifikant unterschiedlichen HDL-Cholesterin-Werte bei beiden Geschlechtern (Tabelle 7).

Tabelle 7: Deskriptiv-statistische Kennwerte des HDL-Cholesterins im Geschlechtervergleich in Altersgruppen der Studienteilnehmer ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung Vorerkrankung in mg/dl

		Männer	Frauen	P*
20 – 39 Jahre	n	227	255	
	HDL min-max	22– 89	30 – 119	< 0,001
	Median und IQR	53,0 ± 16,0	67,0 ± 20,0	
60 – 64 Jahre	n	121	141	
	HDL min-max	29– 93	36 – 135	< 0,001
	Median und IQR	54,0 ± 21,0	68,0 ± 21,0	
65 – 69 Jahre	n	301	389	
	HDL min-max	23 – 122	31 – 130	< 0,001
	Median und IQR	53,0 ± 21,0	69,0 ± 21,0	
70 – 74 Jahre	n	245	202	
	HDL min-max	27 – 107	32 – 153	< 0,001
	Median und IQR	54,0 ± 18,0	70,0 ± 23,0	
≥ 75 Jahre	n	24	23	
	HDL min-max	30 – 105	40 – 104	0,077
	Median und IQR	57,0 ± 16,0	66,0 ± 16,0	

* Asymptotische Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; IQR: Interquartilsabstand; min-max: minimales und maximales HDL-Cholesterin in mg/dl.

7.2.5 Diabetes

Unter allen Probanden der Berliner Altersstudie II ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung litten 171 Personen an Diabetes mellitus. Dies traf für 11,8% der Männer, aber nur auf 6,2% der Frauen zu. Über die Altersgruppen von 60-74 Jahren konnte dieser Unterschied als signifikant nachgewiesen werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Deskriptiv-statistische Kennwerte des Vorliegens von Diabetes im Geschlechtervergleich in Altersgruppen unter Studienteilnehmern ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung

		Männer	Frauen	P*
20 – 39 Jahre	n	227	255	
	Diabetiker	0 (0%)	1 (0%)	1,000
	Nichtdiabetiker	227	254	
60 – 64 Jahre	n	121	141	
	Diabetiker	23 (19%)	11 (8%)	0,009
	Nichtdiabetiker	98	130	
65 – 69 Jahre	n	301	389	
	Diabetiker	42 (14%)	31 (8%)	0,013
	Nichtdiabetiker	259	358	
70 – 74 Jahre	n	245	202	
	Diabetiker	40 (16%)	17 (8%)	0,015
	Nichtdiabetiker	205	185	
≥ 75 Jahre	n	24	23	
	Diabetiker	3 (13%)	3 (13%)	1,000
	Nichtdiabetiker	21	20	

* Exakte Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; % der Diabetiker innerhalb der Geschlechts- und Altersgruppe.

7.2.6 Raucherstatus

288 Probanden (14,8%) ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung waren entsprechend der Eigenanamnese aktuell Raucher. Dies traf für 13,5% der Frauen und 16,3% der Männer zu, ohne dass in einer der Altersgruppen ein signifikanter Geschlechterunterschied nachgewiesen werden konnte (Tabelle 9).

Tabelle 9: Raucherstatus im Geschlechtervergleich in Altersgruppen der Studienteilnehmer ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung

		Männer	Frauen	P*
20 – 39 Jahre	n	227	255	
	Raucher	77 (34%)	71 (28%)	0,166
	Nichtraucher	150	184	
60 – 64 Jahre	n	121	141	
	Raucher	19 (16%)	14 (10%)	0,192
	Nichtraucher	102	127	
65 – 69 Jahre	n	301	389	
	Raucher	34 (11%)	38 (10%)	0,532
	Nichtraucher	267	351	
70 – 74 Jahre	n	245	202	
	Raucher	19 (8%)	13 (6%)	0,713
	Nichtraucher	226	189	
≥ 75 Jahre	n	24	23	
	Raucher	1 (13%)	0 (13%)	1,000
	Nichtraucher	23	23	

* Exakte Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; % der Raucher innerhalb der Geschlechts- und Altersgruppe.

7.3 Ermittlung der Risikoscores

7.3.1 10-Jahres Risikoniveau für einen Myokardinfarkt nach PROCAM

Aus n=1928 wurden aufgrund der Zugehörigkeit zur Altersgruppe der über 75- Jährigen 33 Probanden (1,7%) ausgeschlossen. In der für die Berechnung von PROCAM zulässigen Altersgruppe von 20-75 Jahren befanden sich n=1895 (98,3%) Probanden.

In die Berechnung des kardiovaskulären Risikos nach PROCAM geht als einzigem der verwendeten Risikorechner die Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankung ein. Von n=1895 mussten 393 (20,7%) Probanden ausgeschlossen werden, da diese Unsicherheit bezüglich

der Familienanamnese für CVD entweder bei einem Familienmitglied oder bei mehreren Familienmitgliedern (Eltern und Geschwister) angaben (Abbildung 3).

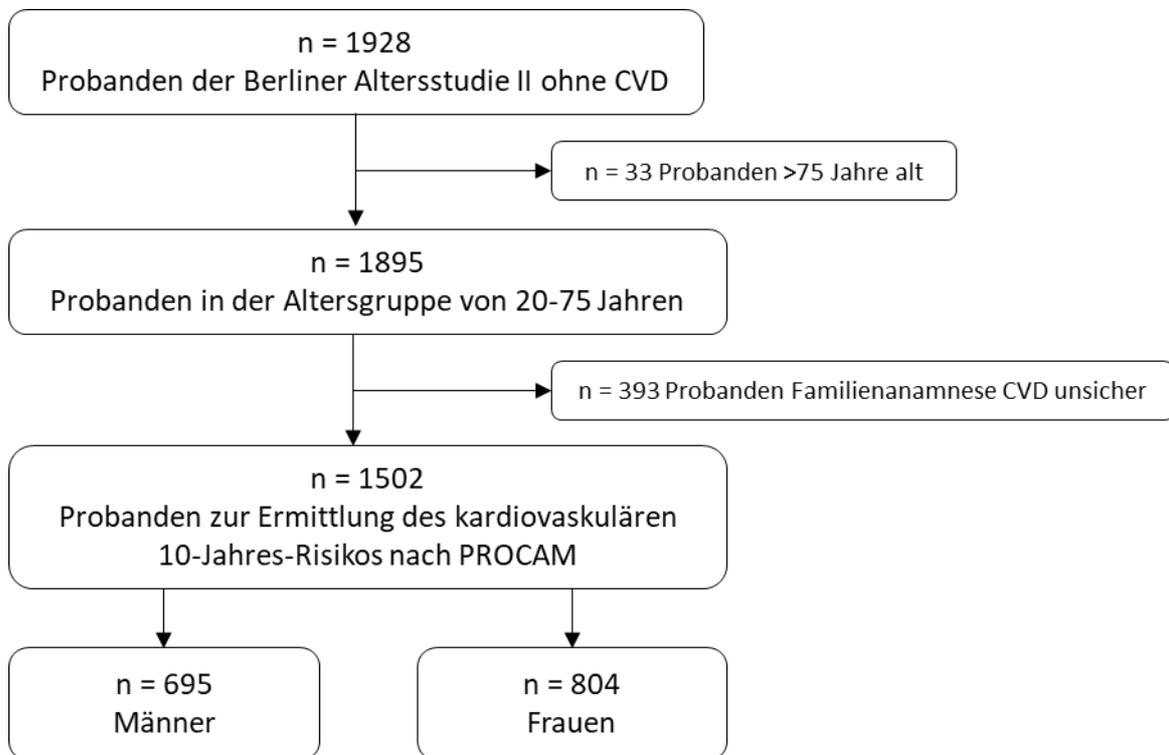


Abbildung 3: Ausschlüsse und Fallzahlen für die Ermittlung des 10-Jahres Ereignisrisikos nach PROCAM. CVD: kardiovaskuläre Erkrankung.

Es wurde bei 1502 (77,9%) der ursprünglich 1928 Probanden ohne CVD mittels PROCAM das Risiko ermittelt, in den 10 Jahren nach Untersuchung ein koronares Ereignis zu erleiden. Davon waren 804 (53,5%) Probandinnen weiblich, 695 (46,3%) männlich.

Das Risiko nach PROCAM steigt für beide Geschlechter mit zunehmendem Alter deutlich an (Abbildung 4 und 5).

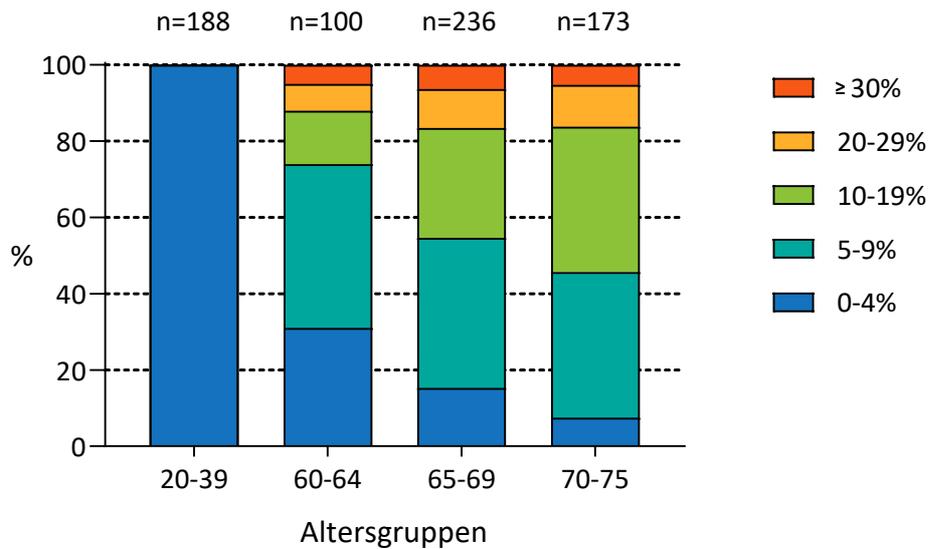


Abbildung 4: Darstellung des 10-Jahres Risikos für einen Myokardinfarkt in % nach PROCAM für Männer nach Altersgruppen

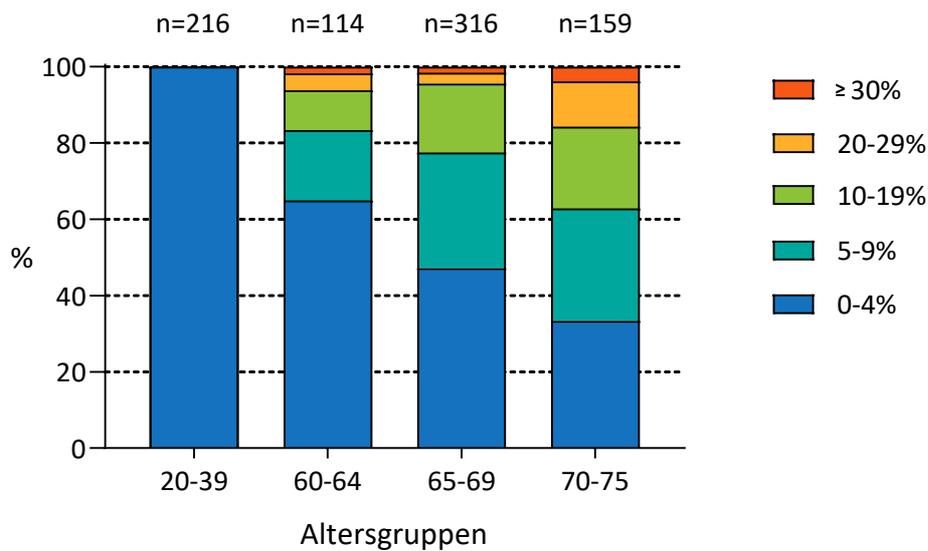


Abbildung 5: Darstellung des 10-Jahres Risikos für einen Myokardinfarkt in % nach PROCAM für Frauen nach Altersgruppen

Die Höhe des PROCAM-Scores bei Männern war signifikant höher als die der Frauen; $p < 0,001$.

227 Männer (32,7%) erreichten ein 10-Jahres Risiko für ein koronares Ereignis von 10% oder höher, wohingegen nur 149 Frauen (18,5%) dieses Risikoniveau hatten.

Davon lag das Risiko von 79 Männern (11,4%) sogar bei 20% oder höher, wohingegen dies nur bei 46 Frauen (5,7%) der Fall war.

7.3.2 10-Jahres Risiko für koronare Herzerkrankung nach Framingham 1998

Von den n=1928 Probanden ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung wurden aufgrund der Zugehörigkeit zur Altersgruppe unter 30 oder über 74 Jahren 352 Probanden (18,3%) ausgeschlossen. In der für die Berechnung von Framingham 1998 zulässigen Altersgruppe von 30-74 Jahren befanden sich n=1576 (81,7 %) Probanden.

Nun wurde bei n=1576 Probanden, davon 756 Männer und 820 Frauen mittels Framingham 1998 das Risiko ermittelt, in den 10 Jahren nach der Untersuchung ein koronares Ereignis zu erleiden (Abbildung 6).

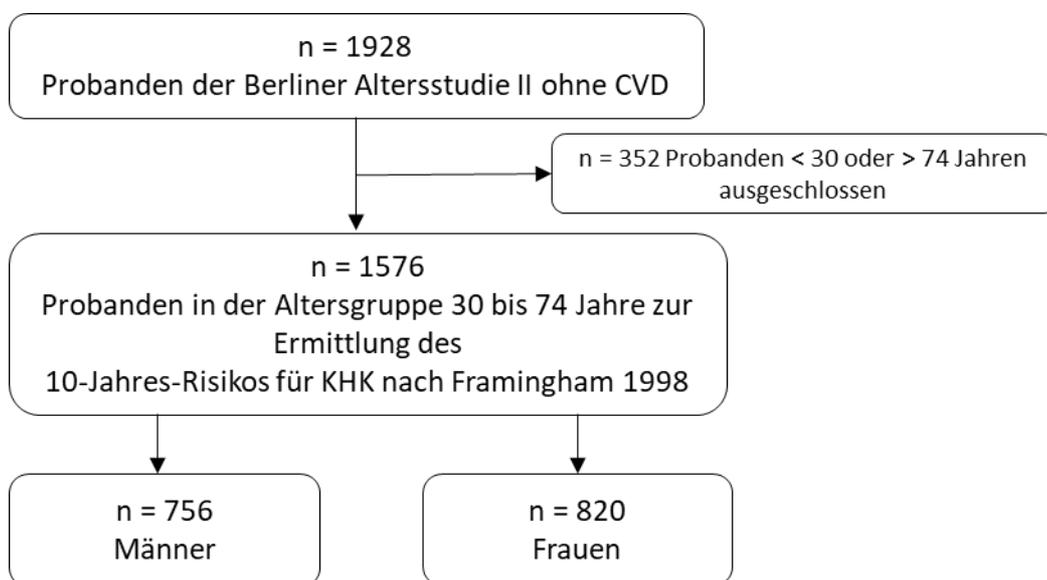


Abbildung 6: Ausschlüsse und Fallzahlen für die Ermittlung des 10-Jahres Risikos für koronare Herzerkrankung nach Framingham 1998. CVD: kardiovaskuläre Erkrankung.

Die Zunahme des Risikos ist unter beiden Geschlechtern mit steigendem Alter deutlich, nach Framingham 1998 erreichen jedoch 9 (10%) der jungen Männer in der Altersgruppe von 30-39 Jahren ein 5-9%iges Risiko für koronare Erkrankung (siehe Abbildung 7 und 8).

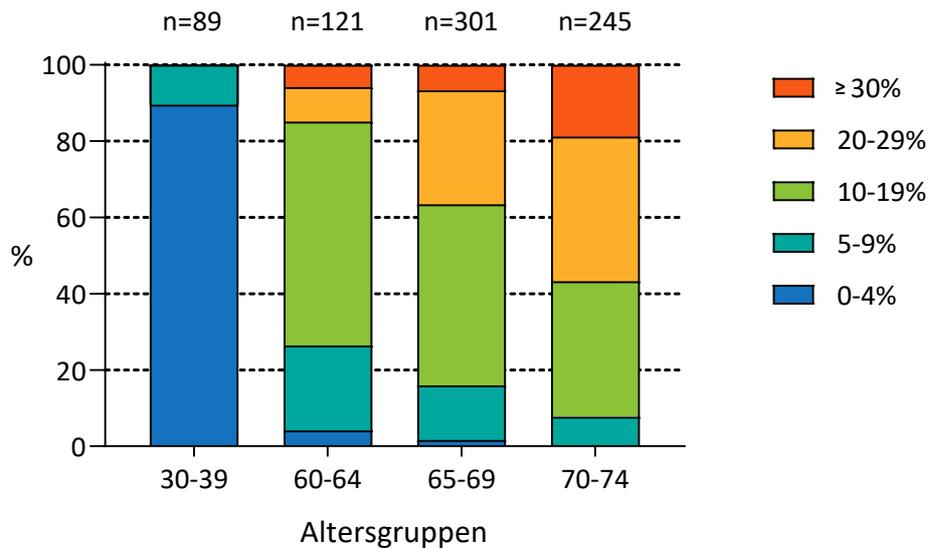


Abbildung 7: Darstellung des 10-Jahres Risikos für koronare Herzerkrankung in % nach Framingham 1998 für Männer nach Altersgruppen

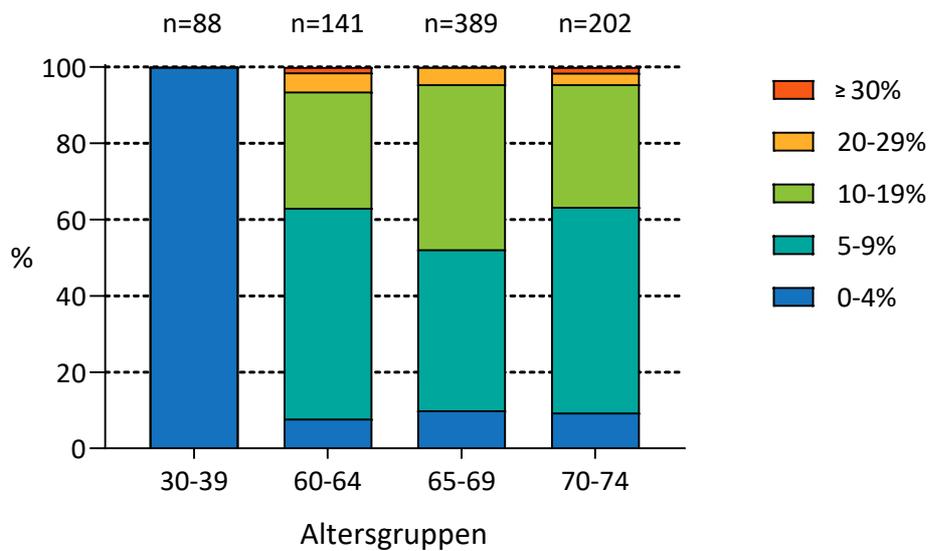


Abbildung 8: Darstellung des 10-Jahres Risikos für koronare Herzerkrankung in % nach Framingham 1998 für Frauen nach Altersgruppen

Die Gegenüberstellung beider Geschlechter zeigte, dass 568 Männer (75,1%) ein 10-Jahres Risiko für ein koronares Ereignis von 10% oder höher erreichten, wohingegen nur 264 Frauen (32,2%) bei diesem Risikoniveau lagen. Die Framingham 1998-Scores für Männer (Median 18%) waren signifikant höher als die der Frauen (Median 8%), $p < 0,001$.

