

## Krankheitsbezogene Forschung in der medizinischen Rehabilitation 22.-23.06.2007, Teltow / Berlin

### Piper, J.: Kardiovaskuläre Risikostratifizierung in der Primärprävention

- Möglichkeiten und Grenzen etablierter Risiko-Scores
- Synopsis „alter“ und „neuer“ Risikofaktoren
- Relativität von Risikofaktoren und Risiko-Scores
- Mathematische Modelle zur ganzheitlich ausgerichteten individuellen Risikoabschätzung bei „Multi-Risk“-Patienten

Prof. Dr. med. Jörg Piper



## Definitionen 1

**Risiko:** Statistische Wahrscheinlichkeit in Prozent, in einem definierten Zeitraum (hier: 10 Jahre) ein definiertes Ereignis (z.B. Infarkt, kardiovask. Tod) zu erleiden.

Alters- und geschlechtsabhängige Basisrisiken bestehen unabhängig von sonstigen Risikofaktoren.

**Risikofaktor:** Einflussgröße, welche das o.g. Basisrisiko statistisch erhöht.

Angabe von Risikomultiplikatoren (pauschal oder anhängig vom Ausprägungsgrad des Risikofaktors).

Prof. Dr. med. Jörg Piper

2



## Definitionen 2

**Bonusfaktor:** Einflussgröße, welche das ansonsten vorhandene Risiko statistisch verringert.

Angabe von Multiplikatoren ( $< 1$ ), bisher nur pauschal für drei Sachverhalte (Interheart-Studie):

- Bewegung,
- Obst-/Gemüseverzehr,
- moderater Alkoholkonsum.

Quelle: INTERHEART-Studie

Prof. Dr. med. Jörg Piper

3



## „Klassische Risikoträger“



Johann Peter Hasenclever, 1849



Georg Scholz, 1921

Prof. Dr. med. Jörg Piper

4



## „Steckbrief“ Procam-Score

**Morbiditäts-Score:** Herzinfarkt-Risiko, Erkrankung und Tod, Männer, 35-65 J. (Frauen: x 0,25)

**Population:** 5389 Männer, nördl. NRW

**Laufzeit:** Seit 1978

**Risiken:** **Qualitativ:** Diabetes, Rauchen, fam. Belastung

**Quantitativ:** LDL, HDL, TG, RR syst.

**Risikobereich:** Bis 99,9 %

**Risikokategorien:** Niedrig: < 10 %  
Moderat: < 20 %  
Hoch: > 20%



## „Steckbrief“ Framingham-Score

**Morbiditäts-Score:** KHK-Risiko, AP, MI, Tod, Männer und Frauen, 30-74 J.

**Population:** 14.587 Personen, Stadt Framingham

**Laufzeit:** Seit 1948, 1971, 1993 (drei Subgruppen)

**Risiken:** **Qualitativ:** Diabetes, Rauchen

**Quantitativ:** Chol. od. LDL, HDL, RR syst. u. diast.

**Risikobereich:** Bis 53 % (Chol.) bzw. 56 % (LDL)

**Risikokategorien:** Sehr Niedrig: < 10 %, Niedrig: < 15 %  
Moderat: < 20 %  
Hoch: > 20%



## Abgeleitete Framingham-Varianten

### **Int. Task Force for Prevention of CHD:**

- Herausnahme von LDL, HDL und Diabetes
- Risikoangabe bis 30 %
- Risikowerte bei Vergleichsrechnungen 25 - 50 % niedriger !

### **Univ. Essen:**

- Herausnahme von LDL und RR diast.
- Einbeziehung von Linksherzhypertrophie ( x 2,5)
- Risikoangabe bis 25 %
- Risikowerte bei Vergleichsrechnungen bis 50 % niedriger !



## „Steckbrief“ ESC-Score

**Mortalitäts-Score:** Kardiovaskulärer Tod, Männer und Frauen, 40-65 J.

**Population:** 205.178 Personen, 15 EU-Staaten

**Laufzeit:** Seit 1993 (gepoolte Daten, 12 Studien)

**Risiken:** **Qualitativ:** Rauchen

**Quantitativ:** Chol., RR syst.

**Risikobereich:** Bis 24 %

**Risikokategorien:** Niedrig: Bis 1 %  
Moderat: 2 - 4 %  
Hoch: > 5 %



# Vom ESC abgeleitete Scores

## Score Deutschland:

- 3968 Personen (MONICA, Augsburg, ab 1984 / 85)
- Versionen für Chol. und Chol/HDL
- Risikowerte bei Vergleichsrechnungen 30 - 50 % niedriger !

