

Ulrich Frick

Leiter Stg. Dokumentation & Data Management
Bereich Medizinische Informationstechnik

Professur Public Health
Bereich Gesundheit & Pflege
Fachhochschule Kärnten

Jürgen Rehm

Director, Social and Epidemiological Research Dept. (SER)
Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canada

Head, Epidemiological Research Unit
Klinische Psychologie & Psychotherapie
Technische Universität Dresden

Konsistente Schätzung von Prävalenz, Inzidenz und krankheitsspezifischer Mortalität für Österreich: Koronare Herzkrankheiten (ICD10: I20 bis I25)

Projektbericht an die Abteilung:

**Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung (EWG)
beim Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger**

Feldkirchen i. Kärnten, Toronto

November 2011

Inhalt

Executive Summary.....	3
Ziel.....	4
Methode	4
Datengrundlagen	6
Durchführung der Modellierung.....	9
Ergebnisse	9
Abgleich des KHK-Modells mit Schätzungen der Prävalenz seitens des Hauptverbandes (aus Abrechnungsdaten).....	15
Schlussfolgerungen	19
Literatur	20

Executive Summary

Bevölkerungswelt existieren über die Situation bei akuten koronaren Herzkrankheiten (KHK) in Österreich bislang keine verlässlichen epidemiologischen Zahlen mit Ausnahme der Sterbefälle (insgesamt und wegen KHK = allgemeine und krankheitsspezifische Mortalität). Für die Zahl der Krankheitsfälle (Prävalenz) und die Zahl der jährlich neu an KHK erkrankenden PatientInnen (Inzidenz) existieren weder Registerdaten noch andere Schätzungen. Jedoch stehen aus anderen Ländern Kennzahlen über die Letalität (Zahl der kurzfristigen Todesfälle unter den Erkrankten) dieser Krankheitsgruppe zur Verfügung.

Die Abteilung Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung beim Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger hat einen Algorithmus entwickelt, um Diagnosen aus Inanspruchnahmedaten (vornehmlich Medikationsverschreibungen) abzuleiten (für Details zur Methode des Projekts ATC-ICD siehe Filzmoser et al., 2009). Dieser Algorithmus wurde im Rahmen des Gesamtprojekts benutzt, um auf der Ebene von pseudonymisierten Einzeldaten die potenziellen KH-Kranken zu identifizieren.

Ziel der hier vorgelegten Studie war einerseits die Entwicklung eines in sich kohärenten epidemiologischen Krankheitsmodells für die Inzidenz, Prävalenz, Mortalität und Remission von KHK in Österreich. Dazu wurde eine speziell von der Weltgesundheitsorganisation dafür entwickelte Software (DISMOD II) eingesetzt. Andererseits sollten die Prävalenzzahlen aus dem vom Hauptverband entwickelten Identifikationsmodell auf ihre inhaltliche Verträglichkeit mit einem stimmigen Populationsmodell des Krankheitsgeschehens in Österreich überprüft werden.

Es konnte ein in sich widerspruchsfreies, medizinisch-inhaltlich plausibles, und in seinen Relationen durch Beobachtungen aus anderen Industriestaaten untermauertes Populationsmodell für KHK in Österreich entwickelt werden. Demzufolge ist für das Jahr 2008 von einer Gesamtzahl von rund 136'000 Männern und 106'000 Frauen mit KHK in Österreich auszugehen. Am stärksten betroffen sind Männer über 85 Jahren mit einer Prävalenz von über 20%. Bei Frauen liegt sie in denselben Altersgruppen über 15%. Die Schätzungen des Hauptverbandes aus Inanspruchnahmedaten liegen im Vergleich dazu deutlich höher (673'000 Männer und 699'000 Frauen) und erfassen mutmasslich nicht nur Erkrankte, sondern auch (sekundär-) präventiv Medizierte. Die alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzzahlen aus Inanspruchnahmedaten sind von ihrem Altersgang her jedoch nicht grundsätzlich unplausibel, sie erreichen lediglich ein epidemiologisch als zu hoch anzusehendes Niveau. Zudem liefern sie Hinweise, dass bei den Hochbetagten (90+) beiderlei Geschlechts weniger intensiv gegen KHK medikamentös vorgegangen werde als bei den jüngeren Alten. Epidemiologisch ist aber unter den Hochbetagten eine höhere Betroffenheit von KHK anzunehmen. Es ist daher eher von einem methodischen Artefakt auszugehen, dass nämlich mit zunehmender Multimorbidität und intensiverer Polypharmazie im hohen Lebensalter die Zuordnung zu spezifischen Diagnosegruppen der ICD weniger gut gelingt.