Das Risiko von 267 Männern (35,3%) war sogar 20% oder höher, nur bei 31 Frauen (3,8%) war dies der Fall.

7.3.3 Vergleich von PROCAM und Framingham 1998

Im Folgenden wurde das erwartete Ereignisrisiko der 1089 Probanden im Alter von 60-74 Jahren, auf die sowohl Framingham 1998 als auch PROCAM angewendet wurden, verglichen. Hier ist das erwartete 10-Jahres Ereignisrisiko nach Framingham 1998 signifikant höher als nach PROCAM; Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test $p < 0,001$.

Nach Framingham erreichten 280 (20,0%) der Probanden von 60-74 Jahren, für die der Rechner angewendet werden konnte, ein hohes kardiales Risiko, dies war nur bei 123 Probanden (11,3%) nach PROCAM der Fall.

Im geschlechtergetrennten Vergleich des Risikos der männlichen ($p < 0,001$) und weiblichen ($p < 0,001$) Probanden nach Framingham 1998 und PROCAM blieb dieser Unterschied weiterhin signifikant.

7.3.4 Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis nach Framingham 2008

Von den 1928 Probanden ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung wurden aufgrund der Zugehörigkeit zur Altersgruppe unter 30 Jahren 305 Probanden (15,8%) abgezogen. In der für die Berechnung von Framingham 2008 zulässigen Altersgruppe von 30 bis über 75 Jahren befanden sich $n=1623$ (84,2%) Probanden.

Nun wurde bei $n=1623$ (78,18%) der ursprünglich 2076 Probanden mittels Framingham 2008 das Risiko ermittelt, in den 10 Jahren nach der Untersuchung ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, davon waren 780 Männer und 843 Frauen (Abbildung 9).

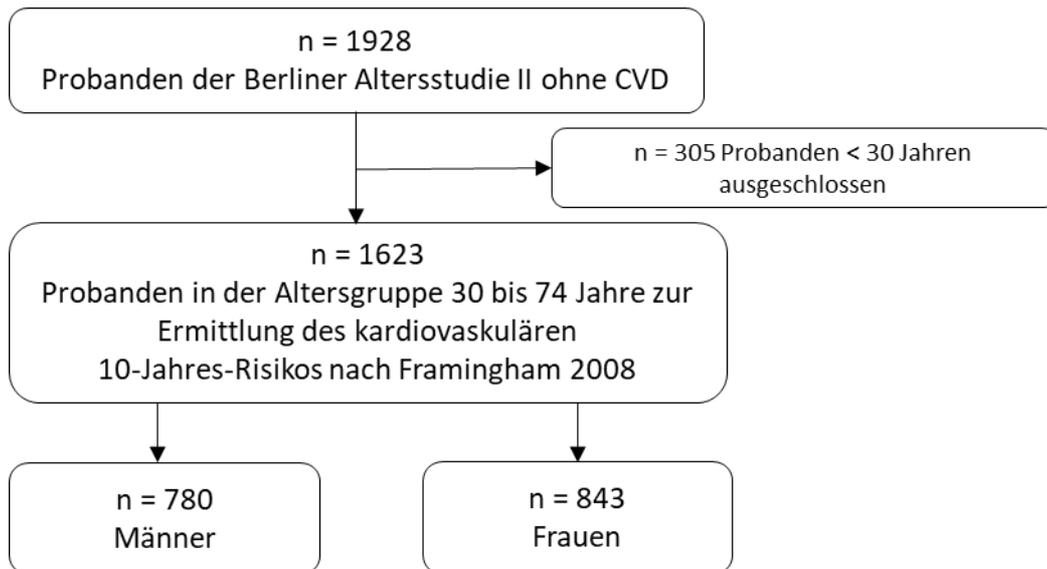


Abbildung 9: Ausschlüsse und Fallzahlen für die Ermittlung des kardiovaskulären 10-Jahres Ereignisrisikos nach Framingham 2008. CVD: kardiovaskuläre Erkrankung.

Nach Framingham 2008 fällt das ermittelte Risiko für beide Geschlechter besonders hoch aus (Abbildung 10 und 11).

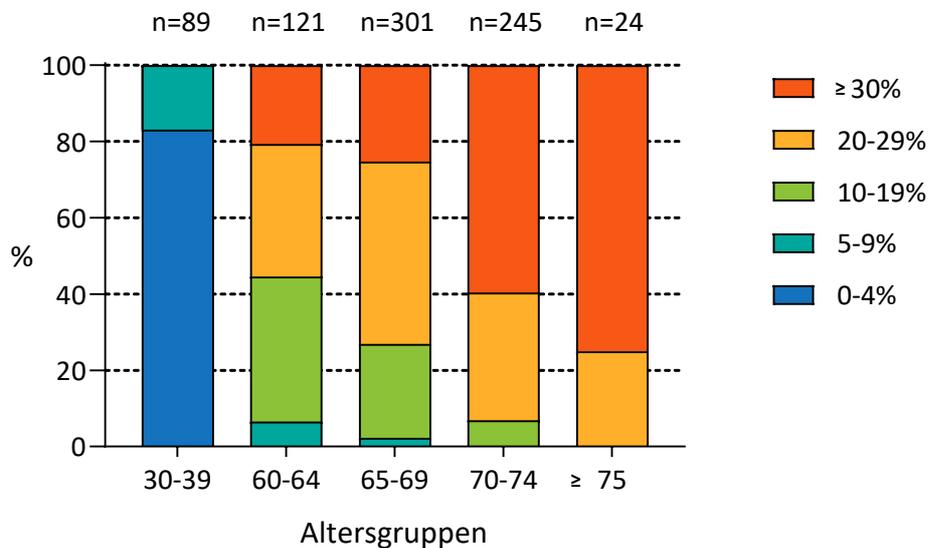


Abbildung 10: Darstellung des 10-Jahres Risikos für kardiovaskuläres Ereignis in % nach Framingham 2008 für Männer nach Altersgruppen

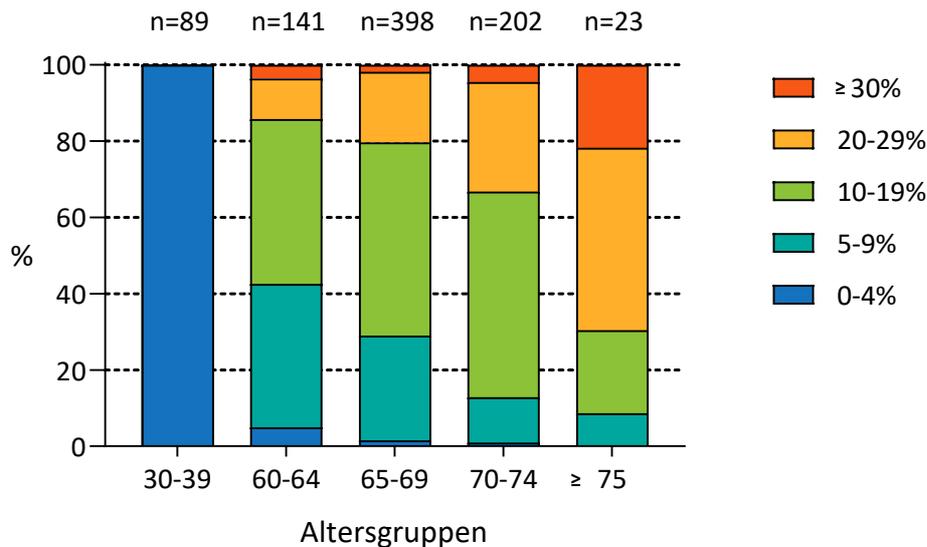


Abbildung 11: Darstellung des 10-Jahres Risikos für kardiovaskuläres Ereignis in % nach Framingham 2008 für Frauen nach Altersgruppen

Die Höhe des Framingham 2008-Scores war für Männer (25,3% Median) signifikant höher als die für Frauen (11,7% Median) ($p < 0,001$).

539 Männer (69,1%) lagen bei einem 10-Jahres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis von 20% oder höher, wohingegen nur 182 Frauen (21,6%) dieses Risikoniveau erreichten.

Das mittlere Risiko in der Altersgruppe der 60-69-Jährigen lag bei den Männern im Mittel bei 23,2% (Median 25,3%), bei den Frauen bei 13,6% (Median 11,7%).

7.3.5 Risiko für den Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis nach SCORE

Aus $n = 1928$ Probanden ohne kardiovaskuläre Erkrankung wurden im nächsten Schritt 976 Probanden (50,6%) mit Zugehörigkeit zur Altersgruppe der unter 40 und über 69-Jährigen ausgeschlossen. Nun wurden von $n = 952$ die 107 Probanden mit Diabetes mellitus ausgeschlossen. Im letzten Schritt wurden von $n = 845$ die 107 mit Niereninsuffizienz Grad 3a oder höher ($eGFR < 60$ ml/min) ausgeschlossen (Abbildung 12).

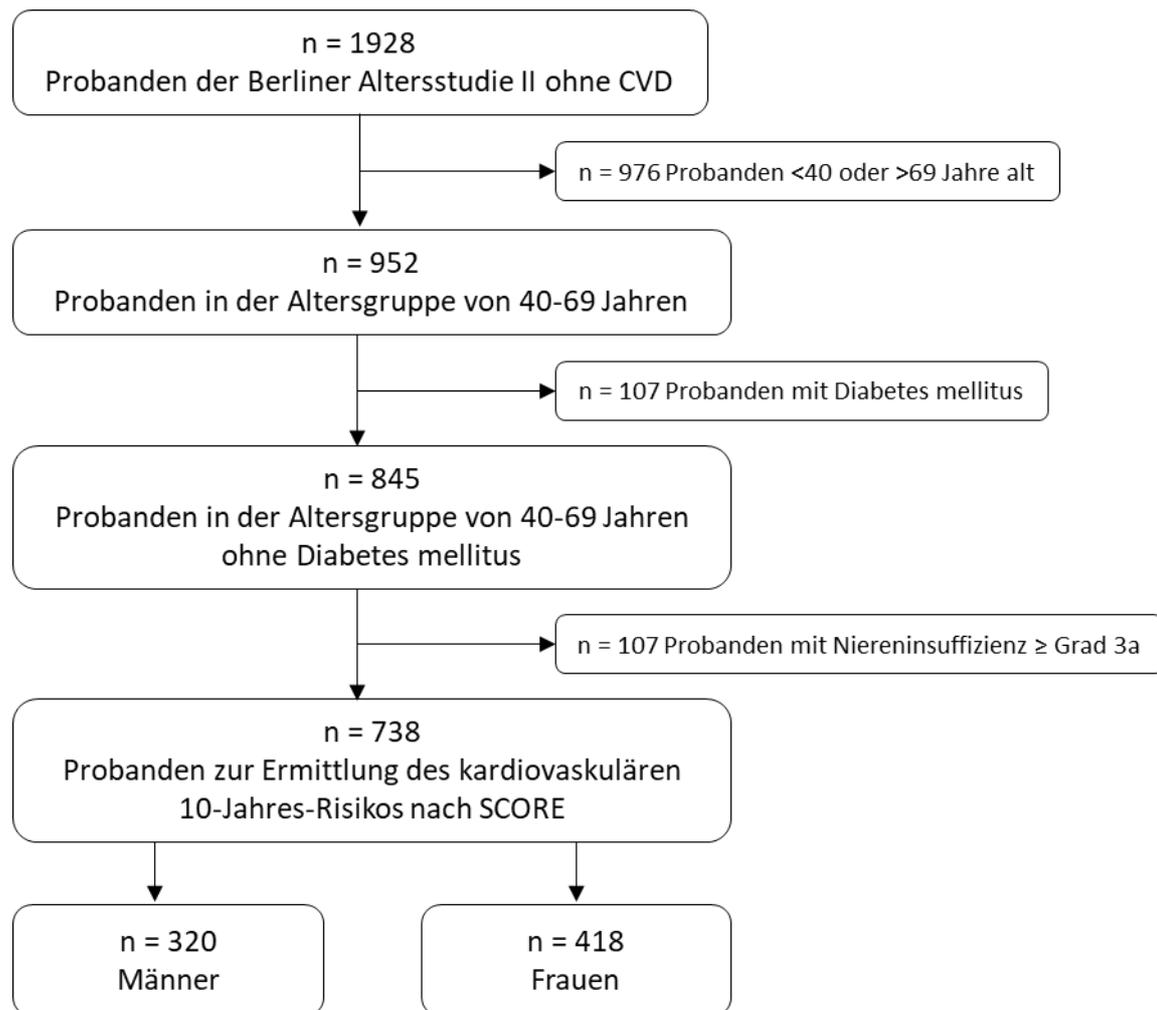


Abbildung 12: Ausschlüsse und Fallzahlen für die Ermittlung des 10-Jahres Ereignisrisikos nach SCORE. CVD: kardiovaskuläre Erkrankung.

Es wurde bei n=738 (38,3%) der ursprünglich 1928 Probanden mittels SCORE das Risiko ermittelt, in den 10 Jahren nach Untersuchung ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Der SCORE wurde bei 320 Männern (Abbildung 13) und 418 Frauen berechnet (Abbildung 14).

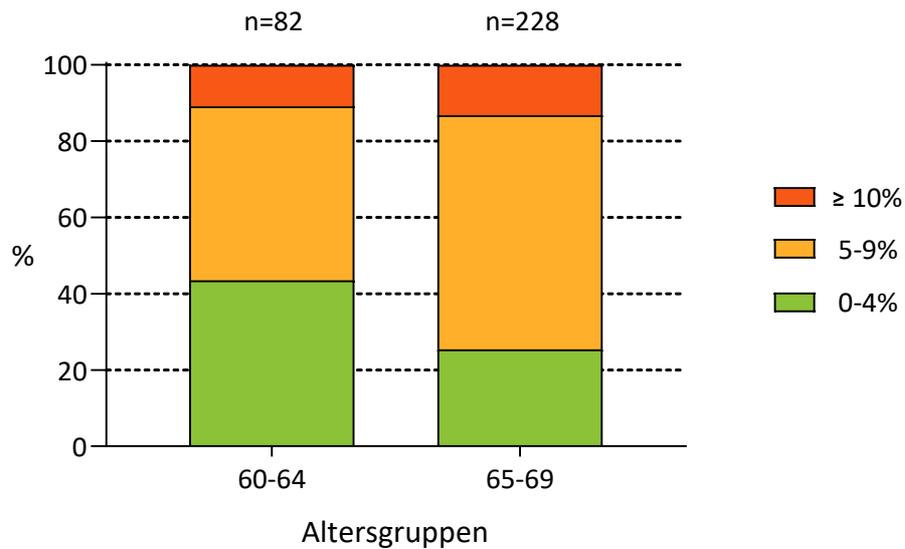


Abbildung 13: Darstellung des 10-Jahres Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis in % nach SCORE 2016 für Männer nach Altersgruppen

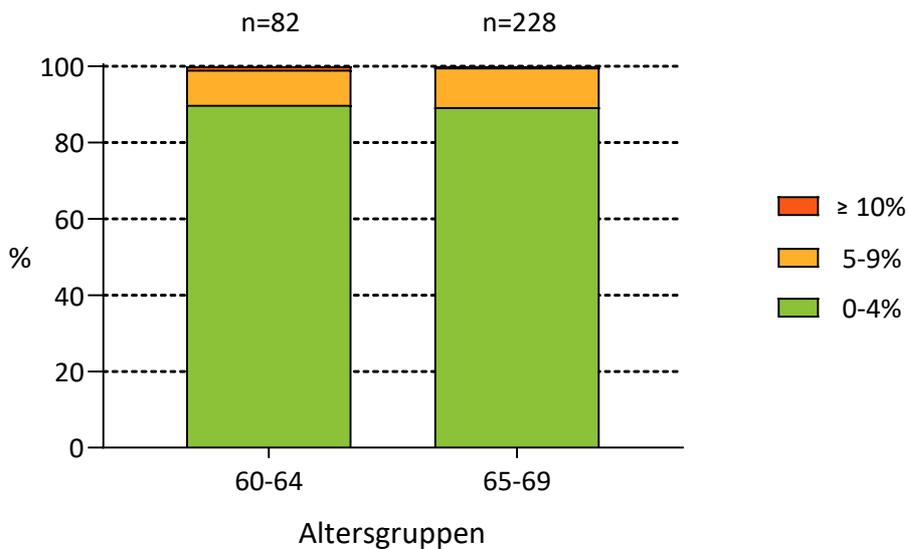


Abbildung 14: Darstellung des 10-Jahres Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis in % nach SCORE 2016 für Frauen nach Altersgruppen

Das mit dem SCORE berechnete Risiko war für Männer signifikant höher als für Frauen; $p < 0,001$.

222 Männer (69,3%) hatten ein 10-Jahres Risiko für den Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis von 5% oder höher, wohingegen nur 44 Frauen (10,5%) dieses Risikoniveau erreichten.

Davon lag das Risiko von 40 Männern (12,5%) sogar bei 10% oder höher in den nächsten 10 Jahren an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben, was nur bei 2 Frauen (0,5%) der Fall war.

7.4 Betrachtung der Hochrisikogruppe

7.4.1 Einschlüsse

In Leitlinien zur kardiovaskulären Prävention wird eine Hochrisikogruppe definiert, die erkannt und bezüglich ihrer Optionen zur Senkung ihres Risikos beraten werden soll. Im Folgenden ist diese Hochrisikogruppe innerhalb der Kohorte der Berliner Altersstudie II näher beschrieben.

Zur Hochrisikogruppe wurden zunächst Probanden mit einem SCORE von $\geq 5\%$ und/ oder einem 10-Jahres Risiko nach PROCAM und/oder Framingham 2008 von $\geq 20\%$ zugeordnet.

Dies betraf in der Altersgruppe von 60-64 Jahren 125 Probanden (47,7% der Altersgruppe), in der älteren Gruppe von 65-69 Jahren 406 Probanden (58,8%).