## Heart Score:

- Software-basierte Version des ESC-Scores
- Nur auf Chol/HDL basierend
- Risikowerte bei Vergleichsrechnungen bis 30 % höher !

# Kritik der Scores 1

## Berücksichtigung nur weniger Risiken:

- Procam: 7 Einzelrisiken
- Framingham: 6 Einzelrisiken pro Variante
- ESC: 3 Einzelrisiken

## Qualitative Berücksichtigung quantitativer Risiken:

- Rauchen (alle Scores)  
*Intensität und Dauer des Rauchens ??*
- Diabetes mellitus (Procam und Framingham)  
*HbA1c-Werte bzw. Güte der Blutzuckereinstellung ??*

## Familiäre Belastung : Nur bei Procam berücksichtigt !

# Kritik der Scores 2

## Fehlende Berücksichtigung diverser relevanter Risiken:

- **Gewichts- und Konstitutionsfaktoren (bis ca. 5x !)**  
*Adipositas / BMI-Erhöhung (bis 4x !)*  
*WHR bzw. Taillenumfang (bis ca. 5x !)*
- **Psychosozialer Stress (bis 2,7x)**
- **Chronische Tachykardie (bis 5x !)**
- **Diverse „neuere“ Laborparameter:**  
*Mikroalbuminämie (bis 8x !)*  
*Homocystein (bis 4x !)*  
*Chlamydia pneumoniae (bis 2,6x !)*  
*hs CRP (bis 2x !)*  
*Lipoprotein A (bis 2x !)*  
*Fibrinogen (bis 1,5x !)*

# Kritik der Scores 3

## Fehlende Berücksichtigung von „Bonusfaktoren“:

- Obst und Gemüse (x 0,7 !)
- Körperliche Aktivität / Ausdauertraining (x 0,85 !)
- Moderater Alkoholkonsum (x 0,9 !)

## Spezielle Kritik des ESC- und Heart-Scores:

- Scores mit den wenigsten Risikoindikatoren
- Inkonsistente Designs: Chol. versus Chol/HDL
- Inkonsistente Resultate: Abweichungen bis 30 %
- Gepoolte Daten diverser Studien
- Reine Mortalitäts-Scores (*Stellenwert der Morbidität ?*)
- Fehlinterpretationen bei Therapiefortschritten!

# Kritik der Scores 4

## Folgen der gegebenen Limitierungen aller Scores:

- Zu wenige Risikofaktoren werden erfasst.
- Nur ca. 50 % aller Herzinfarktpatienten gehören zu Hochrisikogruppen gemäß dieser Scores.
- Zu viele reale Risikoträger werden von den Scores nicht erfasst.

## Ableitbare Forderung / Aufgabenstellung:

- Erarbeitung ganzheitlicher Modelle einer möglichst vollständigen Risikoerfassung und Risikoabschätzung.

# Methode 1

## Literatur-Review aller quantitativ erfasster Risiken:

- Sichtung von etwa 100 publizierten Quellen
- Ergebnisse: Siehe ausgehängte Tabellen

## Erfassung des isolierten altersabhängigen Basisrisikos:

- Kalkulationen mit Procam-Rechner für Gesunde Männer  
*Parameter: LDL 120 mg%, HDL 55 mg%  
 TG 150 mg%, RR 130 mmHg syst.*
- Berechnung der resultierenden Procam-Risiken in jährlicher Abstufung

# Methode 2

## Altersabhängiger Risikoverlauf (Procam-Score):

Alter (J.)	35	36-37	38	39-40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Risiko (%)	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1	1,1	1,2	1,4	1,5	1,7	1,9	2,1

	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65
	2,3	2,5	2,8	3,1	3,4	3,8	4,2	4,6	5,1	5,7	6,3	6,9	7,7	8,5	9,3

Anstieg des altersabhängigen 10-Jahres-Risikos von 0,4 (35 J.) auf 9,3 (65 J.).