Der Einsatz moderner Public Health Methodik konnte in seinem Nutzen klar dargelegt werden.

Ziel

Es gibt gegenwärtig keine Daten zur jährlichen Inzidenz koronarer Herzerkrankungen (KHK) in Österreich. Daten zur Prävalenz könnten (wenn überhaupt) nur als behandelte Prävalenz aus Behandlungsdaten berechnet werden, erfassen aber damit nicht das „wahre“ epidemiologische Geschehen. Von der Prävalenz auf die Inzidenz zu schließen, ist nur dann möglich, wenn zusätzliche Annahmen über die Dynamik des gesamten Krankheitsverlaufes in der Gesamtpopulation getroffen werden. Dabei müssen die übrigen Parameter eines Krankheitsgeschehens: -Remissionsraten, - Krankheitsdauer, -die mit der Krankheit verbundene Letalität, und selbstverständlich auch die - Gesamtmortalität (als Basisrate) mit in Rechnung gestellt werden.

Daher soll in dieser Studie über eine geeignete Modellierung ein Krankheitsmodell KHK unter Zuhilfenahme der bekannten Daten über die Situation in Österreich berechnet werden. Wo Daten fehlen, sollen sie durch plausible Annahmen aufgrund von Studien in relevanten Nachbarländern substituiert werden.

Ziel ist die Ausweisung eines in sich konsistenten, mit den bekannten alters- und geschlechtsspezifischen Ausformungen des koronaren Krankheitsgeschehens kompatiblen Modells über KHK in Österreich, das auch die spezifischen Verhältnisse der Bevölkerung in Österreich (Alters- und Geschlechtsaufbau, Größe) korrekt berücksichtigt. Dadurch sollen einerseits die unbekanntes Krankheitsparameter, insbesondere die Inzidenzzahlen, aus den übrigen Daten erschlossen werden. Andererseits soll aber im Zusammenhang mit einem wissenschaftlichen Projekt des Teams „Gesundheitsökonomie“ in der Abteilung Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung (EWG) des Hauptverbandes der österreichischen Sozialversicherungsträger eine Plausibilitätsprüfung der dort aus Abrechnungsdaten abgeleiteten Prävalenzschätzungen zur Verbreitung von KHK in Österreich vorgenommen werden.

Methode

DISMOD II als Software-Tool zur Modellierung sogenannter „disease state models“ wurde von der betreuenden WHO-Arbeitsgruppe genau dazu konzipiert: einerseits nicht verfügbare epidemiologische Krankheitsparameter konsistent (d.h. zu gesichertem Wissen nicht in Widerspruch stehend) aus den bekannten Krankheitsgrößen zu schätzen, und andererseits auch die Kompatibilität von unterschiedlichen Daten aus unterschiedlichen Erhebungen bzw. Datenquellen gegeneinander abzugleichen (vgl. Mathers et al., 2002).