Der Abbildung 15 und 16 ist zu entnehmen, wie viele Probanden von einem oder mehreren Risikorechnern der Hochrisikogruppe zugeordnet wurden:

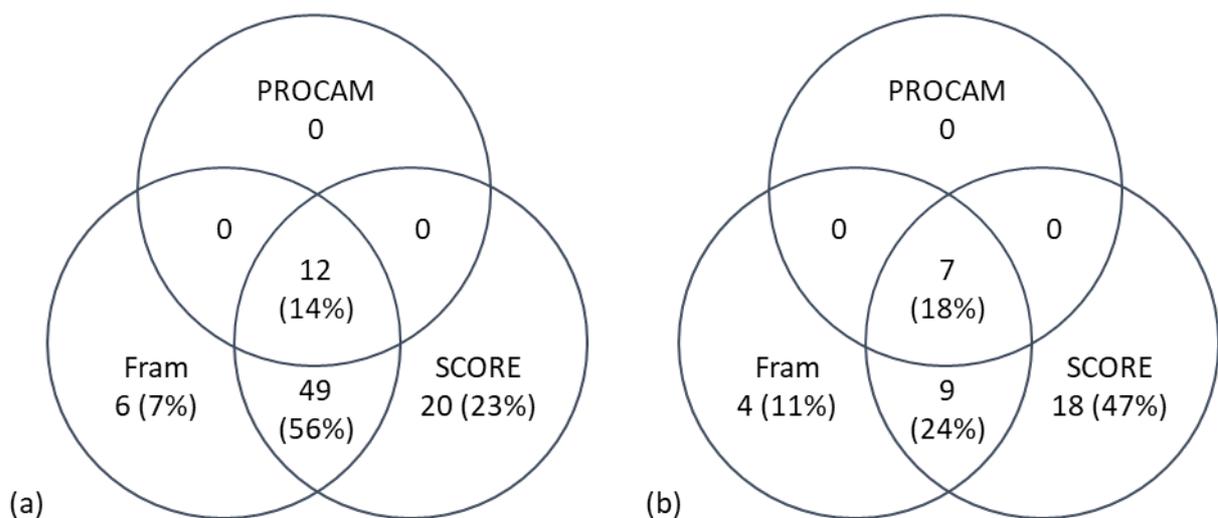


Abbildung 15: Schnittmengen der drei Risikoscores PROCAM, SCORE und Framingham 2008 bei 60-64-Jährigen Probanden der Berliner Altersstudie II mit hohem Risiko. (a) Männer; (b) Frauen. Anzahl der Probanden, die ein Risiko von $\geq 20\%$ nach PROCAM oder Framingham 2008 bzw. $\geq 5\%$ nach SCORE haben.

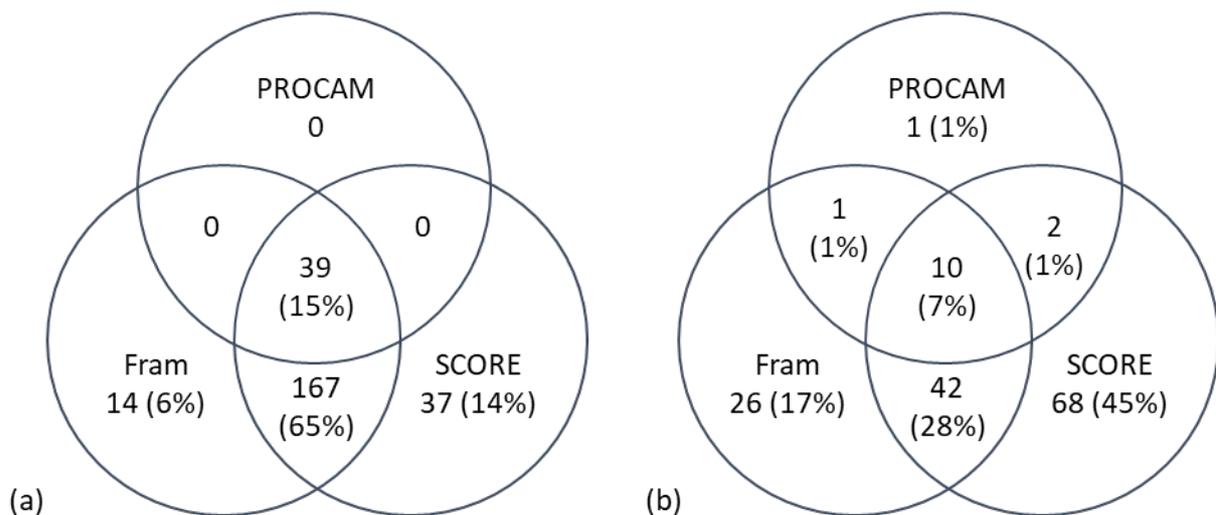


Abbildung 16: Schnittmengen der drei Risikoscores PROCAM, SCORE und Framingham 2008 bei 65-69-Jährigen Probanden der Berliner Altersstudie II mit hohem Risiko. (a) Männer; (b) Frauen. Anzahl der Probanden, die ein Risiko von $\geq 20\%$ nach PROCAM oder Framingham 2008 bzw. $\geq 5\%$ nach SCORE haben.

Nachdem 532 Probanden mit einem Risikoniveau nach SCORE von $\geq 5\%$ und/oder einem 10-Jahres Risiko nach PROCAM und/ oder Framingham 2008 von $\geq 20\%$ identifiziert waren, wurden 10 weitere Probanden aufgrund von einzelnen deutlich erhöhten Risikofaktoren in die Hochrisikogruppe eingeschlossen. Dies betraf Personen mit einem Gesamtcholesterin >310 mg/dL oder einem Blutdruck von $\geq 180/110$ mmHg, moderater Niereninsuffizienz ab Grad 3 mit GFR 30–59 mL/min/1.73 m² sowie Diabetiker.

In der gesamten Hochrisikogruppe der Altersgruppe von 60-64 Jahren waren 87 Probanden männlich, 41 weiblich. Nur unter den Frauen wurden 3 Probandinnen aufgrund deutlich erhöhter einzelner Risikofaktoren eingeschlossen, unter den Männern keiner.

In der Hochrisikogruppe der Altersgruppe von 65-69 Jahren waren 257 Probanden männlich, 157 weiblich. Nur unter den Frauen wurden 7 Probandinnen aufgrund deutlich erhöhter einzelner Risikofaktoren eingeschlossen, unter den Männern keiner.

542 (56,9%) von 952 Probanden in der Altersgruppe von 60-69 Jahren ohne kardiovaskuläre Erkrankung sind dieser Hochrisikogruppe zuzuordnen. Davon sind 344 (63,5%) Probanden männlich und 198 (36,5%) weiblich (Exakte Signifikanz 2-seitig $p < 0,001$).

In der Hochrisikogruppe befanden sich 128 (46,2%) aller Probanden im Alter von 60-64 Jahren. Davon waren 87 männlich und 41 weiblich (Exakte Signifikanz 2-seitig $p < 0,001$). Dies entspricht

71,9% der männlichen vs. 29,1% der weiblichen Probanden dieser Altersgruppe ohne kardiovaskuläre Erkrankung.

In der Hochrisikogruppe der bisher nicht kardiovaskulär erkrankten Probanden im Alter von 65-69 Jahren befanden sich 414 (55,4%) Personen, unter denen 257 männlich und 157 weiblich waren (Exakte Signifikanz 2-seitig $p < 0,001$). Dies entspricht 85,4% der männlichen vs. 40,4% der weiblichen Probanden dieser Altersgruppe ohne kardiovaskuläre Erkrankung.

7.4.2 Bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, Hoch- und Niedrigrisikogruppe

Interessant ist an dieser Stelle auch noch einmal der Rückblick auf die Gesamtkohorte. Die Abbildungen 17 und 18 zeigen, wie viele Probanden innerhalb einer Altersgruppe bereits eine diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung haben und wie viele ein hohes bzw. niedriges Risiko aufweisen.

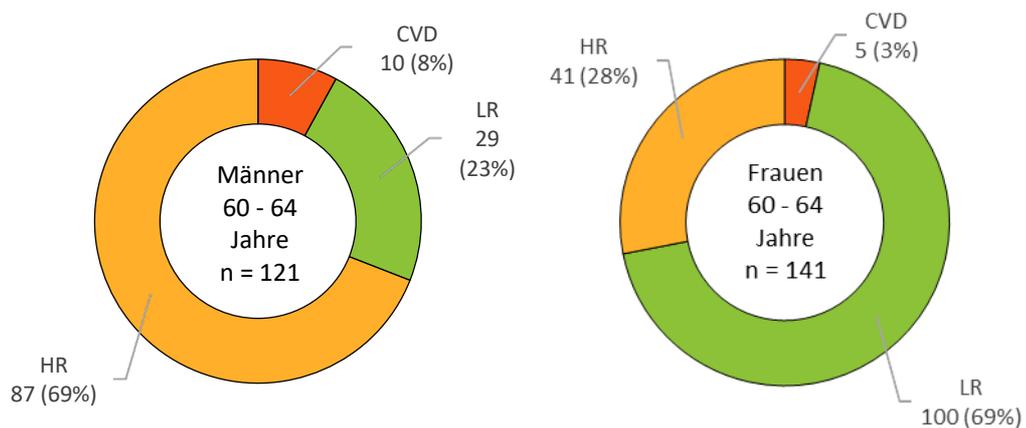


Abbildung 17: Darstellung für Männer und Frauen der Altersgruppe 60-64 Jahre; HR= high risk; LR= low risk; CVD= kardiovaskuläre Vorerkrankung



Abbildung 18: Darstellung für Männer und Frauen der Altersgruppe 65-69 Jahre; HR= high risk; LR= low risk; CVD= kardiovaskuläre Vorerkrankung

Gerade in der Altersgruppe von 65-69 Jahren gibt es nur noch wenige Männer mit einem niedrigen Risiko.

7.4.3 Ergebnisse der Blutdruckmessungen

Die Ergebnisse der Blutdruckmessungen der Hochrisikogruppe sind in Tabelle 14 dargestellt. Unter den 60-64-Jährigen wurden bei Frauen höhere systolische Blutdruckwerte gemessen als bei Männern. Dieser Unterschied konnte als signifikant nachgewiesen werden ($T = -2,238$; $p = 0,029$; $df = 57,086$).

Auch in der Gruppe der 65-69-Jährigen lagen die systolischen Blutdruckwerte bei Frauen signifikant höher als bei Männern ($T = -2,630$; $p = 0,009$; $df = 257,401$).

Tabelle 10: Deskriptiv-statistische Kennwerte des systolischen Blutdrucks im Geschlechtervergleich in Altersgruppen unter Studienteilnehmern der Hochrisikogruppe für kardiovaskuläres Ereignis

		Männer	Frauen	P*
60 – 64 Jahre	n	87 (68%)	41 (32%)	
	min-max	78 – 183	114 – 200	0,029
	Mittelwert und SD	144,69 ± 15,29	153,56 ± 23,11	
65 – 69 Jahre	n	257 (62%)	157 (38%)	
	min-max	94 – 196	92 – 237	0,009
	Mittelwert und SD	146,90 ± 16,83	152,47 ± 23,06	

* Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; min-max: minimaler und maximaler gemittelter systolischer Blutdruck in mmHg.

Im Folgenden wurde untersucht, wie viele männliche bzw. weibliche Teilnehmer der jeweiligen Altersgruppe die empfohlenen Zielwerte für den systolischen Blutdruck von $<140/90$ mmHg erreichten und ob dies unter Einnahme von einem blutdrucksenkenden Medikament geschah oder nicht (Tabelle 15 und 16).

Von den Männern der hier betrachteten Hochrisikogruppe hatten 241 (70,1%) einen systolischen Blutdruck von $\geq 140/90$ mmHg, dies war bei 138 (69,7%) der Frauen der Fall. Bei genauerer Betrachtung besteht nur über die Altersgruppe der 65-69-Jährigen ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p < 0,001$).

Tabelle 11: Häufigkeit des Blutdrucks im Zielbereich von 140/90mmHg bzw. über dem Zielbereich und der Einnahme von antihypertensiver Medikation im Geschlechtervergleich in der Altersgruppe 60-64 Jahre unter Studienteilnehmern der Hochrisikogruppe für kardiovaskuläres Ereignis

Blutdruck		Männer	Frauen	P*
	n	22	13	
< 140/90	Medikation ja	9 (41%)	6 (46%)	1,000
	Medikation nein	13 (59%)	7 (54%)	
	n	65	28	
≥ 140/90	Medikation ja	33 (51%)	15(54%)	0,825
	Medikation nein	32 (49%)	13 (46%)	

* Exakte Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; Medikation ja: unter Medikation mit Antihypertensivum; Medikation nein: ohne Medikation mit Antihypertensivum; %: Prozent der Probanden mit bzw. ohne Medikation innerhalb der Geschlechts- und Altersgruppe.

Es zeigt sich, dass 39,8% der hypertensiven Männer und 56,5% der hypertensiven Frauen trotz Medikation das Blutdruckziel nicht erreichen.

Tabelle 12: Häufigkeit des Blutdrucks im Zielbereich von 140/90mmHg bzw. über dem Zielbereich und der Einnahme von antihypertensiver Medikation im Geschlechtervergleich in der Altersgruppe 65-69 Jahre unter Studienteilnehmern der Hochrisikogruppe für kardiovaskuläres Ereignis

Blutdruck		Männer	Frauen	P*
	n	81	47	
< 140/90	Medikation ja	41 (51%)	24 (51%)	1,000
	Medikation nein	40 (49%)	23 (49%)	
	n	176	110	
≥ 140/90	Medikation ja	63 (36%)	63 (57%)	0,001
	Medikation nein	113 /64%)	47 (43%)	

* Exakte Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; Medikation ja: unter Medikation mit Antihypertensivum; Medikation nein: ohne Medikation mit Antihypertensivum; %: Prozent der Probanden mit bzw. ohne Medikation innerhalb der Geschlechts- und Altersgruppe.

7.4.4 Ergebnisse der Lipidbestimmungen

Die Ergebnisse der Gesamtcholesterin-Bestimmungen sind in Tabelle 17 dargestellt. In der Gruppe der 60-64-Jährigen wurden bei Frauen höhere Gesamtcholesterinwerte gemessen als bei Männern. Dieser Unterschied konnte als signifikant nachgewiesen werden ($T=-6,003$; $p< 0,001$; $df= 126$).

Auch in der Gruppe der 65-69-Jährigen lagen bei den Frauen die Gesamtcholesterinwerte signifikant höher als bei Männern ($T= -6,929$; $p< 0,001$; $df= 412$).

Tabelle 13: Deskriptiv-statistische Kennwerte des Gesamtcholesterin-Spiegels im Geschlechtervergleich in Altersgruppen unter Studienteilnehmern der Hochrisikogruppe für kardiovaskuläres Ereignis

		Männer	Frauen	P*
60 – 64 Jahre	n	87 (68%)	41 (32%)	
	min-max	126-304	162-336	< 0,001
	Mittelwert und SD	203,22 ± 36,52	246,54 ± 41,28	
65 – 69 Jahre	n	257 (62%)	157 (38%)	
	min-max	113-398	143-373	< 0,001
	Mittelwert und SD	208,07 ± 40,14	237,55 ± 44,90	

* Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; min-max: minimales und maximales Gesamtcholesterin in mg/dl.

In der Gruppe der Hochrisikopatienten hatten 355 Probanden ein Gesamtcholesterin von über 200mg/dl. Dies waren mit 159 signifikant häufiger Frauen (80,3% der Frauen der Hochrisikogruppe) als Männer (57,0% der Männer der Hochrisikogruppe) (Exakte Signifikanz zweiseitig $p < 0,001$).

In der Gruppe der Hochrisikopatienten hatten 163 Probanden ein Gesamtcholesterin von 240mg/dl oder höher. Dies waren 64 (18,6% der Männer der Hochrisikogruppe) Männer vs. 99 (50%) Frauen (Exakte Signifikanz zweiseitig $p < 0,001$).

Betrachtet man nur das LDL-Cholesterin, so blieben die Mittelwerte bei Frauen höher als bei Männern (Tabelle 18).

In der Gruppe der 60-64-Jährigen wurden bei Frauen signifikant höhere LDL-Cholesterin-Werte gemessen als bei Männern ($T = -4,626$; $p < 0,001$; $df = 126$). Auch in der Gruppe der 65-69-jährigen war dies der Fall ($T = -4,381$; $p < 0,001$; $df = 412$).

Tabelle 14: Deskriptiv-statistische Kennwerte des LDL-Cholesterin-Spiegels im Geschlechtervergleich in Altersgruppen unter Studienteilnehmern der Hochrisikogruppe für kardiovaskuläres Ereignis

		Männer	Frauen	P*
60 – 64 Jahre	n	87 (68%)	41 (32%)	
	min-max	43 – 221	79-231	< 0,001
	Mittelwert und SD	124,40 ± 34,91	146,52 ± 38,74	
65 – 69 Jahre	n	257 (62%)	157 (38%)	
	min-max	44-279	32-296	< 0,001
	Mittelwert und SD	130,51 ± 34,32	146,87 ± 40,72	

* Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; SD: Standardabweichung; min-max: minimales und maximales LDL-Cholesterin in mg/dl.

Im Folgenden wurde untersucht, wie viele weibliche und männliche Probanden das LDL-Cholesterin-Ziel für Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko von <100 mg/dL erreichten und ob dies unter Einnahme von lipidsenkender Medikation geschah. Bezüglich dieser Zielerreichung fanden sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede (Tabelle 19).

Tabelle 15: Häufigkeit des LDL-Cholesterin-Spiegels im Zielbereich bzw. über dem Zielbereich und der Einnahme von lipidsenkender Medikation im Geschlechtervergleich in der Altersgruppe 60-64 Jahre unter Studienteilnehmern der Hochrisikogruppe für kardiovaskuläres Ereignis

LDL-Cholesterin		Männer	Frauen	P*
	n	22	2	
< 100	Medikation ja	10 (46%)	1 (50%)	1,000
	Medikation nein	12 (54%)	1 (50%)	
	n	65	39	
≥ 100	Medikation ja	3 (5%)	3 (8%)	0,669
	Medikation nein	62 (95%)	36 (92%)	

* Exakte Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; Medikation ja: unter Medikation mit Lipidsenker; Medikation nein: ohne Medikation mit Lipidsenker; %: Prozent der Probanden mit bzw. ohne Medikation innerhalb der Geschlechts- und Altersgruppe.

458 (84,5%) aller Hochrisikoprobanden hatten ein nicht zum Zielwert von <100mg/dl bzw. überhaupt nicht medikamentös behandeltes erhöhtes LDL-Cholesterin. Allerdings nahm hiervon mit 90,8% die große Mehrheit keinen Lipidsenker ein (Tabelle 20).