# Methode 3

## Tabellarische Erfassung publizierter Risikofaktoren:

Beispiele: Diabetes, Rauchen, Adipositas

HbA1c	6,0-6,5	6,5-7,0	7,0-9,0	9,0-11,0	11,0-13,0
Risikoerhöhung Makroangiopathie (Multiplikator)	1	1,25	1,9	2,5	3,1
Risikoerhöhung Mikroangiopathie (Multiplikator)	1	2	6	13	25

Rauchen (Zig. / Tag)	< 10	20	30	40	> 50
Risikoerhöhung Herz-Kreislauf (Multiplikator)	1,5	2	2,5	3	4
Risikoerhöhung Krebs (Multiplikator)	4	7	20	30	40

Body-Mass-Index (BMI)	< 25	25-28	> 28	>30	>32
Risikoerhöhung Herz-Kreislauf (Multiplikator)	1	1,5	2	3	4
Krebs-Risikoerhöhung, Frauen (Multiplikator)				9	9
Krebs-Risikoerhöhung, Männer (Multiplikator)				3	9

## Method 4

### Modellrechnungen für drei Fallgruppen:

#### Fallgruppe 1:

- a) Chol. 250 mg%, LDL 150 mg%, HDL 55 mg%  
TG 150 mg%, RR 130 / 80 mmHg
- b) Zusätzlich: Rauchen, Diabetes mellitus
- c) Zusätzlich zu b): Familiäre Belastung

Kalkulationen für Lebensalter von 40, 50 und 60 Jahren:

1. Procam-Rechner, 2. Einzelmultiplikationen

## Method 5

### Modellrechnungen für drei Fallgruppen:

#### Fallgruppe 2:

- a) Chol. 350 mg%, LDL 200 mg%, HDL 30 mg%  
TG 250 mg%, RR 160 / 95 mmHg
- b) Zusätzlich: Rauchen, Diabetes mellitus
- c) Zusätzlich zu b): Familiäre Belastung

Kalkulationen für Lebensalter von 40, 50 und 60 Jahren

1. Procam-Rechner, 2. Einzelmultiplikationen

## Method 6

### Modellrechnungen für drei Fallgruppen:

#### Fallgruppe 3:

- a) Chol. 300 mg%, LDL 180 mg%, HDL 35 mg%  
TG 250 mg%, RR 180 / 95 mmHg
- b) Zusätzlich: Rauchen, Diabetes mellitus
- c) Zusätzlich zu b): Familiäre Belastung

Kalkulationen für Lebensalter von 40, 50 und 60 Jahren:

1. Procam-Rechner, 2. Einzelmultiplikationen

## Method 7

### Anlegung einer Wertetabelle:

- 9 Wertepaare pro Fallgruppe - 27 Wertepaare gesamt

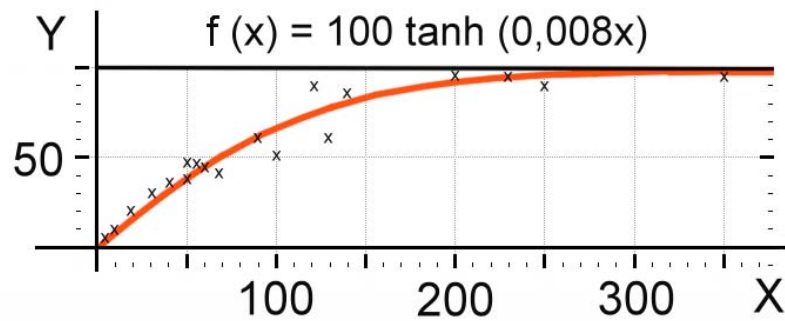
### Graphische Darstellung der Wertepaare:

- x-Achse: Produkte der Einzelmultiplikationen (0-350 %)  
- y-Achse: Procam-Risiken (0-99,9 %)

### Ermittlung einer Regressionsfunktion

- Überprüfung der Funktion mit diversen Zusatzkalkulationen

## Method 8



X = Einzelmultiplikationen, y = Procām-Risiken

## Method 9

### Berechnung der Procām- und Framingham-Risiken:

- Ermittlung von Umrechnungsfaktoren (Multiplikatoren)
- Procām-Risiko x Multiplikator = Framingham-Risiko