Die Ausgangsidee dabei ist folgende Vorstellung über einen allgemeinen Krankheitsprozess auf Bevölkerungsebene:

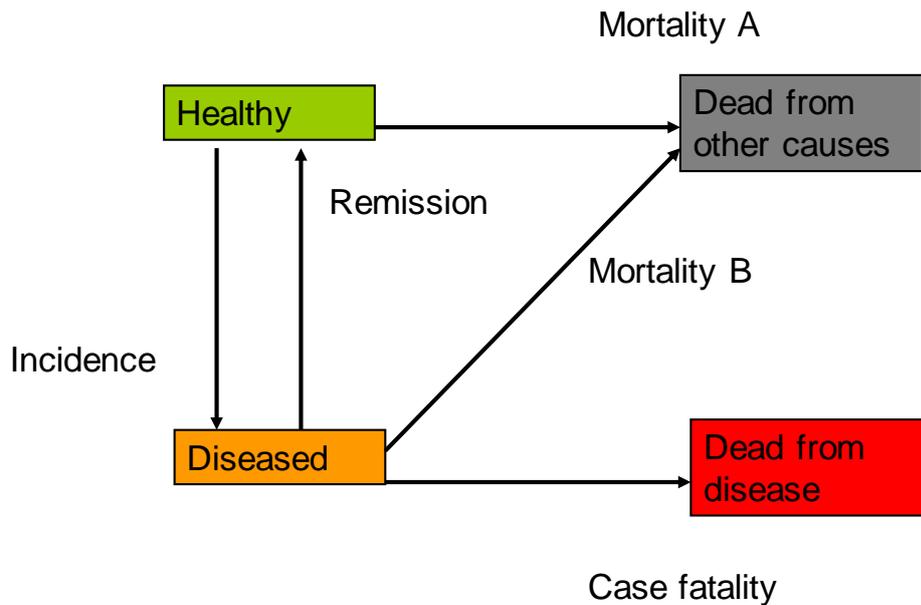


Abb. 1: Bevölkerungsbezogenes Krankheitsmodell von DISMOD II

Das Modell eignet sich also für Krankheiten, die durch zwei unterschiedliche Zustände „healthy“ (d.h. genauer: „nicht an der zu untersuchenden Erkrankung leidend“) und „diseased“ (d.h. erkrankt an der zu untersuchenden Krankheit) beschreibbar sind.

Das Konzept der Inzidenz zählt die im Beobachtungszeitraum (zunächst: Jahre) neu eintretenden Krankheiten und bezieht sie auf die anfänglich nicht Erkrankten (genauer: auf die Personenjahre). Die Prävalenz misst das Vorhandensein der Krankheit bezogen auf die Bevölkerung (repräsentiert in Personenjahren). Sie ist in Abbildung 1 nicht als Übergangspfeil repräsentiert, sondern entspricht dem Anteil der in „diseased“ verbrachten Personenjahre zu den gesamten Personenjahren. Die „Case fatality“ (entspricht der Letalität) misst den tödlichen Ausgang einer Krankheit unter allen Erkrankten. Dagegen misst die krankheitsspezifische Mortalität den tödlichen Ausgang der Krankheit in der Gesamtbevölkerung. Letalität und krankheitsspezifische Mortalität müssen vor dem Hintergrund der Gesamt-Mortalität einer Bevölkerung betrachtet werden (Mortality A und Mortality B in Abbildung 1 bilden zusammen mit der Case fatality die Gesamtmortalität). Schliesslich sind auch noch die Heilungschancen einer Krankheit zu berücksichtigen, die den Anteil der remittierenden Patienten bezogen auf die insgesamt im Beobachtungszeitraum Erkrankten widerspiegelt. Wird das Übergangsmodell über mehrere Jahre hinweg fortgeschrieben, dann ist als weiterer Parameter der Krankheitsdynamik die jeweilige Krankheitsdauer relevant. Zugleich muss auch der Alterungsprozess der Bevölkerung fortgeschrieben werden, wobei alle Parameter prinzipiell alters- und geschlechtsspezifisch modelliert werden.

Die Beobachtungszeit, die üblicherweise in der Epidemiologie in Jahren (oder auch kleineren, aber diskreten Zeiteinheiten) begrenzt ist, wird in DISMOD II als kontinuierliche Zeit aufgefasst, daher sind die resultierenden bevölkerungsbezogenen Raten leicht höher und klar präziser bei Berechnung über längere Prognosezeiträume hinweg.