Tabelle 16: Häufigkeit des LDL-Cholesterin-Spiegels im Zielbereich bzw. über dem Zielbereich und der Einnahme von lipidsenkender Medikation im Geschlechtervergleich in der Altersgruppe 65-69 Jahre unter Studienteilnehmern der Hochrisikogruppe für kardiovaskuläres Ereignis

LDL-Cholesterin		Männer	Frauen	P*
	n	42	18	
< 100	Medikation ja	16 (38%)	5 (27%)	0,560
	Medikation nein	26 (62%)	13 (72%)	
	n	215	139	
≥ 100	Medikation ja	27 (13%)	9 (7%)	0,073
	Medikation nein	188 (87%)	130 (93%)	

* Exakte Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; Medikation ja: unter Medikation mit Lipidsenker; Medikation nein: ohne Medikation mit Lipidsenker; %: Prozent der Probanden mit bzw. ohne Medikation innerhalb der Geschlechts- und Altersgruppe.

7.4.5 Erreichen des Blutzuckerziels

Alle der 107 Diabetiker im Alter von 60 bis 69 Jahren wurden der Hochrisikogruppe zugeordnet. Die folgenden Tabellen stellen dar, wie häufig das zum Zeitpunkt der Erhebung entsprechend der „European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention“ (Perk et al. 2012) geltende HbA1c-Ziel von <7% erreicht wurde. Dies war bei 30% der Diabetiker nicht der Fall. Im Geschlechtervergleich zeigten sich hier keine signifikanten Unterschiede.

In der Altersgruppe der 60-64-Jährigen gab keiner der über dem Zielwert liegenden Probanden an, kein Antidiabetikum einzunehmen (Tabelle 21).

Tabelle 17: Häufigkeit des HbA1c in % im Zielbereich bzw. über dem Zielbereich und der Einnahme von antidiabetischer Medikation im Geschlechtervergleich in der Altersgruppe 60-64 Jahre unter Studienteilnehmern der Hochrisikogruppe für kardiovaskuläres Ereignis

HbA1c		Männer	Frauen	P*
	n	15	8	
< 7%	Medikation ja	10 (67%)	3 (38%)	0,365
	Medikation nein	5 (33%)	5 (62%)	
	n	5	3	
≥ 7%	Medikation ja	5 (100%)	3 (100%)	0,942
	Medikation nein	0	0	
fehlt		3	0	

*Asymptotische Signifikanz 2-seitig; Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; %: Prozent innerhalb der Geschlechts- und Altersgruppe.

In der Altersgruppe von 65-69 Jahren waren 27% der Diabetiker nicht zum leitliniengerechten HbA1c-Ziel von <7% behandelt, hiervon gaben wiederum 35% an, keine antidiabetische Medikation einzunehmen und kein Insulin zu spritzen (Tabelle 22).

Tabelle 18: Häufigkeit des HbA1c in % im Zielbereich bzw. über dem Zielbereich und der Einnahme von antidiabetischer Medikation im Geschlechtervergleich in der Altersgruppe 65-69 Jahre unter Studienteilnehmern der Hochrisikogruppe für kardiovaskuläres Ereignis

HbA1c		Männer	Frauen	P*
	n	29	23	
< 7%	Medikation ja	18 (62%)	8 (35%)	0,130
	Medikation nein	11 (38%)	15 (65%)	
	n	13	7	
≥ 7%	Medikation ja	9 (69%)	4 (57%)	0,637
	Medikation nein	4 (31%)	3 (43%)	
fehlt		0	1	

*Asymptotische Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; %: Prozent innerhalb der Geschlechts- und Altersgruppe.

7.4.6 Raucher innerhalb der Hochrisikogruppe

Unter den 542 Probanden der Hochrisikogruppe waren 84 (17,7%) Raucher. Unter den Probanden ohne kardiovaskuläre Erkrankung dieser Altersgruppe hatte 105 Personen angegeben, Raucher zu sein. Damit sind 80% der Raucher der Altersgruppe von 60-69 der Hochrisikogruppe zuzuordnen. Auch unter den Rauchern der Hochrisikogruppe waren nicht signifikant mehr Frauen oder Männer (Tabelle 23).

Tabelle 19: Deskriptiv-statistische Kennwerte des Raucherstatus im Geschlechtervergleich nach Altersgruppen unter Studienteilnehmern der Hochrisikogruppe für kardiovaskuläres Ereignis

		Männer	Frauen	P*
60 – 64 Jahre	n	87 (68%)	41 (32%)	
	Anzahl Raucher	19 (22%)	10 (24%)	0,655
	Anzahl Nichtraucher	68 (78%)	31 (76%)	
65 – 69 Jahre	n	257 (62%)	157 (38%)	
	Anzahl Raucher	34 (13%)	21 (13%)	1,000
	Anzahl Nichtraucher	223 (87%)	136 (87%)	

*Exakte Signifikanz 2-seitig: Vergleich zwischen den Geschlechtern in der jeweiligen Altersgruppe; n: Anzahl der Teilnehmer; %: Prozent der Raucher oder Nichtraucher innerhalb der Geschlechts- und Altersgruppe.

8 Diskussion

8.1 Kardiovaskuläre Erkrankung unter Teilnehmern der Berliner Altersstudie II

Ein Indikator für die kardiovaskuläre Gesundheit der Kohorte der Berliner Altersstudie ist die Prävalenz einer kardiovaskulären Erkrankung im Vergleich zu anderen Untersuchungen in Deutschland.

Insgesamt waren 148 Probanden (7,1%) der Berliner Altersstudie II positiv für die Anamnese einer KHK, Apoplex, pAVK oder einer Erkrankung der hirnversorgenden Arterien.

Betrachtet man im Vergleich mit einer anderen deutschen populationsbasierten Kohorte nur die Prävalenz von KHK, Apoplex und pAVK, so hatten 112 (5,4%) der BASE-II-Probanden, aber 6,1% der Teilnehmer der Würzburger STAAB-Studie (Tiffe et al. 2017), die ebenfalls auf einer ähnlichen Altersgruppe beruht, eine positive Anamnese.

In der Kohorte der Berliner Altersstudie II war die Prävalenz der KHK mit 3,5% signifikant höher als die eines Apoplex mit 1,6% und der pAVK mit 0,5%. Auch bei STAAB war häufiger eine positive Anamnese für KHK (3,8%) als für Apoplex (1,9%) und pAVK (0,7%) erhoben worden. Die Prozentzahl der einzelnen Ereignisse lag jedoch etwas höher als in unserer Erhebung. Somit zeigt sich hier ein Hinweis auf eine etwas bessere kardiovaskuläre Gesundheit der BASE-II-Kohorte.

Auch im Vergleich zu anderen Erhebungen war die Prävalenz des Apoplex unter den 1594 BASE-II-Probanden ab 60 Jahre mit 2,1% gering. In der Studie zur Gesundheit Erwachsener (DEGS1) als Bestandteil des Gesundheitsmonitorings des Robert Koch-Instituts (RKI) wurden, wie auch im der Anamneseteil der Berliner Altersstudie II, die Probanden von einem Studienarzt konkret nach einem stattgehabten Schlaganfall gefragt. DEGS1 fand in der Altersgruppe von 40-79 mit 2,9% häufiger eine positive Anamnese für einen Apoplex (Busch et al. 2013). Auch die Prävalenz der KHK (Gößwald et al. 2013) lag bei DEGS1 mit 9,3% ebenfalls deutlich höher als bei BASE-II mit 6,8%.

Die Erkrankungsraten an KHK unter den BASE-II Probanden zeigten, anders als die des Apoplex, einen signifikanten Geschlechterunterschied. 4,6% der männlichen BASE-II-Probanden und nur 2,4% der Probandinnen hatten eine positive Anamnese für KHK. Dieser Geschlechterunterschied trat auch bei DEGS1 hervor, wo die Prävalenz einer KHK bei Frauen mit 2,5% weniger als die Hälfte gegenüber Männern mit 7,0% betrug.

Fasst man die Häufigkeit der Anamnese für Apoplex und KHK bzw. Myokardinfarkt, Erkrankung der hirnersorgenden Arterien und pAVK zum Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung zusammen, dann bleibt das Ergebnis weiterhin signifikant ungünstiger für Männer: von den insgesamt 148 Probanden mit einer kardiovaskulären Erkrankung waren 41% weiblich. Unter den DEGS1-Teilnehmern mit KHK oder Apoplex waren sogar nur 35% Frauen (Truthmann et al. 2015). Somit war die Geschlechtsdifferenz noch höher, allerdings lag hier auch die Gesamtrate für ein kardiovaskuläres Ereignis insgesamt höher.

Zusammenfassend lag die Prävalenz einer kardiovaskulären Erkrankung unter den Probanden der Berliner Altersstudie II niedriger als in vergleichbaren Kohorten. Dies lässt sich mit den Auswahlkriterien für das Projekt „Lernen und Entwicklung über die Lebensspanne“ des Max-Planck-Instituts für Bildungsforschung bei der Rekrutierung der Probanden drei Jahre vor dem Start von BASE-II erklären. Da unter anderem stärkere Raucher, Probanden mit einem Körpergewicht von >120kg und Probanden, die einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten hatten, ausgeschlossen worden waren, ist zu erwarten, dass kardiovaskuläre Erkrankungen seltener auftreten, als in den Vergleichskohorten.

Es ist auch anzunehmen, dass Probanden mit schweren Funktionseinschränkungen nach einem kardiovaskulären Ereignis in der Stichprobe unterrepräsentiert sind. Diese Einschränkung gilt jedoch sowohl für BASE-II als auch für STAAB und DGES1.

8.2 Modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktoren im Geschlechtervergleich

Als ein Indikator für die kardiovaskuläre Gesundheit der Probanden der Berliner Altersstudie II wird im Folgenden die Höhe kardiovaskulärer Risikoparameter im Vergleich zu anderen Erhebungen in Deutschland betrachtet.

8.2.1 Systolischer Blutdruck

Innerhalb der Gruppe ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung der BASE-II-Probanden hatten nur die Männer der jungen Altersgruppe signifikant höhere systolische Blutdruckwerte als Frauen. Für alle übrigen Altersgruppen bestand kein signifikant höherer Blutdruck bei einem der Geschlechter. Dies deckt sich nicht mit den Ergebnissen anderer Autoren, meist haben Männer über alle Altersgruppen signifikant höhere Blutdruckwerte als Frauen (Tiffe et al. 2017).

Unter unseren Teilnehmern lagen bei den Probanden ab 60 Jahren die systolischen Blutdruckmittelwerte bei ≥ 140 mmHg. Wie schon von König et al. (König et al. 2018) ausführlich

beschrieben, hatten 75,9% der alten Probanden der Berliner Altersstudie II Blutdruckwerte von $\geq 140/90$ mmHg. Hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied zu den Ergebnissen von Neuhauser (Neuhauser et al. 2016), wo mit SHIP-TREND, GHS und DEGS1 verschiedene deutsche Kohortenstudien ausgewertet wurden und die Mittelwerte für beide Geschlechter um über 10mmHg niedriger liegen. Dort wurden allerdings Probanden mit und ohne CVD betrachtet und es ist anzunehmen, dass einige Probanden in Programme zur Sekundärprävention nach kardiovaskulärem Ereignis eingeschlossen sind, die u.a. zum Ziel haben, erhöhte Blutdruckwerte zu vermeiden.

Auch in der jungen Altersgruppe von 20-39 Jahren lagen bei den Probanden von BASE-II die Mittelwerte höher als bei DEGS1, hier macht der Unterschied allerdings nur noch etwa 5 mmHg aus.

Einen möglichen Beitrag zu den höheren Werten unter Probanden von BASE-II mag die Tatsache leisten, dass die wenigen Personen mit hohen, aber durchaus auch möglichen Extremwerten (bis 230mmHg systolisch) nicht von der Untersuchung ausgeschlossen wurden.

8.2.2 Lipide

Die Betrachtung des LDL-Cholesterins ergab in der Altersgruppe 20-39 Jahre signifikant höhere Werte bei den Männern.

Ab der Altersgruppe der 60-64-Jährigen weisen stets die Frauen signifikant höhere LDL-Cholesterin-Werte auf. Dies ließe sich durch die Tatsache erklären, dass Frauen nach der Menopause steigende Lipidwerte haben (Derby et al. 2009; Matthews et al. 2009). Allerdings wurden in anderen Kohortenstudien, in denen Probanden frei von kardiovaskulärer Erkrankung untersucht wurden (Tiffe et al. 2017), signifikant höhere LDL-Cholesterin-Werte bei Männern gemessen. Hier wurden jedoch junge und alte Probanden zusammen betrachtet.

Die Gesamtcholesterinwerte innerhalb der BASE-II- Kohorte war in allen Altersgruppen bei Frauen signifikant höher als bei Männern. Die Mittelwerte lagen in der Altersgruppe ab 65 Jahre nahe an den in DEGS1 (Scheidt-Nave et al. 2013) erhobenen Werten.

Die HDL-Cholesterin-Werte waren bei Frauen signifikant höher als bei Männern. Auch lagen sie in der vergleichbaren Altersgruppe um 5-10 mg/dl höher als bei den Probanden von DEGS1 (Scheidt-Nave et al. 2013).

8.2.3 Diabetes

In der Gruppe der ab 60-Jährigen waren 13,3% Probanden Diabetiker. Es fanden sich über alle Altersgruppen der 60-74-Jährigen signifikante Geschlechterunterschiede in der Diabetesprävalenz zum Nachteil der Männer. Am deutlichsten war dies in der Gruppe der 60-64-Jährigen mit 21% der Männer vs. 8% der Frauen ($p=0,002$).

Diese Geschlechterunterschiede finden sich auch in anderen Erhebungen. Unter den Teilnehmern von DEGS1 waren 17% der Männer und 10,7% der Frauen Diabetiker. Hier wurden auch Teilnehmer mit bestehender CVD eingeschlossen (Heidemann et al. 2013). Vergleicht man dies mit den BASE-II Daten, so sind die Ergebnisse ähnlich: 15,8% der BASE-II Probanden waren Diabetiker, während dies in der gleichen Altersgruppe nur auf 8,5% der Frauen zutraf.

Der Anstieg der Anzahl an Diabetikern mit steigendem Alter war bei BASE-II bei weitem nicht so deutlich wie nach Studienlage zu erwarten gewesen wäre: in der Altersgruppe ab 70 waren 15,8% der Männer und 8,4% der Frauen Diabetiker. DEGS1 erhob unter den 70-79-Jährigen Männern 22,0% und unter Frauen 21,8% Diabetiker.

8.2.4 Raucherstatus im Vergleich zur Bevölkerung in Deutschland

Unter den Teilnehmern von BASE-II fanden sich 13,8% Raucher. Dies ist deutlich weniger, als in anderen aktuellen deutschen Kohortenstudien. In der Würzburger STAAB-Studie (Tiffe et al. 2017) waren 20,5% der Probanden ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung Raucher, allerdings lag auch das mittlere Alter niedriger und die Anzahl an Rauchern nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab.

Von allen Männern der Berliner Altersstudie II ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung rauchten 16,3%, von den Frauen 13,5%. Unter den Probanden von DEGS1 ohne CVD waren dies 22,4% vs. 18,2% (Truthmann et al. 2015).

In der Betrachtung einzelner Altersgruppen der Berliner Altersstudie II fällt ein Abweichen des Rauchverhaltens von den Ergebnissen des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes 2017 in eine andere Richtung auf: Unter den jungen weiblichen BASE-II-Probandinnen von 20-39 Jahren gibt es mit 28% vergleichsweise viele Raucherinnen, in Deutschland rauchen nur bis 24,7% der Frauen diesen Alters (Statistisches Bundesamt). Die Häufigkeit der Raucher unter den jungen männlichen Probanden entspricht mit 34% in etwa dem Ergebnis von 29,8% bis 36,6% Rauchern der entsprechenden Altersgruppe im Mikrozensus.

Sowohl im Mikrozensus als auch unter den Probanden von BASE-II nimmt ab 60 Jahren die Zahl der Raucher mit zunehmendem Alter stetig ab. Die relativ niedrige Anzahl an Rauchern ist sicher auch der Tatsache geschuldet, dass starke Raucher (Nikotinkonsum von >10 Zigaretten/d) bei der Rekrutierung durch das Max-Planck-Institut für Bildungsforschung ausgeschlossen worden waren.

Zusammenfassend fallen das ungünstige Ergebnis der (kleinen) jungen weiblichen Kontrollgruppe, aber auch die relativ niedrigen Gesamtraucherzahlen ins Auge.

8.2.5 Zusammenfassung des kardiovaskulären Risikos der Kohorte

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die kardiovaskuläre Gesundheit der Kohorte etwas besser ist, als in vergleichbaren Studien beschrieben. Insbesondere die Gesamtprävalenz von KHK und Apoplex liegt bei beiden Geschlechtern unter der für die Altersgruppe erwarteten.

Dies ist nicht überraschend, wenn man bedenkt, dass in der Rekrutierung eines Großteils der Kohorte am Max-Planck-Institut für Bildungsforschung Probanden mit einem stattgehabten kardiovaskulären Ereignis und starke Raucher ausgeschlossen wurden.

Im Vergleich mit anderen Kohortenstudien zeigen sich bei den Probanden von BASE-II tendenziell eine etwas niedrigere Prävalenz bezüglich der Risikofaktoren Rauchen, Diabetes, etwas bessere HDL-Cholesterin-Werte bezogen auf Alter und Geschlecht, aber etwas höhere systolische Blutdruckmittelwerte.

Ein relevanter Einflussfaktor auf den Vergleich mit anderen Kohortenstudien ist, dass Probanden ohne koronare Herzerkrankung oder Diabetes nicht in ein entsprechendes *Disease Management Programm* (DMP) der gesetzlichen Krankenkassen mit quartalsweisen Risikofaktor-Kontrollen eingeschrieben sind.

Aufgrund des Ausschlusses von Probanden mit kardiovaskulärer Vorerkrankung und der relativ geringen Anzahl an Diabetikern ist anzunehmen, dass die untersuchten Probanden der Berliner Altersstudie II weniger engmaschig bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren kontrolliert werden, als die Teilnehmer von DEGS1.

8.3 Höhe des kardiovaskulären Risikos

Nach SCORE wird ein $\geq 5\%$ Risiko für den Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis als hohes Risiko betrachtet.

Bei Verwendung anderer Rechner wie PROCAM, bei denen nicht der Tod, sondern das Eintreten eines Ereignisses den prognostizierten Endpunkt darstellt, liegt die Hochrisikogruppe bei 10 bis $\geq 20\%$. Allerdings prognostiziert der berechnete PROCAM-Score lediglich Myokardinfarkttrisiko innerhalb von 10 Jahren. Um also auch die Wahrscheinlichkeit für ein allgemein kardiovaskuläres Ereignis mit in die Hochrisikogruppe einfließen zu lassen, wurden die Ergebnisse nach Framingham 2008 mit in die Berechnung einbezogen.