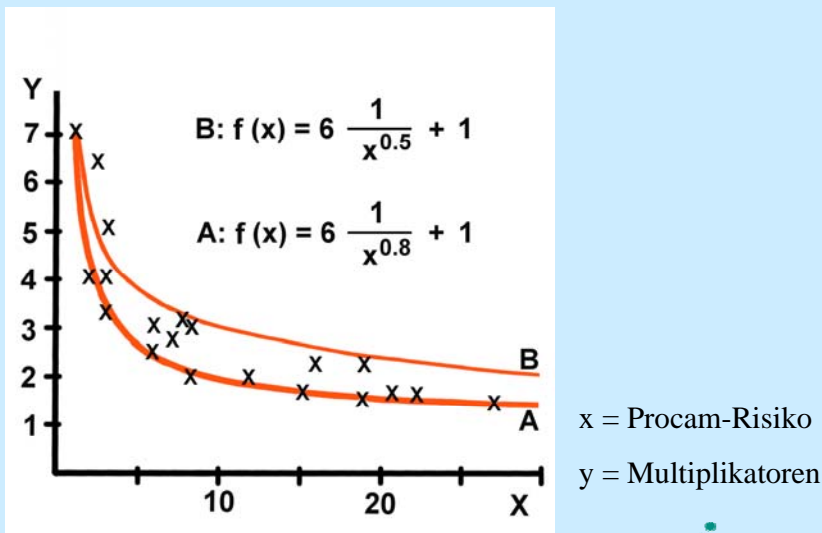
### Anlegung einer Wertetabelle mit graphischer Darstellung:

- x-Achse: Procām-Risiken
- y-Achse: Zugeordnete Multiplikatoren

### Ermittlung von Regressionsfunktionen

- Überprüfung der Funktion mit diversen Zusatzkalkulationen

## Method 10



## Method 11

### Berechnung der Procām- und ESC-Risiken:

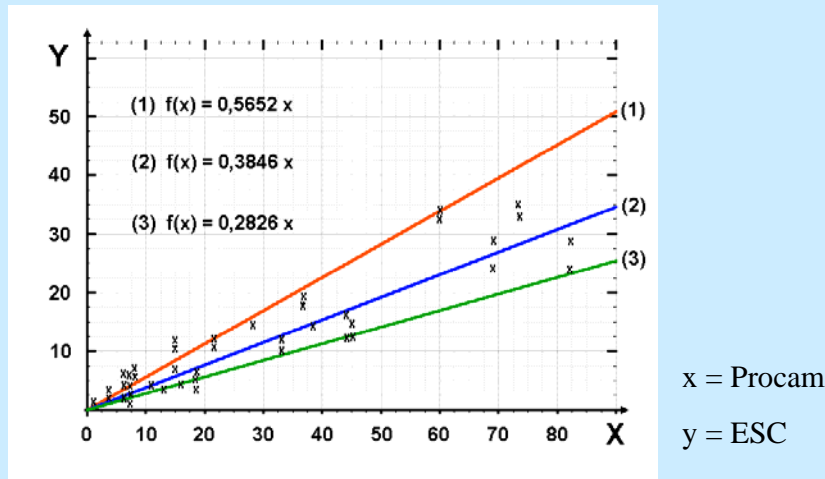
- Ermittlung von Werte-Trippeln:
  - Procām-Risiken
  - ESC-Risiken für High Risk Countries
  - ESC-Risiken für Low Risk Countries

### Anlegung von Wertetabellen mit Regressionsgraphen:

- x-Achse: Procām-Risiken
- y-Achse: Korrespondierende ESC-Risiken  
(Low Risk und High Risk-Länder)
- Überprüfung der Graphen mit diversen Zusatzkalkulationen