Bei gegebener Alters- und Geschlechtsstruktur einer Bevölkerung mit bekannter Gesamt-Sterblichkeit (dies ist für Österreich alles bekannt) **genügen drei nicht redundante Parameter** des

oben erläuterten Modells, um die übrigen Größen konsistent bestimmen zu können. „Nicht redundant“ meint, dass ein Parameter eigenständige Information beinhaltet und nicht deterministisch auch den beiden anderen erschliessbar ist.

DISMOD II verfügt dabei über die Möglichkeit, die sogenannten Input-Parameter mit unterschiedlicher Gewichtung in den Schätzalgorithmus aufzunehmen. Ist beispielsweise die krankheitsspezifische Mortalität exakt bekannt, dann kann diesem Parameter ein stärkerer Einfluss auf die Resultate zubilligt werden. Im praktischen Umgang mit dem Programm ist darauf zu achten, dass keine medizinisch-biologisch unplausiblen Sprünge der als kontinuierlich im Alterungsprozess sich verändernden Risikoverhältnisse über die Altersgruppen hinweg entstehen. Heftige, kurzfristig zwischen benachbarten Altersgruppen sich eventuell sogar mehrfach ereignenden Änderungen z.B. der Remissionschancen, der Case fatality etc. würden darauf hinweisen, dass ein insgesamt unplausibles Modell geschätzt wurde, welches lediglich numerisch den Randbedingungen Genüge leistet, aber keinerlei medizinische Validität beanspruchen kann. Es empfiehlt sich daher, den Schätzprozess iterativ zu wiederholen, und sich je nach Ausgangslage (welche Input-Parameter sind wie präzise? welche Output-Parameter sind im relevanten Altersspektrum wie plausibel?) schrittweise an ein Modell anzunähern, das alle bekannten Randbedingungen in sich vereinigt und plausibel berücksichtigt.

Datengrundlagen

Bevölkerungsdaten und Verstorbene nach Todesursachen wurden für gesamt Österreich aus der WHO Mortality Database (<http://www.who.int/whosis/mort/download/en/index.html>) Datenstand vom Juli 2010) übernommen. Österreich gehört zu den Staaten mit einer diesbezüglich sehr guten Datenqualität: Die Vollständigkeit der Todesursachen-Daten wird von der WHO mit 100% angegeben (uncertainty range: 99.3-100.0). Todesursachen werden in Österreich zentral registriert und bei Unklarheiten eine Rückfrage an den Aussteller des Totenscheins gestellt (in ca. 2% aller Fälle). Zwischen 30 und 40 % aller Totenscheine werden von Spitälern oder anderen medizinischen Institutionen ausgestellt. Bis zu 30% aller Todesfälle werden autopsiert, was im internationalen Vergleich eine sehr hohe Quote darstellt. Die Todesursachen werden seit 2002 im Diagnoseschlüssel ICD10 kodiert. Das letztverfügbare Jahr war 2008. Die Gliederung der Daten erfolgt nach Geschlecht und 5-Jahresgruppen.

Die zugehörigen Bevölkerungsdaten für Österreich wurden von derselben Webpage geladen und stammen von der UN Population Division. Sie sind (überprüft für das Jahr 2008) identisch mit den von Statistik Austria veröffentlichten Populationsdaten in Österreich (durchschnittliche Bevölkerung im Jahr 2008).