8.3.1 PROCAM

Von den Probanden der Berliner Altersstudie II hatten 8,3% nach PROCAM ein hohes Risiko für ein koronares Ereignis. Da in BASE-II keine 40-60-Jährigen eingeschlossen waren, sind in Vergleichspublikationen die Kohorten, für die PROCAM errechnet wurde, jünger.

Im Rahmen der DETECT-Studie (Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment) (Silber et al. 2008) lag in der Altersgruppe 40-65 Jahre in 9,5% der Fälle ein Risiko von $\geq 20\%$ vor. Romanens et al. berichten von nur 4% Hochrisikopatienten dieser Altersgruppe (Romanens et al. 2019). In der 309 Personen umfassenden Altersgruppe der 60-65-Jährigen Teilnehmer der Berliner Altersstudie II für die PROCAM ermittelt wurde, lag der Anteil der Probanden mit hohem Risiko bei 8,1%.

Die PROCAM Scores waren bei Männern signifikant höher als bei den Frauen ($p < 0,001$). Dies wurde auch von Silber et al. (Silber et al. 2008) beschrieben.

Ein möglicher Nachteil des PROCAM Scores ist, dass die ursprüngliche Kohorte, aus der der Score entwickelt wurde, nur auf männlichen Probanden basierte (Assmann et al. 2002). Erst für die Entwicklung des hier angewandten PROCAM-Scores (Assmann et al. 2007) wurden 46% Frauen eingeschlossen.

8.3.2 Framingham 1998

Das mittlere Risiko in der Altersgruppe der 60-69-Jährigen Männer (Median 18,0%) lag wie auch bei den anderen angewandten Risikorechnern signifikant höher als das der Frauen (Median 8,0%; $p < 0,001$).

In früheren Untersuchungen wurde von Hense et al. gezeigt, dass nach dem älteren Framingham-Score von 1991 (Anderson et al. 1991b; Anderson et al. 1991a) das Risiko ein kardiales Ereignis zu erleiden für die deutsche Bevölkerung um mindestens 50% überschätzt wird (Hense et al. 2003). Auch in anderen europäischen Ländern wie Italien (Menotti et al. 2000) und Dänemark (Thomsen et al. 2002) liegt das von Framingham 1998 prognostizierte Risiko deutlich zu hoch.

8.3.3 Vergleich von PROCAM und Framingham 1998

Die Risikorechner nach PROCAM und nach Framingham 1998 bieten sich aufgrund desselben Endpunktes gut zum Vergleich an. Beide präzisieren die Wahrscheinlichkeit eines kardialen Ereignisses, wurden aber in unterschiedlichen Populationen erhoben. Die Prädiktoren Geschlecht, Alter, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Diabetes mellitus, systolischer Blutdruck, Rauchen werden für beide Rechner verwendet. Bei PROCAM fließt zudem die Höhe der Triglyceride und die Familienanamnese für ein kardiovaskuläres Ereignis ein. Für die Ermittlung des Risikos nach Framingham 1998 wird auch der diastolische Blutdruck berücksichtigt.

Das erwartete Ereignisrisiko der 1089 Probanden im Alter von 60-74 Jahren, auf die sowohl Framingham 1998 als auch PROCAM angewendet wurden, war in beiden Geschlechtern nach Framingham 1998 signifikant höher.

Da für BASE-II die Folgerhebung noch nicht abgeschlossen ist und die 10 Jahre nach der Erstuntersuchung noch nicht vergangen sind, kann noch keine Aussage über das tatsächliche kardiale Ereignisrisiko der Kohorte getroffen werden.

8.3.4 Framingham 2008

Ein deutlicher Vorteil des Framingham 2008 Algorithmus ist die breite Altersspanne, in der dieser angewandt werden kann. Hier gibt es keine Altersobergrenze, allerdings steigt ab 75 Jahren das prognostizierte Risiko nicht weiter an. Es konnte bei 80% der Probanden der Rechner eingesetzt werden, lediglich die unter 30-Jährigen wurden ausgeschlossen.

Für den Framingham 2008 Risikorechner liegen keine direkten auf einer deutschen Kohorte basierenden Vergleichsstudien vor. Dennoch wurde er aus verschiedenen Gründen für die vorliegende Arbeit verwendet:

Der Gemeinsame Bundesausschuss der Krankenkassen (GBA) sieht aufgrund des Wirtschaftlichkeitsgebotes nach SGB V vor, dass Lipidsenker zur Primärprävention nur bei hohem

kardiovaskulärem Risiko (über 20% Ereignisrate / 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren) zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden dürfen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017). Die Verordnungseinschränkung ist für Kassenärzte bindend und führt bei Nichteinhaltung zu Arzneimittelregressen. Dieses Ziel lässt sich jedoch mit den auch auf Daten der deutschen Bevölkerung erhobenen Rechnern nicht darstellen. Mit Framingham 2008 dagegen lässt sich das *kardiovaskuläre* 10-Jahres-Ereignisrisiko berechnen.

In der Leitlinie *Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention* (Ludt et al. 2017) der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) wird als Risikorechner *arriba* empfohlen. Dieser wurde aus einem für Deutschland modifizierten ATP-III-Score, der auf dem 2008 veröffentlichten Framingham Rechner (D'Agostino et al. 2008) beruht, entwickelt. Der Berechnungsalgorithmus von *arriba* ist nicht publiziert, sondern der Rechner kann von Ärzten genutzt werden, wenn sie Mitglied der *arriba* - Genossenschaft werden und einen Beitrittsbeitrag sowie einen jährlichen Mitgliedbeitrag leisten.

Bisher ist *arriba* nicht extern validiert, jedoch wurden Teilergebnisse einer auf Daten der Study of health in Pomerania (SHIP) beruhenden Validierungsstudie (Diener et al. 2013; Angelow et al. 2016; Klötzer et al. 2018) als Kongressbeiträge publiziert. Hier zeigte sich eine Überschätzung des Risikos. In der Hochrisikogruppe lag diese bei einer predicted-over-observed-ratio von 2,36.

Da sich die Kohorte von Framingham 2008 zum Teil mit der Kohorte, auf deren Basis der Framingham 1998-Rechner entwickelt wurde, überschneidet und allgemein nicht von einer guten Übertragbarkeit eines Prognoseinstruments auf eine andere Population ausgegangen werden kann (Hense et al. 2003), ist dieses Ergebnis nicht überraschend.

Die Probanden der Berliner Altersstudie II zeigten auch nach Framingham 2008 wieder ein signifikant höheres Risiko für Männer als für Frauen. Davon lag das Risiko von 539 Männern (69,1%) sogar bei 20% oder höher, während das nur bei 182 Frauen (21,6%) der Fall war. Es ist zu erwarten, dass das beobachtete Risiko nach Auswertung der Folgerhebung in der BASE-II im Rahmen des GendAge-Projektes jedoch deutlich niedriger liegen wird.

8.3.5 SCORE Deutschland

Die Höhe des Risikos für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis nach SCORE war für Männer über die beiden Altersgruppen signifikant höher als das der Frauen ($p < 0,001$).

Bezüglich des 2016 an neuere Mortalitätsdaten angepassten SCORE liegen erst wenige Studien vor.

36,5% aller Probanden von BASE-II, für die SCORE berechnet wurde, erreichten ein hohes Risiko von $\geq 5\%$. Interessanterweise war dies nur bei 24% der Probanden der STAAB-Studie (Tiffe et al. 2017) in der gleichen Altersgruppe der Fall. Allerdings war auch hier, ebenso wie in der BASE-II Kohorte, das 10-Jahres Risiko nach SCORE für Männer signifikant höher als das für Frauen ($p < 0,001$).

Sieht man sich das steigende Risiko mit zunehmendem Alter an, dann haben 56% der 60-64-Jährigen Männer vs. 75,4% der 65-69-Jährigen Männer ein Risiko $\geq 5\%$. Unter den Frauen steigt das Risiko ebenfalls: 9,9% der 60-64-Jährigen Frauen vs. 10,6% der 65-69-Jährigen Frauen haben ein Risiko $\geq 5\%$. Unter den Teilnehmern von DEGS1 hatten unter den Männern im Alter von 60-64 Jahren 34% ein Risiko $\geq 5\%$ vs. 67% im Alter von 65-69 Jahren. Unter den Teilnehmern von DEGS1 hatten unter den Frauen im Alter von 60-64 Jahren 14% ein Risiko $\geq 5\%$ vs. im Alter von 65-69 Jahren 22% (Diederichs et al. 2018).

Insgesamt haben die männlichen Probanden somit ein höheres Risiko als in anderen Kohorten, Frauen dagegen ein niedrigeres.

Für die 2016 veröffentlichten neuen SCORE-Tabellen wurden die in DEGS1 erhobenen geschlechtsspezifischen Niveaus kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kalibrierung genutzt. Insbesondere die Blutdruckwerte der Probanden der Berliner Altersstudie II lagen deutlich über der Höhe der DEGS1-Kohorte, was die vorliegenden relativ hohen SCORE-Ergebnisse erklärt.

Ein Vergleich mit SCORE-Werten, die anhand der älteren Tabellen erhoben wurden, ist kaum sinnvoll, da der Anteil an Probanden, die ein Risiko von $\geq 5\%$ erreichen um etwa 50% gesunken ist (Rücker et al. 2016).

8.3.6 Unterschiede in Abhängigkeit vom verwendeten Risikoscore

Als einer der Gründe für die Unterschiede im 10-Jahres Risiko in Abhängigkeit vom verwendeten Risikoscore ist auf die unterschiedlichen Endpunkte der Rechner hinzuweisen: PROCAM (Assmann et al. 2007) und Framingham 1998 (Wilson et al. 1998) prognostizieren die Wahrscheinlichkeit für ein kardiales Ereignis, Framingham 2008 (D'Agostino et al. 2008) dagegen für ein allgemein kardiovaskuläres Ereignis. Bei diesen Morbiditätsrisikorechnern wird allgemein ein Risiko von $\geq 20\%$ als Grenze zur Einordnung in die Hochrisikogruppe gewählt. SCORE (Rücker et al. 2016) prognostiziert wiederum die Wahrscheinlichkeit für ein tödliches kardiales Ereignis, da es sich also um ein Mortalitätsrisiko handelt, liegt hier die Grenze für ein hohes Risiko mit $\geq 5\%$ deutlich niedriger.

Auch die Prädiktoren für die unterschiedlichen Rechner unterscheiden sich: In allen Rechnern gehen Geschlecht, Alter, Raucherstatus und der systolische Blutdruck ein. Prädiktoren, die nur in manchen Rechnern vorkommen, sind das Vorliegen von Diabetes, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceriden, von Gesamtcholesterin/ HDL-Cholesterin, einer Familienanamnese für Myokardinfarkt und der diastolische Blutdruck. Eine Vergleichsübersicht über die verwendeten Risikoprognoseinstrumente findet sich im Methodenteil dieser Arbeit.

In der Gruppe der 60-69-Jährigen, dem Lebensalter, in dem alle vier Scores verwendet werden können, liegt aufgrund der unterschiedlichen Ausschlusskriterien zur Verwendung eines Rechners für eine unterschiedliche Anzahl an Probanden die Risikoermittlung vor. Nach PROCAM wurde für 766 Probanden der Altersgruppe das 10-Jahres-Risiko errechnet, nach Framingham 2008 und 1998 für 952 und nach SCORE für 738 Probanden.

Zwischen 9,4% (nach PROCAM) bis 36% (nach SCORE) der Probanden sind der Hochrisikogruppe zuzuordnen. Eine geringe Übereinstimmung von PROCAM und SCORE konstatieren auch Romanens et al. (Romanens et al. 2019). Interessanterweise sind PROCAM und SCORE die beiden Risikoprognoseinstrumente, die zumindest teilweise auf in Deutschland erhobenen Daten bestehen. Ein vermutlicher Vorteil von SCORE ist, dass der Rechner 2016 eine Anpassung an die deutschen Mortalitätsdaten von 2012 erfahren hat (Riley et al. 2016).

Die beiden Rechner, die lediglich ein kardiales Ereignis prognostizieren, ermitteln seltener ein hohes Risiko (PROCAM 8,0%, Framingham 1998 15,8%) als Framingham 2008, der mit 40,5% in dieser Altersgruppe für deutlich mehr Probanden ein hohes Risiko prognostiziert, obwohl die Ausgangsdaten auf der zum Teil selben Kohorte beruhen wie Framingham 1998, da ein insgesamt kardiovaskuläres Ereignis vorausgesagt wird. Entsprechend der *Cholesterol Treatment Trialists` (CCT) Metaanalyse* (Mihaylova et al. 2012) müsste das Risiko für koronare Herzerkrankung mit Faktor 2,35 multipliziert werden, um das Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung abzuschätzen (Romanens et al. 2019).

Betrachtet man die Hochrisikogruppe nach PROCAM, Framingham 2008 und SCORE genauer, so variiert die gemeinsame Schnittmenge (siehe Abbildung 15 und 16) des 10-Jahres-Risikos für ein Ereignis je nach angewandtem Rechner erheblich, was sich mit den Ergebnissen anderer Autoren (Postler et al. 2007) deckt. Nur minimal 7% bis maximal 18% der Probanden werden nach den drei Rechnern PROCAM, Framingham 2008 und SCORE übereinstimmend der Hochrisikogruppe zugeordnet. Hier wird deutlich, wie sehr die Einschätzung des Arztes über Notwendigkeit einer weitergehenden Beratung eines Patienten von der Wahl des Risikorechners abhängt.

8.4 Beschreibung der Hochrisikogruppe für ein kardiovaskuläres Ereignis

In den Leitlinien zur kardiovaskulären Prävention wird eine Hochrisikogruppe definiert, die erkannt und bezüglich ihrer Optionen zur Senkung ihres Risikos beraten werden soll. Im Folgenden soll diese Hochrisikogruppe innerhalb der BASE-II Kohorte näher beschrieben werden.

Nach SCORE liegt ein hohes Risiko für den Tod durch ein kardiovaskuläres Ereignis vor, wenn das Ereignisrisiko bei $\geq 5\%$ liegt.

Bei Verwendung anderer Rechner wie PROCAM, bei denen nicht der Tod, sondern das Eintreten eines Ereignisses den prognostizierten Endpunkt darstellt, liegt die Hochrisikogruppe bei $\geq 20\%$. Allerdings prognostiziert der berechnete PROCAM-Score lediglich ein Myokardinfarktrisiko innerhalb von 10 Jahren. Um also auch die Wahrscheinlichkeit für ein allgemein kardiovaskuläres Ereignis in die Hochrisikogruppe einfließen zu lassen, wurde die Ereigniswahrscheinlichkeit von $\geq 20\%$ nach Framingham 2008 in die Beschreibung der Hochrisikogruppe einbezogen.

Interessant ist, dass in der 1024 Probanden umfassenden Altersgruppe von 60-69 Jahren nur 4,6% der Probanden (6,0% der Männer vs. 3,4% der Frauen) durch ein bisher stattgehabtes kardiovaskuläres Ereignis eine Sekundärprävention erhalten sollten (siehe Abbildungen 16 und 17). Eine weitaus größere Gruppe von 56,9% sollte eine Primärprävention erhalten (81,5% der Männer vs. 37,4% der Frauen). Diese Gruppe wird durch aktive Einschätzung mittels Leitlinien und Risikorechnern greifbar.

Es ist aus deutschen und internationalen Untersuchungen bekannt, dass Ärzte Risikorechner zwar kennen, diese aber nur bei einem geringen Teil ihrer Patienten einsetzen (Müller-Riemenschneider et al. 2010), (Hobbs et al. 2010). Auch wird, wenn kein Risikorechner verwendet wird, das kardiovaskuläre Risiko von den Ärzten häufig unterschätzt, Silber et al. konnten im Rahmen der DETECT-Studie zeigen, dass nur etwa 8% der Patienten, die entsprechend PROCAM, Framingham oder SCORE ein hohes KHK-Risiko hatten, vom Arzt ebenso beurteilt wurden (Silber et al. 2008).

Die Angebote, sei es Beratung zu den entsprechenden Lebensstiländerungen incl. Nikotinentwöhnung, Diät und Bewegung oder eine medikamentöse Therapie mit Blutdruck-, Blutzucker- oder Lipidsenkern, die die einzelnen Personen erhalten sollten, müssten auch auf Komorbiditäten und Interessen des Einzelnen angepasst sein. Diese müssten dann den Patienten vermittelt und die Umsetzung und Zielerreichung kontrolliert werden. Angesichts all dieser Hürden zur Umsetzung einer leitliniengerechten Prävention ist nicht verwunderlich, dass die Hochrisikogruppe so groß ist.

In der Altersgruppe von 60-69 Jahren ohne CVD sind 56,9% der Probanden der Hochrisikogruppe zuzuordnen, hiervon sind 63,5% der Probanden männlich. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren. Bei Böhler et al. waren 60,4% der Probanden mit einem kardiovaskulären Risiko von >20% nach PROCAM und/ oder Framingham 1998 bzw. bekannter kardiovaskulärer Erkrankung männlich (Böhler et al. 2007).

In der Hochrisikogruppe befanden sich 128 (49%) der CVD-freien Probanden im Alter von 60-64 Jahren. Davon waren 91 männlich (das entspricht 72% der männlichen Probanden dieser Altersgruppe ohne CVD) und 41 weiblich (das entspricht 29% der Probandinnen der Altersgruppe ohne CVD).

In der Hochrisikogruppe mit Probanden im Alter von 65-69 Jahren befanden sich 430 (61%) Personen, davon waren 267 männlich (das entspricht 86% der männlichen Probanden dieser Altersgruppe ohne CVD) und 163 weiblich (das entspricht 41% der Probandinnen dieser Altersgruppe ohne CVD).

Diederichs et al. (Diederichs et al. 2018) konnten zeigen, dass nicht alle Personen, die entsprechend der ESC-Leitlinie für kardiovaskuläre Prävention (Piepoli et al. 2016) als Hochrisikopatienten gelten, auch von Risikorechnern identifiziert werden. Dies können wir mit der vorliegenden Arbeit bestätigen, auch wenn mehrere Risikorechner angewandt werden. Unter den Frauen im Alter von 60-69 Jahren wurden 5% durch einzelne deutlich erhöhte Risikofaktoren, wie chronischer Niereninsuffizienz mit GfR ≤ 60 ml/min, einem Gesamtcholesterin von ≥ 310 mg/dl, einem systolischen Blutdruck von ≥ 180 mmHg, einem diastolischen Blutdruck von ≥ 110 mmHg oder vorliegendem Diabetes mellitus entsprechend der Leitlinie der Hochrisikogruppe zugeordnet.