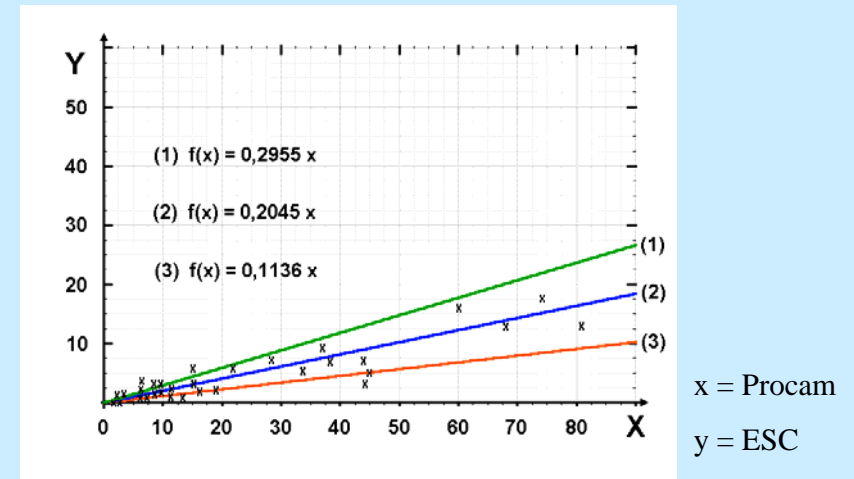
## Methode 12



Kalkulationen für High Risk-Länder



## Methode 13



Kalkulationen für Low Risk-Länder



## Thesen 1

**Die bisher bekannten Einzelrisiken sind unabhängige Risikofaktoren. Risikoerhöhungen in Abhängigkeit vom Schweregrad einzelner Risikofaktoren folgen einheitlichen mathematischen Regeln (i.d.R. exponentielle Anstiege unterschiedlicher Steigung).**

**Koinzidente Einzelrisiken verhalten sich bis zu einem Gesamtrisiko von etwa 30 % multiplikativ.**

**Oberhalb eines Gesamtrisikos von etwa 30 % verhalten sich koinzidente Einzelrisiken überadditiv, jedoch untermultiplikativ.**



## Thesen 2

**Auch das Zusammenwirken verschiedener Einzelrisiken vollzieht sich nach einheitlichen Regeln, welchen möglicherweise ein allgemeingültiges Naturgesetz zu Grunde liegt.**

**Je mehr Einzelrisiken zusammentreffen, desto mehr schwächt sich der Effekt eines einzelnen Risikofaktors im Hinblick auf das resultierende Gesamtrisiko ab.**

**Auch diese Zusammenhänge sind mathematisch beschreibbar (hyperbolische Tangensfunktion).**



## Thesen 3

Für beliebige Risikokonstellationen unabhängiger Risikofaktoren können Procam-Risiken mittels der ermittelten Berechnungsformel (hyperbolische Tangensfunktion) kalkuliert werden.

Durch verschiedene Umrechnungsformeln können Procam-Risiken in höhere Framingham-Risiken und niedrigere ESC-Risiken konvertiert werden.

Dies ermöglicht vergleichende Abschätzungen von:

- Infarktisiko (Procam),
- KHK-Risiko (Framingham),
- kardiovaskulärem Todesrisiko (ESC).



## Forschungsbedarf 1

Neue prospektive Studien mit breit angelegter Risikoerfassung

Überprüfung der Validität der bisher publizierten quantitativen Ergebnisse anderer Autoren (unterschiedliche Designs der bisherigen Studien)

Überprüfung der Unabhängigkeit der diversen „neueren“ Risikofaktoren

Überprüfung der Validität der vorgestellten mathematischen Modelle



## Forschungsbedarf 2

Erforderlichenfalls Modifikation der vorgestellten Formeln in Anpassung an zukünftige Datenerhebungen

Gegebenenfalls Entwicklung unterschiedlich modifizierter Formeln in Anpassung an regionale Unterschiede

Integration ggf. zukünftig neu ermittelter Risikofaktoren in das vorgestellte mathematische Modell

Integration sonstiger atherosklerotischer Folgekrankheiten in das vorgestellte mathematische Modell

Entwicklung separater Formeln zur Abschätzung von definierten Morbiditäten und Mortalitäten



## Perspektive

Entwicklung einer allgemeingültigen, für alle in Betracht kommenden Risikokonstellationen anwendbaren

„Relativitätstheorie“, welche die Relativität koinzidenter Risikofaktoren in ihrem Zusammenwirken mathematisch beschreibt und mittels universell anwendbarer Formeln individuelle Risikoabschätzungen ermöglicht.





## Kontakt:



**Prof. Dr. med. Jörg Piper**

**Clara-Viebig-Str. 4**

**56864 Bad Bertrich**

**Tel.: 02674 / 182 0**

**Fax: 02674 / 182 3182**

**E-mail: [webmaster@prof-piper.de](mailto:webmaster@prof-piper.de)**