Die Gesamt-Sterblichkeit wurde nach Geschlechtern getrennt und in 5-Jahresgruppen, beginnend von 0-4 Jahren bis hin zu den 95+ Jährigen, im Rahmen dieser Studie berechnet. Eine Differenzierung der Säuglingssterblichkeit in den ersten 5 Lebensjahren ist beim Thema Kardiovaskuläre Erkrankungen nicht von Relevanz. Der Bevölkerungsaufbau in der DISMOD II zugrunde liegenden ACCESS-Datenbank ist in 1-Jahres-Gruppen von 0 bis 100 Jahren organisiert. Die 5-Jahresgruppen der Bevölkerung wurden daher in dieses Schema jeweils als $1/5 \cdot$ Altersgruppe eingefügt, mit Ausnahme

der Bevölkerungsgruppe 95+ Jahre: Hier wurde eine lineare Abnahme der Bevölkerung vom Niveau 94 Jahre aus beginnend bis auf 10 Personen im Alter von 100 Jahren realisiert. Die Mortalität wurde jeweils innerhalb einer Alters- und Geschlechtsgruppe als innerhalb einer 5-Jahresgruppe konstant den Analysen zugrunde gelegt. Dies verursacht keine nennenswerten numerischen Probleme zur Analyse, da DISMOD durch die Berechnungsweise als kontinuierliche Inzidenzraten (bzw. Letalitäts-, Mortalitäts-, Remissions- etc. -raten) über die Altersgruppen hinweg die auftretenden Sprünge „glättet“.

Die Berechnung der **krankheitsspezifischen Mortalität** erfolgte als Analyse der in den Totenscheinen angegebenen Todesfällen mit den Ursachen I20 bis I25 (ICD10), bezogen auf die durchschnittliche Jahresbevölkerung in der jeweiligen Alters- und Geschlechtsgruppe. Zur Durchführung wurden außerhalb von DISMOD II diese Analysen mit SPSS vorgenommen. Die Ergebnisse wurden inhaltlich auf ihre Plausibilität kontrolliert durch den Vergleich des geschlechtsspezifisch bestimmten Altersganges mit nationalen (Ulmer et al., 2004; Neuman, 2008) und internationalen (Stamler et al., 1999) Publikationen. Die Daten wurden anschließend als INPUT-Parameter nach DISMOD II transferiert.

Weder für die Prävalenz, noch für die Inzidenz koronarer Herzkrankheiten konnten in der Literatur spezifische Daten für Österreich (Recherche-Zeitraum = letzte 20 Jahre; Datenbanken: Medline, EMBASE) gefunden werden. Die recherchierte Literatur bezieht sich, wenn sie Österreich betrifft, zumeist nur auf Teilpopulationen (z.B. Vorarlberg), oder auf klinische Populationen bzw. auf das Vorhandensein von (zumeist über Gesundheitsverhalten erfragbaren) Risikofaktoren wie Rauchen, BMI, Alkoholkonsum. Trotz der hohen Bedeutung der KHK-assoziierten Sterblichkeit in Österreich wurde bislang keine repräsentative Stichprobe mit einem standardisierten Proxy-Maß für KHK (zumeist eingesetzt: Rose-Angina-Questionnaire, vgl. Rose et al., 1982) befragt und wurden die Ergebnisse publiziert.

Unter den Nachbarländern Österreichs kommen von der epidemiologischen Lage her Daten aus Tschechien, Slowakei, Ungarn und Slowenien wegen der deutlich unterschiedlichen sozialen Lage, veränderten Ernährungsgewohnheiten und unterschiedlicher Struktur bei den Substanzkonsum-bezogenen Risikofaktoren (Tabak, Alkohol) eher weniger als Populationen für Hilfsannahmen in Frage. Abgesehen davon sind für die genannten Länder ebenfalls keine verlässlichen epidemiologischen Untersuchungen bekannt. Die Schweiz zeigt von der sozialen Lage her deutliche Unterschiede zu Österreich, Italien ist von der Ernährungssituation her sehr deutlich von Österreich verschieden. Am sinnvollsten erscheint die Schätzung österreichischer Prävalenzzahlen aufgrund der Situation in Deutschland.