Einerseits bedeutet dies, dass bei einigen Diabetikern oder Probanden mit Niereninsuffizienz die übrigen Risikofaktoren ausreichend gut kontrolliert waren, um nicht über Rechner in die Hochrisikogruppe zu fallen. Andererseits zeigt das Vorliegen von Personen mit Extremwerten des Blutdrucks und des Cholesterins, dass hier noch ein Bedarf besteht Hochrisikopatienten zu identifizieren, der derzeit nicht erfüllt wird und nicht allein durch Anwendung eines Risiko-prognoseinstruments erfüllt werden könnte.

8.5 Risikokontrolle

Im Zeitraum der BASE-II Erhebung von 2009-2014 lagen zwei ESC-Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen vor. Das war zunächst die 2007 erschienene Leitlinie von Graham

et al. (Graham et al. 2007), zu der 2008 auch eine Pocket-Leitlinie auf Deutsch (Gohlke et al. 2007) veröffentlicht wurde. Im Jahr 2012 erschien eine neue europäische Leitlinie von Perk et al. (Perk et al. 2012), auf die eine Pocket-Leitlinie auf Deutsch folgte (Gohlke et al. 2013).

Es wird generell eine Risikostratifizierung mittels SCORE bei Nachfragen des Patienten, einem oder mehreren erhöhten Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie, erhöhten Lipidwerten, Übergewicht oder Rauchen, sowie einer positiven Familienanamnese für Hyperlipidämie oder früher CVD und bei sozialer Deprivation empfohlen. Betont wird ab der Leitlinie von 2012 besonders, dass asymptomatische Frauen und ältere Menschen von einem Risikoscoring profitieren, um das Gesamtrisiko zu erfassen und ein Management festzulegen.

Bezüglich der Einleitung einer medikamentösen Therapie waren 2007 die Empfehlungen noch etwas vage, „elderly patients“ sollten, ohne dass ein klares Alter spezifiziert wurde, ohne besondere Indikation nicht generell ab einem SCORE von $>5\%$ medikamentös behandelt werden (Graham et al. 2007). In der Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen von 2012 wird sowohl eine antihypertensive als auch eine lipidsenkende Therapie für Personen über 75 Jahren ebenfalls empfohlen.

8.5.1 Blutdruckziel

Der Blutdruck unter Probanden der Hochrisikogruppe lag im Mittel bei Frauen signifikant höher als bei Männern.

In der Hochrisikogruppe hatten 70,1% der Männer einen Blutdruck von $\geq 140/90$ mmHg, dies war bei 69,7% der Frauen der Fall. Dieser Unterschied zwischen den Geschlechtern war nur über die Altersgruppe der 65-69-Jährigen signifikant ($p=0,001$). Bei länger bestehender arterieller Hypertonie ist die erektile Dysfunktion eine häufige Folge und gleichzeitig ein frühes Zeichen kardiovaskulärer Erkrankung und wird z.B. im britischen Q-Risk-Score (Hippisley-Cox et al. 2017) als ein Faktor zur kardiovaskulären Risikoabschätzung eingesetzt. Eine nicht unerhebliche Anzahl der nicht behandelten Hypertoniker sollte eine sexuelle Funktionsstörung aufweisen. Hier stellt sich die Frage, ob ältere Männer ggf. seltener eine arterielle Hypertonie behandeln lassen, da sie möglicherweise eine weitere Zunahme der erektilen Dysfunktion durch Antihypertensiva befürchten (Doumas und Douma 2006).

Innerhalb der betrachteten Gruppe von BASE-II erreichten 39,8 % der hypertensiven Männer und 56,5% der hypertensiven Frauen trotz Medikation das Blutdruckziel von $<140/90$ mmHg nicht. Dies sind in der Hochrisikogruppe wie zu erwarten deutlich mehr als die 38,5% der Probanden mit

nicht zum Ziel kontrolliertem Blutdruck, als die von König et al. für die gesamte BASE-II-Kohorte erhoben wurde. Nach König et al. hatten Frauen BASE-II-Kohorte mit 34,7% vs. 42,6% signifikant häufiger eine kontrollierte Hypertonie als Männer (König et al. 2018), dieser Unterschied blieb in der Hochrisikogruppe nicht signifikant.

Unter den Hochrisikoprobanden waren 56,5% der Frauen mit einem Blutdruck von $\geq 140/90$ mmHg medikamentös behandelt, während dies nur 39,8% der hypertensiven Männer waren. Hiermit konnten wir den Geschlechterunterschied bestätigen, der auch in den Ergebnissen der DEGS1 zur Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren von Truthmann et al. beschrieben wurde (Truthmann et al. 2015). Dort waren in der Gruppe der Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung mit 50,4% signifikant mehr Frauen mit arterieller Hypertonie medikamentös behandelt und wussten von ihrer arteriellen Hypertonie, wohingegen dies nur auf 36% der hypertensiven Männer zutraf.

Unabhängig von Geschlechterunterschieden stellt sich bei 66% hypertensiven Probanden in der Hochrisikogruppe ein hohes Präventionspotential dar. Allerdings zeigte die SHARE-Studie (Supporting Hypertension Awareness and Research Europe-wide) (Redon et al. 2011), dass Ärzte erst bei einem höheren Blutdruck als den von der ESC empfohlenen Zielwerten einen Handlungsbedarf sehen. Wenn jedoch Ärzte nicht von den Blutdruckzielwerten überzeugt sind, dann ist es unwahrscheinlich, dass die Patienten diese erreichen.

8.5.2 Gesamtcholesterin

Über die beiden betrachteten Altersgruppen von 60-64 und von 65-69 Jahren hatten Frauen signifikant höhere Gesamtcholesterinwerte als Männer ($p < 0,001$).

Im Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen war bis 31. März 2019 ab einem Alter von 35 Jahren eine alle zwei Jahre durchführbare hausärztliche Gesundheitsuntersuchung („Check-up 35“) als Präventionsmaßnahme kardiovaskulärer Erkrankungen enthalten. Das Gesamtcholesterin war hier neben dem Nüchternblutzucker bisher der einzige routinemäßig zu erhebende Blutparameter. Eine Gesamtcholesterinerhöhung hätte die Bestimmung weiterer zur Ermittlung des kardiovaskulären Gesamtrisikos mittels Risikorechner nötiger Lipidwerte, sowie ggf. eine lipidsenkende Therapie, nach sich ziehen sollen.

Unter den Teilnehmern der Berliner Altersstudie II hatten 355 Hochrisikoprobanden (65,5%) ein erhöhtes Gesamtcholesterin von über 200mg/dl. Bei 163 Probanden lag das Gesamtcholesterin sogar bei 240mg/dl oder höher. Das traf auf 50% der weiblichen vs. 18,6% der männlichen

Hochrisikoprobanden zu ($p < 0,001$). Signifikant höhere Gesamtcholesterinwerte der Frauen im Geschlechtervergleich zeigen auch die Teilnehmerinnen von DEGS1 (Truthmann et al. 2015).

Bei 65,5% der Hochrisikoprobanden der Berliner Altersstudie II hätte eine Hypercholesterinämie anlässlich der Teilnahme an der Früherkennungsuntersuchung auffallen können. Ob und wann ein Gesundheitscheck bei den Probanden durchgeführt wurde, wurde im Rahmen der Studie nicht erhoben. Eine entsprechende Untersuchung anhand der Daten gesetzlich krankensversicherter Personen in Deutschland zeigte jedoch, dass nur zwischen 7 % und knapp 30 % der anspruchsberechtigten Patienten an dieser Vorsorge teilnehmen (Hauswaldt et al. 2009).

8.5.3 LDL-Cholesterin-Ziel

Bei 386 Probanden der Hochrisikogruppe wäre eine Verordnung von Statinen nach den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) (Gemeinsamer Bundesausschuss 2017) aufgrund des hohen *kardiovaskulären Ereignisrisikos* nach Framingham 2008 sicher erstattungsfähig. Bei Hochrisikoprobanden, die aufgrund eines hohen Risikos nach SCORE oder PROCAM in die Hochrisikogruppe aufgenommen wurden, ist dies, wenn die Vorgabe wörtlich genommen wird, nicht der Fall. Lediglich bei sehr hohen Lipidwerten im Rahmen einer Fettstoffwechselstörung wären dann Lipidsenker zur Primärprävention erstattungsfähig.

Möglicherweise ist eine Schwelle von 20% kardiovaskulärem 10-Jahres-Risiko für die Verordnung von Lipidsenkern ohne Ansehen, ob es sich um hohes LDL-Cholesterin oder hohes Alter als Grund für hohes Risiko handelt, zu einfach gedacht. Dies würde bedeuten, dass alle Hochrisikopatienten in gleichem Maße von einer lipidsenkenden Therapie profitieren (Thanassoulis et al. 2016). Aber eine junge Person mit relativ hohen Lipidwerten und einem knapp unter 20%igen Risiko erhält keine lipidsenkende Therapie, obwohl hier noch relevante Prävention möglich wäre.

458 (84,5%) aller Hochrisikopatienten von BASE-II hatten ein über dem Zielwert von 100mg/dl liegendes LDL-Cholesterin, ein Umstand, den Böhler et al. mit 84,8% (Böhler et al. 2007) ähnlich beschrieben haben. Es fand sich innerhalb der BASE-II Hochrisikogruppe kein signifikanter Geschlechterunterschied bezüglich des Vorliegens einer medikamentösen Therapie bei Patienten mit erhöhtem LDL-Cholesterin. Auch hiermit konnten wir die Ergebnisse von Böhler et al. für unsere Kohorte bestätigen.

Von den Probanden mit einem LDL-Cholesterin von ≥ 100 mg/dl nahm mit 90,8% die große Mehrheit keinen Lipidsenker ein, was darauf hindeutet, dass nicht eine unzureichende

Medikationswirkung ursächlich ist, dass das Ziel nicht erreicht wurde. Die Anzahl an Probanden, die zwar eine lipidsenkende Medikation erhielt, aber über dem Zielwert blieb, war mit 10,7% aller männlichen vs. 6,7% aller weiblichen Hochrisikopatienten der BASE-II Kohorte relativ gering. In der Würzburger STAAB-Studie (Tiffe et al. 2017) erreichten 40% aller Probanden mit einem SCORE ≥ 5 unter Medikation kein LDL-Cholesterin von ≤ 115 mg/dl.

416 (43,7%) der 952 Probanden der Altersgruppe 60-69 Jahre ohne CVD sollten entsprechend der ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention (Piepoli et al. 2016) einen Lipidsenker verordnet bekommen und erhalten diesen jedoch bisher nicht.

Unklar bleibt in unserer Erhebung die Ursache für die nicht leitliniengerechte Behandlung. Ob die Leitlinie nicht bekannt war, das Risiko nicht ermittelt wurde oder der Proband keinen Lipidsenker einnehmen wollte, ist mit den uns vorliegenden Daten nicht zu beantworten.

Die Untersuchung der BASE-II Kohorte erfolgte zwischen 2009 und 2014, also noch vor dem Erscheinen der aktuellen ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention. Allerdings wurde auch schon in den vorhergehenden Leitlinien von 2007 und 2012 ein LDL-Cholesterin-Ziel bei Hochrisikopatienten von < 100 mg/dl (Perk et al. 2012) bzw. zunächst eine Lebensstilberatung und eine Kontrolle der Lipide nach drei Monaten und ggf. anschließender Therapie zum LDL-Cholesterin-Ziel von < 100 mg/dl (Graham et al. 2007) empfohlen.

Eine *Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention* (Ludt et al. 2017) der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin erschien erst 2017. In dieser Leitlinie wird allerdings eine andere Herangehensweise an die lipidsenkende Therapie empfohlen, und zwar die Strategie der festen Dosis (fire-and-forget), nicht die von der ESC favorisierte LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwerte (treat-to-target oder Titrierungsstrategie). Diese deutlich voneinander abweichenden Empfehlungen zur Wahl des Prognoseinstruments und auch über die Vorgehensweise bei lipidsenkender Therapie dürfte nicht zu einer einheitlicheren kardiovaskulären Prävention aller Patienten in Deutschland beigetragen haben.

Statine können das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren, aber es herrscht noch häufig Sorge um den Eintritt von Nebenwirkungen einer Statintherapie. Die American Heart Association (Newman et al. 2019) schließt in einer aktuellen Stellungnahme anhand der vorliegenden Evidenz klar, dass bei Risikopatienten die Vorteile der Statintherapie überwiegen. Insbesondere Muskelbeschwerden hängen nicht kausal mit einer Statineinnahme zusammen, oder es kann im Zweifel auf andere Medikamentengruppen ausgewichen werden.

Allerdings ist durch das Zusammenspiel von für die Lipidkontrolle ungünstigen Faktoren wie unterschiedliche Leitlinienempfehlungen verschiedener Fachgesellschaften, möglicher Unklarheit über Verordnungsfähigkeit von Lipidsenkern nach den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses der Krankenkassen, sowie die Sorge um Nebenwirkungen auf Seiten der Ärzten oder Patienten die hohe Zahl von 84% der Hochrisikoprobanden die über dem Zielwert des LDL-Cholesterins liegt, nicht verwunderlich.

8.5.4 Blutzuckerziel

Alle 107 (11,2%) Diabetiker in der Altersgruppe 60-69 wurden entsprechend der ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention (Piepoli et al. 2016) in die Hochrisikogruppe eingeschlossen.

Es fand sich kein signifikanter Geschlechterunterschied bezüglich des Vorliegens eines nicht leitliniengerecht kontrollierten Diabetes mellitus mit $HbA1c \geq 7\%$, was sich mit den Ergebnissen anderer Autoren (Tiffe et al. 2017) deckt.

Besorgniserregend sind besonders die 35% der nicht zum HbA1c-Ziel von $<7\%$ behandelten 65-69-Jährigen Diabetiker, die berichteten, keine antidiabetische Medikation einzunehmen und kein Insulin zu spritzen. Bei diesen nicht erkannten bzw. nicht behandelten Diabetikern besteht nicht nur ein hohes Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, sondern auch anderer kostspieliger und die Lebensqualität einschränkender Erkrankungen wie diabetische Retinopathie und chronische Niereninsuffizienz.

8.5.5 Raucherstatus

In der Altersgruppe der 60-64-Jährigen mit hohem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis waren 22% der Männer und 24% der Frauen aktuell Raucher.

Damit bleiben die Männer noch unter der Anzahl an Rauchern, die laut den Ergebnissen des Mikrozensus 2017 in Deutschland erhoben wurden, wo 25,8% der 60-65-Jährigen Männer Raucher und 20,6% der 60-65-Jährigen Frauen Raucherinnen waren.

Noch deutlicher wird der Unterschied der Anzahl der Raucher unter der Teilnehmern der BASE-II in der Gruppe der 65-69-Jährigen Männer (13% Raucher) zu den Ergebnissen des Mikrozensus bei den 65-70-Jährigen (18,8% Raucher) (Statistisches Bundesamt). In der Altersgruppe der 65-69-Jährigen liegt der Anteil der weiblichen Raucherinnen der Hochrisikogruppe mit 13% leicht unter den Ergebnissen dieser Altersgruppe des Mikrozensus (14,7%).

Auch wenn insgesamt wenige Probanden der Berliner Altersstudie II rauchen, so gibt es hier bei den Hochrisikopatienten ein deutliches Präventionspotential.

8.6 Risikokontrolle: Ergebnisüberblick und Möglichkeiten

Es bestand in unserer Stichprobe nur bezüglich des Blutdrucks in der Altersgruppe von 65-69 Jahren ein Geschlechterunterschied in der leitliniengerechten Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren zur Primärprävention.

Unter den Probanden mit hohem kardiovaskulärem Risiko zeigte sich kein Geschlechterunterschied bezüglich der leitliniengerechten Kontrolle von Diabetes, Lipiden und Nikotinkonsum sowie von arterieller Hypertonie innerhalb der Altersgruppe von 60-64 Jahren.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen allerdings, dass für die große Gruppe von knapp 55% der 60 bis 69-Jährigen, die kurz vor oder gerade im Rentenalter sind, ein hohes Präventionspotential besteht.

Die Probanden der Hochrisikogruppe sind unabhängig von Alter und Geschlecht eindeutig medikamentös unterversorgt und ein Großteil von ihnen erreicht nicht die empfohlenen Zielwerte für Blutdruck, Lipide und Blutzucker.

Subjektiv mag es für Ärzte gerade angesichts stetig sinkender Ziele für kardiovaskuläre Risikofaktoren schwierig sein, durch medikamentöse Therapie die empfohlenen Werte zu erreichen.

Jedoch sind in unserer Auswertung die 77% aller Hochrisikopatienten, die trotz erhöhtem LDL-Cholesterin gar keinen Lipidsenker einnehmen, oder die 38% der hypertensiven Probanden, die kein Antihypertensivum nutzen, besonders besorgniserregend. Hier steht demzufolge weniger die Ineffektivität medikamentöser Therapien im Vordergrund, als eine mangelnde Umsetzung der vorhandenen Empfehlungen.

Ein hohes kardiovaskuläres Risiko an sich verursacht keine Beschwerden, Medikamenteneinnahme wird aber häufig als negativ bewertet und ist für Ärzte und Patienten schwierig langfristig umzusetzen (Maningat et al. 2013). Risikokommunikationshilfen finden sich bei arriba (Diener et al. 2013) und dem britischen Q-Risk-Rechner (Hippisley-Cox et al. 2017). Hier kann für Patienten anhand eines Smiley-Punktesystems auch dargestellt werden, wie hoch ihr kardiovaskuläres Risiko nach dem jeweiligen Rechner ist. Darüber hinaus kann dann dargestellt werden, um wie viel eine Intervention wie z.B. Nikotinverzicht oder die Einnahme einer anti-hypertensiven Medikation das kardiovaskuläre Gesamtrisiko verringern würde.

Darüber hinaus könnten für Ärzte gut aufbereitete *number-needed-to-treat* und *number-needed-to-harm*-Daten in die Darstellung des Risikos eingearbeitet werden, um Fakten schnell und verständlich abwägen zu können.

Leitlinien könnten durch einheitliche Empfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften besser an die Erfordernisse ambulant tätiger Mediziner angepasst werden.

Mangelnde Umsetzung der Präventionsleitlinien kann viele verschiedene Ursachen haben, die entweder auf Seite der einzelnen Ärzte, auf Seite des Gesundheitssystems, oder auf Seite der Patienten liegen (Finger et al. 2016).

Ob ein Abweichen von Empfehlungen beispielsweise an unzureichender Kenntnis oder widersprüchlichen Leitlinien liegt, oder eher mangelnde Beratung oder Incompliance der Patienten ursächlich sind, lässt sich mit den vorliegenden Daten nicht beantworten. Anzunehmen ist jedoch, dass diese Faktoren sich gegenseitig überlagern und beeinflussen und im Ergebnis zu einer suboptimalen Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen führen.