Daher wurden die Ergebnisse eines früheren Modellierungsprozesses zur **Prävalenz von KHK** für Deutschland (Rehm et al., 2002) in einem ersten Schritt als Gesamtmodell aller I20-I25 Diagnosen in dieser Studie wieder übernommen. Wegen des Fehlens verlässlicher Prävalenzzahlen für die Gesamtgruppe aller KHK-relevanten Diagnosen (unveränderte Situation seit 2002) wurde damals wie heute auf die bekannten nationalen Daten zum Myokardinfarkt (Barth et al., 1996; Wiesner et al., 1999), zur Hypertonie (Thamm, 1999) und zur Angina pectoris (Forschungsverbund DHP, 1998;)

sowie auf die internationale Literatur zu KHK (AmericanHeart Association, 2000; Lotufo et al., 2001; Hu et al., 2001) Bezug genommen¹.

Weiterhin wurde geprüft, ob folgende Kriterien zutreffen:

- ein klarer Anstieg der Prävalenz mit dem Alter,
- der Anstieg setzt bei Frauen später ein als bei Männern (Towfighi et al., 2009)
- die Prävalenz für Österreich liegt geringer als beim europäischen Spitzenreiter (UK),
- aber höher als die mediterranen Staaten Frankreich und Italien.
- Für Frauen wird insgesamt eine geringere Prävalenz modelliert als für Männer.

Die gesetzten Annahmen über die **Case Fatality** (Letalität) von KHK sind zum einen bestimmt durch den biologischen Verlauf, wie sich koronare Ereignisse beider Geschlechter mit zunehmendem Lebensalter auf die Überlebenschancen auswirken. Zum anderen sind sie aber auch determiniert durch die zeitlich-räumliche Verfügbarkeit und Qualität des Notfall-Versorgungssystems. Aus diversen internationalen Quellen wurde abgeleitet:

- das Letalitätsrisiko steigt mit dem Lebensalter (Hasdai et al., 2002; Löwel et al., 1993; Löwel; 2006).
- In höheren Altersgruppen erreicht die Letalität bei koronaren Krankheiten fast 50% (Löwel et al., 1993)².
- Für Frauen wurde eine höhere Letalität beobachtet (Garavalia et al., 2007; Peltonen et al., 2000; Löwel et al., 2003).

Für die Annahmen über **Remissionschancen** gilt es zu berücksichtigen, dass in der Gruppe der KHK-Diagnosen Angina Pectoris ebenso wie der Myokardinfarkt enthalten ist. Die in der WHO Mortality Database erfassten Todesfälle werden hauptsächlich über die Herzinfarkte ausgelöst. Für die innerhalb der Gesamtgruppe (I20-I25) zu schätzende Remissionsrate wird der größere Anteil an Remissionen von transienten Angina pectoris Erkrankungen ausgelöst (vgl. Lampe et al., 2001). Dabei spielen sowohl die medizinische Behandlung wie auch sekundärpräventive Maßnahmen eine Rolle. Als Form der Risikokurve wurde ein umgekehrt U-förmiger Altersgang für die Remissionsraten unterstellt: Frühe Erkrankungen werden stärker durch genetische Faktoren beeinflusst sein mit geringeren Heilungschancen (vgl. auch Allender et al., 2008; Briffa et al., 2011). Lebensstil-assoziierte Erkrankungen erreichen erst nach und nach ihre volle Inzidenz. Sie sind zunächst (wegen des jüngeren Lebensalters) besser behandelbar (überlebbar) und wegen der günstigeren Möglichkeiten zur Lebensstiländerungen (insbes. körperliche Aktivitäten) auch besser sekundärpräventiv in Remission bringbar bzw. medikamentös einstellbar (compliance günstiger). Prinzipiell ist eine sekundärpräventive Medikation (z.B. Statine) auch mit hohem Lebensalter nicht weniger effektiv (Wart et al., 2007). Die relative Risikoreduktion ist vergleichbar zu jungen PatientInnen, aber wegen der höheren Reinfarktraten ist die absolute Risikoreduktion sogar größer (Berthold & Guoni-Berthold, 2011). Mit zunehmendem Alter ist aber vom Behandlungssystem die Überweisung in effektive Rehabilitationsprogramme trotz erwiesener Effektivität zumeist unzureichend (Wenger, 2008), gibt es eine Unterbehandlung im medikamentösen, sekundärpräventiven Bereich (Alonzo, 2011; Bugiardini et al., 2011) und zudem werden dann eintretende koronare Ereignisse durch die

¹ Siehe Literaturliste zur Begründung einzelner Modellparameter des Modells von Rehm et al., 2002.

² Es wurde berücksichtigt, dass I20 (Angina pectoris) hier ebenfalls erfasst wurde.

höhere biologische Vulnerabilität im Alter öfter tödlich verlaufen (höherer Anteil an MI unter den hier zusammengefassten Daten). Für die kurvilineare Annahme der Remissionschancen spricht auch, dass in jüngeren Studien eine geringere sekundärpräventive Medikation (unabhängig, ob ACE-Hemmer, Statine oder Betablocker eingesetzt wurden) sowohl in den höheren Altersklassen (> 80) wie auch überraschenderweise bei den jüngeren PatientInnen (< 45 J.) gefunden wurde (Lee et al., 2008).

Durchführung der Modellierung

Den Ausgangspunkt der Modellierung bildeten die Daten der WHO Mortality Data Base für das alters- und geschlechtsspezifische Sterbegeschehen aufgrund KHK. Die Prävalenzannahmen wurden zunächst von Rehm et al. (2002) übernommen. In einer ersten Vorgehensweise wurden zunächst die drei Modellparameter –krankheitsspezifische Mortalität, -Letalität und -Prävalenz zur Schätzung des Modells benutzt. Dies führte jedoch zu biologisch unplausiblen Ergebnissen bei der resultierenden Remissionsrate (extreme Schwankungen, Modell reagiert sehr sensibel auf nicht-stetige Veränderungen im Altersgang der benutzten Risiken). In einem iterativen Vorgehen wurden daher die Prävalenz und Case Fatality in ihrem Altersanstieg geglättet. Parallel dazu wurde die Case Fatality als Input-Parameter in einer zweiten Vorgehensweise durch die Vorgabe der Remissionschancen ersetzt. Dabei wurde eine umgekehrt U-förmige Remissionskurve mit einem leicht früheren Maximum (35-39 J.) bei Frauen modelliert. Anfänglich unrealistisch hohe Remissionserwartungen wurden iterativ zurückgenommen, um un plausible Outcomes bei der Krankheitsdauer und der Case Fatality zu vermeiden. Die Adaptation der Modifikationen für die Modellparameter –Case Fatality, -Remission und –Prävalenz aus beiden Modellierungsstrategien bei gleichzeitiger Beibehaltung der aus sicheren Daten abgeleiteten krankheitsspezifischen Mortalität erbrachte im finalen Modell eine stabile Modellstruktur.

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die finale Modellierung für die Situation bei den Männern in Österreich (Situation bei den Bevölkerungsdaten von 2008): Die getroffenen Annahmen werden unter den links gruppierten 4 Spalten mit der Überschrift „Input“ wiedergegeben. Es werden jeweils Zahlen pro 100 der jeweiligen Altersgruppe (hier: nur Männer) ausgewiesen. Die acht rechts aufgelisteten Spalten von Tabelle 1 zeigen den errechneten Modell-Output. Dabei wiederholen sich Prävalenz, Remission, Case Fatality und krankheitsspezifische Mortality. Unter der Überschrift „Output“ handelt es sich hierbei um Schätzungen, die ein in sich konsistentes Gesamtbild ermöglichen. Insofern sind diese Ergebnisse als die Modell-gestützt validierten epidemiologischen Schätzungen für Österreich (in der Situation von 2008) zu betrachten. Alle vier Parameter werden in Prozent ausgewiesen. Weicht ein Input-Parameter von seinem Output-Parameter numerisch in der Größenordnung, oder in seiner Form über die Altersgruppen hinweg sehr stark ab, so sollten die Annahmen im Input-Teil des Modelles inhaltlich überprüft werden.