Zum 1. April 2019 trat die Änderung der Richtlinie über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (Gemeinsamer Bundesausschuss 2018) in Kraft. Einige der Änderungen beziehen sich auch auf die Früherkennung kardiovaskulärer Erkrankungen. Neben der alleinigen Bestimmung des Gesamtcholesterins wurde das Lipidprofil erweitert und es sollen nun Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride bestimmt werden.

Darüber hinaus soll mittels Risikorechner das kardiovaskuläre Risiko systematisch erfasst werden, sofern aufgrund der Anamnese entsprechende Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko vorliegen. Gerade diesbezüglich ist eine gute Kenntnis der Limitationen und Ausschlusskriterien der verschiedenen Risikorechner von Seiten der Ärzte notwendig.

Eine Eigen- und Familienanamnese hinsichtlich des Vorliegens einer Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, sonstiger arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie ist jetzt ausdrücklich vorgesehen. Neu ist auch die Erhebung dauerhafter emotionaler Belastungsfaktoren. Einmalig kann im Alter von 18-35 Jahren eine Gesundheitsuntersuchung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erfolgen. Diese Maßnahmen könnten durchaus zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Prävention unter jüngeren Personen beitragen, wenn verhaltensbezogene Primärprävention umgesetzt und Risikofaktoren konsequent behandelt werden würden.

Allerdings haben ab dem vollendeten 35. Lebensjahr gesetzlich Versicherte jetzt alle drei und nicht mehr wie bisher alle zwei Jahre Anspruch auf die Untersuchung. Dies könnte für die höhere Altersgruppe die kardiovaskuläre Prävention auch verschlechtern.

8.7 Limitationen

Die vorliegende Arbeit kann nur das ermittelte Risiko des Probanden für ein kardiales bzw. kardiovaskuläres Ereignis berichten, so wie es auch der Hausarzt bei einer ersten Einordnung erfassen würde. Da die medizinische Folgerhebung der Kohorte der Berliner Altersstudie II im Rahmen der GendAge-Studie aktuell durchgeführt wird und auch der 10-Jahres-Zeitraum für welchen ein kardiovaskuläres Ereignis prognostiziert wird noch nicht abgelaufen ist, kann erst eine Folgeauswertung nach Ablauf der Zweiterhebung Klarheit bringen, wie viele der prognostizierten Ereignisse tatsächlich eingetreten sind.

Es ist denkbar, dass die benutzten Risikoprognoseinstrumente zwar eine Hochrisikogruppe herausgearbeitet haben, aber das tatsächliche Risiko der Gruppe deutlich von dem errechneten Risiko differiert. Dies könnte auch nur für bestimmte Geschlechter- oder Altersgruppen der Fall sein. Bisher gibt es nur wenige Rechner, die das Risiko bestimmter Gruppen wie z.B. von Frauen (Mosca et al. 2011) oder älteren Menschen (Cooney et al. 2016) erfassen.

Was die Blutdruckmessungen anbelangt ist denkbar, dass der für die Auswertungen benutzte gemittelte Blutdruck, der im Sitzen an jedem Arm einmal gemessen wurde, höher oder niedriger war, als dies nach mehrfachen Messungen im Sitzen gewesen wäre. Darüber hinaus ist es möglich, dass der im Rahmen der Berliner Altersstudie II oszillometrisch gemessene Blutdruck andere Werte ergeben hat als der in der ambulanten Versorgung auskultatorisch nach Korotkoff gemessene Blutdruck (Tiffe et al. 2017).

8.8 Ausblick

Um die Risiken für ein kardiovaskuläres Ereignis sicherer einschätzen und entsprechend behandeln zu können, müssten in Deutschland andere Kohortenstudien mit größeren Patientenkollektiven durchgeführt, bzw. noch ausgewertet werden. Eine weitere Möglichkeit zur Gewinnung einer größeren Stichprobe wäre, die Daten verschiedener Studien im Rahmen von sogenannten gepoolten Kohorten gemeinsam auszuwerten.

Eine Untersuchung, ob die bisher üblichen Prognoseinstrumente das kardiovaskuläre Risiko von Frauen ebenso gut identifizieren wie das von Männern, könnte einen Beitrag leisten die Lücke zwischen höherer kardiovaskulärer Mortalität bei Frauen einerseits und in unserer Stichprobe andererseits nicht ermittelten Unterschieden in leitliniengerechter Behandlung zu schließen.

Die Risikoprognoseinstrumente können alle auch retrospektiv angewandt werden. Sofern die benötigten Daten vorliegen und eine Folgebefragung hinsichtlich des im 10-Jahres-Intervalls aufgetretenen kardiovaskulären Ereignisses durchgeführt wurde, ist auch eine Validierung möglich, in der überprüft werden kann, ob ein Prognoseinstrument auch anhand der aktuellen kardiovaskulären Risikofaktorniveaus das tatsächliche Risiko adäquat prädiziert.

9 Literaturverzeichnis

Anderson, Keaven M.; Odell, Patricia M.; Wilson, Peter W.F.; Kannel, William B. (1991a): Cardiovascular disease risk profiles. In: *American Heart Journal* 121 (121 // 1), S. 293–298. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90861-B.

Anderson, Keaven M.; Wilson Peter W.F.; Odell, Patricia M.; Kannel, William B. (1991b): An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. In: *Circulation* 83 (1), S. 356–362. DOI: 10.1161/01.CIR.83.1.356.

Angelow, Aniela; Klötzer, Christine; Dörr, Megan; Felix, S.; Donner-Banzhoff, Norbert; Schmidt, Carsten Oliver; Chenot, Jean-François (2016): Validierung des ARRIBA-Instruments zur Prädiktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos. Hg. v. 50. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Frankfurt am Main. Online verfügbar unter <https://www.egms.de/static/en/meetings/degam2016/16degam107.shtml>, zuletzt aktualisiert am 22.09.2018, zuletzt geprüft am 27.09.2018.

Assmann, G.; Schulte, H.; Cullen, P.; Seedorf, U. (2007): Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. In: *European journal of clinical investigation* 37 (12), S. 925–932. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2007.01888.x.

Assmann, Gerd; Cullen, Paul; Schulte, Helmut (2002): Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. In: *Circulation* 105 (3), 310--315. DOI: 10.1161/hc0302.102575.

Böhler, S.; Scharnagl, H.; Freisinger, F.; Stojakovic, T.; Glaesmer, H.; Klotsche, J.; Pieper, L.; Pittrow, D.; Kirch, W.; Schneider, H.; Stalla, G. K.; Lehnert, H.; Zeiher, A. M.; Silber, S.; Koch, U.; Ruf, G.; März, W.; Wittchen, H.-U. (2007): Unmet needs in the diagnosis and treatment of dyslipidemia in the primary care setting in Germany. In: *Atherosclerosis* 190 (2), S. 397–407. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.025.

Brindle, Peter; Emberson, Jonathan; Lampe, Fiona; Walker, Mary; Whincup, Peter; Fahey, Tom; Ebrahim, Shah (2003): Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 327 (7426), S. 1267. DOI: 10.1136/bmj.327.7426.1267.

Busch, M. A.; Schienkiewitz, A.; Nowossadeck, E.; Gößwald, A. (2013): Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 656–660. DOI: 10.1007/s00103-012-1659-0.

Conroy, R.; Pyörälä, K.; Fitzgerald, A. P.; Sansc, S.; Menotti, A.; De Backere, G.; De Bacquer, D.; Ducimetière, P.; Jousilahti, P.; Keil, U.; Njølstad, I.; Oganov, R.G.; Thomsen, T.; Tunstall-Pedoe, H.; Tverdalm, A.; Wedel, H.; Whincup, P.; Wilhelmsen, L.; Graham, I.M. (2003): Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. In: *European Heart Journal* 24 (11), S. 987–1003. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00114-3.

Cooney, Marie Therese; Selmer, Randi; Lindman, Anja; Tverdal, Aage; Menotti, Alessandro; Thomsen, Troels; DeBacker, Guy; Bacquer, Dirk de; Tell, Grethe S.; Njølstad, Inger; Graham, Ian M. (2016): Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. In: *European Journal of Preventive Cardiology* 23 (10), S. 1093–1103. DOI: 10.1177/2047487315588390.

D'Agostino, Ralph B.; Vasan, Ramachandran S.; Pencina, Michael J.; Wolf, Philip A.; Cobain, Mark; Massaro, Joseph M.; Kannel, William B. (2008): General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. In: *Circulation* 117 (6), S. 743–753. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.

Damen, Johanna A. A. G.; Hooft, Lotty; Schuit, Ewoud; Debray, Thomas P. A.; Collins, Gary S.; Tzoulaki, Ioanna; Lassale, Camille M.; Siontis, George C. M.; Chiocchia, Virginia; Roberts, Corran; Schlüssel, Michael Maia; Gerry, Stephen; Black, James A.; Heus, Pauline; van der Schouw, Yvonne T.; Peelen, Linda M.; Moons, Karel G. M. (2016): Prediction models for cardiovascular disease risk in the general population: systematic review. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 353, i2416. DOI: 10.1136/bmj.i2416.

Derby, Carol A.; Crawford, Sybil L.; Pasternak, Richard C.; Sowers, Maryfran; Sternfeld, Barbara; Matthews, Karen A. (2009): Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. In: *American journal of epidemiology* 169 (11), S. 1352–1361. DOI: 10.1093/aje/kwp043.

Deutsche Herzstiftung (2016): Deutscher Herzbericht 2016.

Diederichs, Claudia; Neuhauser, Hannelore; Rücker, Viktoria; Busch, Markus A.; Keil, Ulrich; Fitzgerald, Anthony P.; Heuschmann, Peter U. (2018): Predicted 10-year risk of cardiovascular

mortality in the 40 to 69 year old general population without cardiovascular diseases in Germany. In: *PLOS ONE* 13 (1), e0190441. DOI: 10.1371/journal.pone.0190441.

Diener, Annette; Celemin-Heinrich, Salomé; Wegscheider, Karl; Kolpatzik, Kai; Tomaschko, Katrin; Altiner, Attila; Donner-Banzhoff, Norbert; Haasenritter, Jörg (2013): In-vivo-validation of a cardiovascular risk prediction tool: the arriba-pro study. In: *BMC Family Practice* 14 (1). DOI: 10.1186/1471-2296-14-13.

Dornquast, Christina; Kroll, Lars E.; Neuhauser, Hannelore K.; Willich, Stefan N.; Reinhold, Thomas; Busch, Markus A. (2016): Regional Differences in the Prevalence of Cardiovascular Disease. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 113 (42), S. 704–711. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0704.

Doumas, Michael; Douma, Stella (2006): Sexual Dysfunction in Essential Hypertension: Myth or Reality? In: *The Journal of Clinical Hypertension* 8 (4), 269-274.

Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001): Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). In: *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 285 (19), S. 2486–2497. DOI: 10.1001/jama.285.19.2486.

Finger, Jonas D.; Busch, Markus A.; Du, Yong; Heidemann, Christin; Knopf, Hildtraud; Kuhnert, Ronny; Lampert, Thomas; Mensink, Gert B. M.; Neuhauser, Hannelore K.; Rosario, Angelika Schaffrath; Scheidt-Nave, Christa; Schienkiewitz, Anja; Truthmann, Julia; Kurth, Bärbel-Maria (2016): Time Trends in Cardiometabolic Risk Factors in Adults. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 113 (42), S. 712–719. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0712.

Fünftes Sozialgesetzbuch: (SGB V). Online verfügbar unter <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/20.html>.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2017): Anlage III. Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften. Hg. v. Gemeinsamer Bundesausschuss. Online verfügbar unter www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf, zuletzt geprüft am 05.02.2019.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten. Gesundheitsuntersuchungs-

Richtlinie. Hg. v. Gemeinsamer Bundesausschuss. Online verfügbar unter www.g-ba.de/richtlinien/10/.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Hg. v. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, zuletzt geprüft am 13.03.2019.

Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Verlorene Erwerbstätigkeitsjahre in 1.000 Jahren für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Geschlecht, Ausfallart, ICD10. Hg. v. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, zuletzt geprüft am 13.03.2019.

Goff, David C.; Lloyd-Jones, Donald M.; Bennett, Glen; Coady, Sean; D'Agostino, Ralph B.; Gibbons, Raymond; Greenland, Philip; Lackland, Daniel T.; Levy, Daniel; O'Donnell, Christopher J.; Robinson, Jennifer G.; Schwartz, J. Sanford; Shero, Susan T.; Smith, Sidney C.; Sorlie, Paul; Stone, Neil J.; Wilson, Peter W. F.; Jordan, Harmon S.; Nevo, Lev; Wnek, Janusz; Anderson, Jeffrey L.; Halperin, Jonathan L.; Albert, Nancy M.; Bozkurt, Biykem; Brindis, Ralph G.; Curtis, Lesley H.; DeMets, David; Hochman, Judith S.; Kovacs, Richard J.; Ohman, E. Magnus; Pressler, Susan J.; Sellke, Frank W.; Shen, Win-Kuang; Tomaselli, Gordon F. (2014): 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. In: *Circulation* 129 (25 Suppl 2), S49-73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.

Gohlke, Helmut; Albus, Christian; Bönner, Gerd; Darius, Harald; Eckert, Siegfried; Gerber, Andreas; Gohlke-Bärwolf, Christa; Gysan, Detlef; Hahmann, Harry; Kübler, Wolfgang; Lauterbach, Karl W.; Mathes, Peter; Sauer, Gregor; Schacky, Clemens von; Schuler, Gerhard; Siegrist, Johannes; Silber, Sigmund; Thiery, Joachim; Tschöpe, Diethelm; Wirth, Alfred (2007): Pocket-Leitlinien: Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen. herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislau fforschung e.V. Online verfügbar unter <https://leitlinien.dgk.org/2007/pocket-leitlinie-risikoadjustierte-praevention-von-herz-und-kreislaueferkrankungen>, zuletzt geprüft am 28.12.2018.

Gohlke, Helmut; Gielen, Stephan; König, Wolfgang; Schuler, Gerhard; Rauch, Bernhard; Sonntag, Frank (2013): ESC Pocket Guidelines Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Adapted from the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (European Heart Journal (2012) 33: 1635-1701 – doi:10.1093/eurheartj/ehs092 and European Journal of Preventive Cardiology (2012) 19: 585-667). Online verfügbar unter <https://leitlinien.dgk.org/jahrgang/2013-jahrgang>, zuletzt geprüft am 28.12.2018.

Gößwald, A.; Schienkiewitz, A.; Nowossadeck, E.; Busch, M. A. (2013): Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 650–655. DOI: 10.1007/s00103-013-1666-9.

Graham, Ian; Atar, Dan; Borch-Johnsen, Knut; Boysen, Gudrun; Burell, Gunilla; Cifkova, Renata; Dallongeville, Jean; Backer, Guy de; Ebrahim, Shah; Gjelsvik, Bjørn; Herrmann-Lingen, Christoph; Hoes, Arno; Humphries, Steve; Knapton, Mike; Perk, Joep; Priori, Silvia G.; Pyorala, Kalevi; Reiner, Zeljko; Ruilope, Luis; Sans-Menendez, Susana; Op Reimer, Wilma Scholte; Weissberg, Peter; Wood, David; Yarnell, John; Zamorano, Jose Luis; Walma, Edmond; Fitzgerald, Tony; Cooney, Marie Therese; Dudina, Alexandra; Vahanian, Alex; Camm, John; Caterina, Raffaele de; Dean, Veronica; Dickstein, Kenneth; Funck-Brentano, Christian; Filippatos, Gerasimos; Hellems, Irene; Kristensen, Steen Dalby; McGregor, Keith; Sechtem, Udo; Silber, Sigmund; Tendera, Michal; Widimsky, Petr; Zamorano, José Luis; Altiner, Attila; Bonora, Enzo; Durrington, Paul N.; Fagard, Robert; Giampaoli, Simona; Hemingway, Harry; Hakansson, Jan; Kjeldsen, Sverre Erik; Larsen, Mogens Lytken; Mancina, Giuseppe; Manolis, Athanasios J.; Orth-Gomer, Kristina; Pedersen, Terje; Rayner, Mike; Ryden, Lars; Sammut, Mario; Schneiderman, Neil; Stalenhoef, Anton F.; Tokgözoğlu, Lale; Wiklund, Olov; Zampelas, Antonis (2007): European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). In: *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 14 Suppl 2, E1-40. DOI: 10.1097/01.hjr.0000277984.31558.c4.

Hajifathalian, Kaveh; Ueda, Peter; Lu, Yuan; Woodward, Mark; Ahmadvand, Alireza; Aguilar-Salinas, Carlos A.; Azizi, Fereidoun; Cifkova, Renata; Di Cesare, Mariachiara; Eriksen, Louise; Farzadfar, Farshad; Ikeda, Nayu; Khalili, Davood; Khang, Young-Ho; Lanska, Vera; León-Muñoz, Luz; Magliano, Dianna; Msyamboza, Kelias P.; Oh, Kyungwon; Rodríguez-Artalejo, Fernando; Rojas-Martinez, Rosalba; Shaw, Jonathan E.; Stevens, Gretchen A.; Tolstrup, Janne; Zhou, Bin; Salomon, Joshua A.; Ezzati, Majid; Danaei, Goodarz (2015): A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of

prospective cohorts and health examination surveys. In: *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 3 (5), S. 339–355. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00081-9.

Hauswaldt, Johannes; Junius-Walker, Ulrike; Kersting, Markus; Hummers-Pradier, Eva (2009): Zur Gesundheitsuntersuchung in deutschen Hausarztpraxen- eine sekundäre Analyse von Versorgungsdaten 1996 bis 2006. In: *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, S. 411–417. DOI: 10.3238/zfa.2009.0416.

Heidemann, C.; Du, Y.; Schubert, I.; Rathmann, W.; Scheidt-Nave, C. (2013): Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 668–677. DOI: 10.1007/s00103-012-1662-5.

Hense, Hans-Werner; Schulte, Helmut; Löwel, Hannelore; Assmann, Gerd; Keil, Ulrich (2003): Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany—results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. In: *European Heart Journal* 24 (10), S. 937–945. DOI: 10.1016/S0195-668X(03)00081-2.

Herrmann, Wolfram J.; Weikert, Cornelia; Bergmann, Manuela; Boeing, Heiner; Katzke, Verena A.; Kaaks, Rudolf; Tiller, Daniel; Greiser, Karin Halina; Heier, Margit; Meisinger, Christa; Schmidt, Carsten Oliver; Neuhauser, Hannelore; Heidemann, Christin; Jünger, Claus; Wild, Philipp S.; Schramm, Sara Helena; Jöckel, Karl-Heinz; Dörr, Marcus; Pischon, Tobias (2018): Erfassung inzidenter kardiovaskulärer und metabolischer Erkrankungen in epidemiologischen Kohortenstudien in Deutschland. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 61 (4), S. 420–431. DOI: 10.1007/s00103-018-2712-4.

Hippisley-Cox, Julia; Coupland, Carol; Brindle, Peter (2017): Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 357, j2099. DOI: 10.1136/bmj.j2099.

Hobbs, F. D. R.; Jukema, J. W.; Da Silva, P. M.; McCormack, T.; Catapano, A. L. (2010): Barriers to cardiovascular disease risk scoring and primary prevention in Europe. In: *QJM: monthly journal of the Association of Physicians* 103 (10), S. 727–739. DOI: 10.1093/qjmed/hcq122.

Jellinger, Paul S.; Handelsman, Yehuda; Rosenblit, Paul D.; Bloomgarden, Zachary T.; Fonseca, Vivian A.; Garber, Alan J.; Grunberger, George; Guerin, Chris K.; Bell, David S. H.; Mechanick, Jeffrey I.; Pessah-Pollack, Rachel; Wyne, Kathleen; Smith, Donald; Brinton, Eliot A.; Fazio, Sergio; Davidson, Michael (2017): American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidaemia and Prevention

of Cardiovascular Disease. In: *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 23 (Suppl 2), S. 1–87. DOI: 10.4158/EP171764.APPGL.

Keil, Ulrich; Fitzgerald, Anthony P.; Gohlke, Helmut; Wellmann, Jürgen; Hense, Hans-Werner (2005): Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. In: *Dtsch Arztebl International* 102 (25), A-1808-. Online verfügbar unter <http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=47409>.

Klötzer, Christine; Donner-Banzhoff, Norbert; Schmidt, Carsten Oliver; Dörr, Megan; Chenot, Jean-François; Angelow, Aniela (2018): GMS 52. Kongress für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; Validierung der kardiovaskulären Risikoprädiktion für das arriba-Instrument auf Basis von Daten der Study of Health in Pomerania und Vergleich der drei Risikoprädiktionsalgorithmen arriba, SCORE-Deutschland und PROCAM. Online verfügbar unter <https://www.egms.de/static/de/meetings/degam2018/18degam145.shtml>, zuletzt aktualisiert am 12.09.2018, zuletzt geprüft am 01.10.2018.

König, Maximilian; Gollasch, Maik; Rosada, Adrian; Demuth, Ilja; Spira, Dominik; Steinhagen-Thiessen, Elisabeth (2018): Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. In: *Drugs & aging*. DOI: 10.1007/s40266-018-0580-0.

Kotseva, Kornelia; Wood, David; Backer, Guy de; Bacquer, Dirk de; Pyörälä, Kalevi; Reiner, Zeljko; Keil, Ulrich (2010): EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. In: *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 17 (5), S. 530–540. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3283383f30.

Kotseva, Kornelia; Wood, David; Bacquer, Dirk de; Backer, Guy de; Rydén, Lars; Jennings, Catriona; Gyberg, Viveca; Amouyel, Philippe; Bruthans, Jan; Castro Conde, Almudena; Cífková, Renata; Deckers, Jaap W.; Sutter, Johan de; Dilic, Mirza; Dolzhenko, Maryna; Erglis, Andrejs; Fras, Zlatko; Gaita, Dan; Gotcheva, Nina; Goudevenos, John; Heuschmann, Peter; Laucevicius, Aleksandras; Lehto, Seppo; Lovic, Dragan; Miličić, Davor; Moore, David; Nicolaides, Evagoras; Oganov, Raphael; Pajak, Andrzej; Pogossova, Nana; Reiner, Zeljko; Stagmo, Martin; Störk, Stefan; Tokgözoğlu, Lale; Vulic, Dusko (2016): EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology

survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. In: *European Journal of Preventive Cardiology* 23 (6), S. 636–648. DOI: 10.1177/2047487315569401.

Ludt, Sabine; Angelow, Aniela; Baum, Erika; Chenot, Jean-François; Donner-Banzhoff, Norbert; Egidi, Günther; Fessler, Joachim; Hasenritter, Jörg, Popert, Uwe (2017): DEGAM Leitlinie S3: Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention.

Maningat, Patricia; Gordon, Bruce R.; Breslow, Jan L. (2013): How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? In: *Current atherosclerosis reports* 15 (1), S. 291. DOI: 10.1007/s11883-012-0291-7.

Marrugat, Jaume; Subirana, Isaac; Comín, Eva; Cabezas, Carmen; Vila, Joan; Elosua, Roberto; Nam, Byung-Ho; Ramos, Rafael; Sala, Joan; Solanas, Pascual; Cordón, Ferran; Gené-Badia, Joan; D'Agostino, Ralph B. (2007): Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. In: *Journal of Epidemiology and Community Health* 61 (1), 40–47. DOI: 10.1136/jech.2005.038505.

Matthews, Karen A.; Crawford, Sybil L.; Chae, Claudia U.; Everson-Rose, Susan A.; Sowers, Mary Fran; Sternfeld, Barbara; Sutton-Tyrrell, Kim (2009): Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? In: *Journal of the American College of Cardiology* 54 (25), S. 2366–2373. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.009.

Menotti, A.; Puddu, P. E.; Lanti, M. (2000): Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. In: *European Heart Journal* 21 (5), S. 365–370. DOI: 10.1053/euhj.1999.1864.

Mihaylova, B.; Emberson, J.; Blackwell, L.; Keech, A.; Simes, J.; Barnes, E. H.; Voysey, M.; Gray, A.; Collins, R.; Baigent, C. (2012): Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. In: *The Lancet* 380 (9841), S. 581–590. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.

Mortensen, Martin Bødtker; Falk, Erling (2017): Limitations of the SCORE-guided European guidelines on cardiovascular disease prevention. In: *European Heart Journal* 38 (29), S. 2259–2263. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw568.

Mosca, Lori; Benjamin, Emelia J.; Berra, Kathy; Bezanson, Judy L.; Dolor, Rowena J.; Lloyd-Jones, Donald M.; Newby, L. Kristin; Piña, Ileana L.; Roger, Véronique L.; Shaw, Leslee J.; Zhao, Dong; Beckie, Theresa M.; Bushnell, Cheryl; D'Armiento, Jeanine; Kris-Etherton, Penny M.; Fang, Jing; Ganiats, Theodore G.; Gomes, Antoinette S.; Gracia, Clarisa R.; Haan, Constance K.; Jackson, Elizabeth A.; Judelson, Debra R.; Kelepouris, Ellie; Lavie, Carl J.; Moore, Anne; Nussmeier, Nancy A.; Ofili, Elizabeth; Oparil, Suzanne; Ouyang, Pamela; Pinn, Vivian W.; Sherif, Katherine; Smith, Sidney C.; Sopko, George; Chandra-Strobos, Nisha; Urbina, Elaine M.; Vaccarino, Viola; Wenger, Nanette K. (2011): Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association. In: *Circulation* 123 (11), S. 1243–1262. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31820faaf8.

Müller-Riemenschneider, Falk; Holmberg, Christine; Rieckmann, Nina; Kliems, Harald; Rufer, Veronika; Müller-Nordhorn, Jacqueline; Willich, Stefan N. (2010): Barriers to routine risk-score use for healthy primary care patients: survey and qualitative study. In: *Archives of internal medicine* 170 (8), S. 719–724. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.66.

Neuhauser, Hannelore; Diederichs, Claudia; Boeing, Heiner; Felix, Stephan B.; Jünger, Claus; Lorbeer, Roberto; Meisinger, Christine; Peters, Annette; Völzke, Henry; Weikert, Cornelia; Wild, Philipp; Dörr, Marcus (2016): Hypertension in Germany. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 113 (48), S. 809–815. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0809.

Newman, Connie B.; Preiss, David; Tobert, Jonathan A.; Jacobson, Terry A.; Page, Robert L.; Goldstein, Larry B.; Chin, Clifford; Tannock, Lisa R.; Miller, Michael; Raghuvver, Geetha; Duell, P. Barton; Brinton, Eliot A.; Pollak, Amy; Braun, Lynne T.; Welty, Francine K. (2019): Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 39 (2), e38-e81. DOI: 10.1161/ATV.0000000000000073.

Perk, Joep; Backer, Guy de; Gohlke, Helmut; Graham, Ian; Reiner, Zeljko; Verschuren, Monique; Albus, Christian; Benlian, Pascale; Boysen, Gudrun; Cifkova, Renata; Deaton, Christi; Ebrahim, Shah; Fisher, Miles; Germano, Giuseppe; Hobbs, Richard; Hoes, Arno; Karadeniz, Sehnaz; Mezzani, Alessandro; Prescott, Eva; Ryden, Lars; Scherer, Martin; Syväne, Mikko; Scholte op Reimer, Wilma J. M.; Vrints, Christiaan; Wood, David; Zamorano, Jose Luis; Zannad, Faiez (2012): European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine

societies and by invited experts). In: *European Heart Journal* 33 (13), S. 1635–1701. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs092.

Piepoli, Massimo F.; Hoes, Arno W.; Agewall, Stefan; Albus, Christian; Brotons, Carlos; Catapano, Alberico L.; Cooney, Marie-Therese; Corrà, Ugo; Cosyns, Bernard; Deaton, Christi; Graham, Ian; Hall, Michael Stephen; Hobbs, F. D. Richard; Løchen, Maja-Lisa; Löllgen, Herbert; Marques-Vidal, Pedro; Perk, Joep; Prescott, Eva; Redon, Josep; Richter, Dimitrios J.; Sattar, Naveed; Smulders, Yvo; Tiberi, Monica; van der Worp, H. Bart; van Dis, Ineke; Verschuren, W. M. Monique; Binno, Simone (2016): 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). In: *European Heart Journal* 37 (29), S. 2315–2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106.

Plass, Dietrich; Vos, Theo; Hornberg, Claudia; Scheidt-Nave, Christa; Zeeb, Hajo; Krämer, Alexander (2014): Trends in disease burden in Germany: results, implications and limitations of the Global Burden of Disease study. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 111 (38), S. 629–638. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0629.

Postler, J.; Bosity-Westphal, A.; Hitze, B.; Pfeuffer, M.; Müller, M. (2007): Vergleich dreier kardiovaskulärer Risiko- scores (Framingham-score, PROCAM-score, SCORE-Deutschland) und des metabolischen Syndroms bei Erwachsenen der Kieler Adipositas-Präventionsstudie (KOPS). In: *Akt Ernähr Med* 32 (6), S. 307–314. DOI: 10.1055/s-2007-986242.

Pottel, Hans; Hoste, Liesbeth; Dubourg, Laurence; Ebert, Natalie; Schaeffner, Elke; Eriksen, Bjørn Odvar; Melsom, Toralf; Lamb, Edmund J.; Rule, Andrew D.; Turner, Stephen T.; Glassock, Richard J.; Souza, Vandrêa de; Selistre, Luciano; Mariat, Christophe; Martens, Frank; Delanaye, Pierre (2016): An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. In: *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 31 (5), S. 798–806. DOI: 10.1093/ndt/gfv454.

Redon, Josep; Erdine, Serap; Böhm, Michael; Ferri, Claudio; Kolloch, Rainer; Kreutz, Reinhold; Laurent, Stéphane; Persu, Alexandre; Schmieder, Roland E. (2011): Physician attitudes to blood pressure control: findings from the Supporting Hypertension Awareness and Research Europe-

wide survey. In: *Journal of hypertension* 29 (8), S. 1633–1640. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328348c934.

Regitz-Zagrosek, Vera; Espinola-Klein, Christine (2006): Schlagen Frauenherzen anders? In: *Kardio up 2* (03), S. 255–269. DOI: 10.1055/s-2006-944799.

Riley, Richard D.; Ensor, Joie; Snell, Kym I. E.; Debray, Thomas P. A.; Altman, Doug G.; Moons, Karel G. M.; Collins, Gary S. (2016): External validation of clinical prediction models using big datasets from e-health records or IPD meta-analysis: opportunities and challenges. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 353, i3140.

Romanens, Michel; Szucs, Thomas; Sudano, Isabella; Adams, Ansgar (2019): Agreement of PROCAM and SCORE to assess cardiovascular risk in two different low risk European populations. In: *Preventive medicine reports* 13, S. 113–117. DOI: 10.1016/j.pmedr.2018.11.019.

Rücker, Viktoria; Keil, Ulrich; Fitzgerald, Anthony P.; Malzahn, Uwe; Prugger, Christof; Ertl, Georg; Heuschmann, Peter U.; Neuhauser, Hannelore (2016): Predicting 10-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Germany: An Update Based on the SCORE-Deutschland Risk Charts. In: *PLOS ONE* 11 (9), e0162188. DOI: 10.1371/journal.pone.0162188.

Scheidt-Nave, C.; Du, Y.; Knopf, H.; Schienkiewitz, A.; Ziese, T.; Nowossadeck, E.; Gößwald, A.; Busch, M. A. (2013): Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), S. 661–667. DOI: 10.1007/s00103-013-1670-0.

Silber, Sigmund; Jarre, Frauke; Pittrow, David; Klotsche, Jens; Pieper, Lars; Zeiher, Andreas Michael; Wittchen, Hans-Ulrich (2008): Kardiovaskuläre Risikoabschätzung in der Hausarztpraxis (DETECT). Wie gut stimmt die Hausarzteinschätzung mit den etablierten Risikoscores überein? In: *Medizinische Klinik* (9), S. 638–645. DOI: 10.1007/s00063-008-1103-2.

Statistisches Bundesamt: Krankheitskosten: Deutschland. Hg. v. Statistisches Bundesamt (Destatis), zuletzt geprüft am 13.03.2019.

Statistisches Bundesamt: Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen: Frauen. Hg. v. Statistisches Bundesamt (Destatis). Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/RauchverhaltenFrauen.html>, zuletzt geprüft am 23.01.2019.

Statistisches Bundesamt: Rauchgewohnheiten nach Altersgruppen: Männer. Hg. v. Statistisches Bundesamt (Destatis). Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/RauchverhaltenMaenner.html>, zuletzt geprüft am 23.01.2019.

Thanassoulis, George; Williams, Ken; Altobelli, Kathleen Kimler; Pencina, Michael J.; Cannon, Christopher P.; Sniderman, Allan D. (2016): Individualized Statin Benefit for Determining Statin Eligibility in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. In: *Circulation* 133 (16), S. 1574–1581. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018383.

Thomsen, Troels F.; McGee, Dan; Davidsen, Michael; Jorgensen, Torben (2002): A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. In: *International Journal of Epidemiology* 31 (4), S. 817–822.

Tiffe, Theresa; Wagner, Martin; Rücker, Viktoria; Morbach, Caroline; Gelbrich, Götz; Störk, Stefan; Heuschmann, Peter U. (2017): Control of cardiovascular risk factors and its determinants in the general population- findings from the STAAB cohort study. In: *BMC cardiovascular disorders* 17 (1), S. 276. DOI: 10.1186/s12872-017-0708-x.

Townsend, Nick; Nichols, Melanie; Scarborough, Peter; Rayner, Mike (2015): Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. In: *European Heart Journal* 36 (40), S. 2696–2705. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv428.

Truthmann, Julia; Busch, Markus A.; Scheidt-Nave, Christa; Mensink, Gert B. M.; Gößwald, Antje; Endres, Matthias; Neuhauser, Hannelore (2015): Modifiable cardiovascular risk factors in adults aged 40-79 years in Germany with and without prior coronary heart disease or stroke. In: *BMC public health* 15, S. 701. DOI: 10.1186/s12889-015-1929-5.

Tscharfary, A.; Oertelt-Prigione, S. (2014): Geschlechterunterschiede in der kardiovaskulären Prävention. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 139 (49), S. 2541–2545. DOI: 10.1055/s-0034-1387394.

Wilson, P. W. F.; D'Agostino, R. B.; Levy, D.; Belanger, A. M.; Silbershatz, H.; Kannel, W. B. (1998): Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. In: *Circulation* 97 (18), S. 1837–1847. DOI: 10.1161/01.CIR.97.18.1837.

10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nora Julia Berger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

Geschlechterunterschiede in kardiovaskulärem Risiko und leitliniengerechter Kontrolle
kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Probanden der Berliner Altersstudie II

Sex differences in cardiovascular risk and control of cardiovascular risk factors in participants of
the Berliner Altersstudie II

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 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.

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

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

Datum, Unterschrift und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Datum und Unterschrift der Doktorandin

11 Lebenslauf

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

12 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben.

Mein erster Dank gilt Prof. Dr. I. Demuth für die Überlassung des Themas, seinen Rat, die Korrekturen und fortwährende Motivation während der Durchführung der Arbeit. Seine stetige Bereitschaft zum Austausch hat besonders zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen.

Auch PD Dr. T. Bobbert möchte ich für seine hilfreichen Hinweise und Korrekturen dieser Arbeit danken.

Allen Mitarbeitern der Berliner Altersstudie II und GendAge danke ich für die fortwährende gute Kollegialität und warmherzige Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt allen unseren Probanden, die bereit waren uns ihr Vertrauen und ihre Zeit zu schenken. Sie bereiten den Weg zur Verbesserung der Gesundheit aller nachfolgenden Generationen.

Ohne meinen Ehemann mit seiner immensen Geduld, seinem unermüdlichen Ansporn und seiner täglichen Unterstützung wäre diese Arbeit nicht entstanden. Unserem Sohn und unserer Tochter danke ich für ihr Verständnis, wenn ich weniger Zeit für sie hatte, als wir uns gewünscht hätten.

Ich danke weiterhin meiner Tante für das Lektorat des Manuskripts, sowie meiner Familie und meinen Freunden für die vielen aufbauenden Worte.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mich auf meinem gesamten Lebensweg unterstützt haben.

13 Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Name, Vorname: Berger, Nora
Emailadresse: nora.berger@charite.de
Matrikelnummer: 3435522
Promotionsbetreuer: Prof. Dr. Ilja Demuth
Promotionsinstitution/ Klinik:
**Medizinische Klinik für Endokrinologie, AB Lipidstoffwechsel,
AG Biologie des Alterns**

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Nora Berger innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 15.11.2018
- Termin 2: 21.01.2019

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvolle Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Darstellung kategorisierter Riskscores in Gruppen sinnvoll mit dem Mosaikplot
- Darstellung metrischer/kontinuierlicher Größen in Gruppen sinnvoll mit Histogrammen oder Kerndichteschätzern (für Integration in einer Abbildung)
- Regressionen der Riskscores als abhängiger Variable sind nicht sinnvoll, da diese determiniert sind durch die entsprechenden Variablen im Score
- Regressionen für bestimmte Ereignisse/Parameter nur sinnvoll bei genügend großer Fallzahl (EPV > 20)
- Berechnung der Vierfeldertafel bzw. der Tests in SPSS mit geeigneten Variablen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 04.02.2019



Name des Beraters: Robert Röhle

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und
Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin
Sitz: Reinhardtstr. 58

Unterschrift Berater, Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de