Die Spalten „Output Incidence“, „Output Duration“, „Output RR mortality“ und „Output Age of onset“ sind aus dem Gesamtmodell zwingend resultierende rechnerische Ergebnisse. Indem diese Spalten medizinisch-biologisch plausible Ergebnisse zeigen, trägt ihre inhaltliche Inspektion ebenfalls zur Validierung des Gesamtmodells bei. Dabei ist zu beachten, dass die Inzidenz in Prozent angegeben wird, die Dauer einer Erkrankung als durchschnittliche Jahre ausgewiesen wird, das relative Sterberisiko bei Erkrankung dimensionslos als Faktor zur Gesamtsterblichkeit zu interpretieren ist, und die Spalte „age of onset“ den Mittelwert des Erkrankungsbeginns (der Inzidenz) in der betreffenden 5-Jahres-Gruppe in Lebensjahren markiert.

Age	Input Prevalence (rates * 100)	Input Remission (rates * 100)	Input Case fatality (rates * 100)	Input Mortality (rates * 100)	Output Incidence (rates * 100)	Output Prevalence (rates * 100)	Output Remission (rates * 100)	Output Case fatality (rates * 100)	Output Duration (years)	Output Mortality (rates * 100)	Output RR mortality (number)	Output Age of onset (years)
0-4	0	0	0	0	0	0	1,041	0	14,407	0	1	2,391
5-9	0	8	0	0	0	0	6,582	0,006	10,167	0	1,802	9
10-14	0	8	0	0	0,003	0,006	8,018	0,034	8,995	0	3,196	13,111
15-19	0,02	8	0,1	0	0,009	0,027	8,656	0,096	7,525	0	2,572	17,87
20-24	0,107	13	0,214	0	0,027	0,082	11,681	0,222	5,811	0	3,927	22,951
25-29	0,186	18	0,429	0,002	0,062	0,2	17,29	0,407	4,644	0,001	7,099	27,702
30-34	0,314	23	0,643	0,002	0,1	0,321	22,251	0,604	3,985	0,002	9,094	32,746
35-39	0,549	28	0,857	0,005	0,214	0,539	25,447	0,815	3,749	0,004	8,569	37,846
40-44	1,446	28	1,071	0,012	0,49	1,143	25,758	1,007	3,804	0,012	7,135	42,792
45-49	2,257	26	1,286	0,039	0,894	2,303	24,511	1,221	3,912	0,028	5,222	47,688
50-54	4,326	23	1,5	0,057	1,331	3,833	23,473	1,501	3,968	0,058	4,116	52,623
55-59	6,076	23	6,2	0,102	1,731	5,422	22,597	1,999	4,032	0,109	3,49	57,577
60-64	9,393	21	10,9	0,193	2,144	6,993	20,703	2,885	4,147	0,202	3,324	62,6
65-69	12,031	18	15,6	0,284	3,002	9,468	18,641	3,371	4,159	0,32	2,912	67,636
70-74	15,772	18	20,3	0,479	4,24	13,379	17,618	3,942	3,907	0,528	2,442	72,599
75-79	18,732	18	25	0,976	5,121	17,232	16,187	5,709	3,477	0,985	2,188	77,522
80-84	20,163	13	29,7	1,849	5,671	19,489	14,037	9,857	2,818	1,922	2,192	82,549
85-89	20,97	13	34,4	3,484	7,015	20,24	12,858	18,278	2,044	3,699	2,257	87,609
90-94	21,354	12	39,1	6,47	9,346	20,297	11,468	31,434	1,467	6,379	2,198	92,605
95-99	21,516	9	42,3	9,562	11,494	21,026	9,765	40,721	1,248	8,563	2,095	97,556
100+	21,596	9	43,785	9,562	12,335	21,851	8,981	43,522	1,236	9,509	2,148	102,137
0+	3,86	NA	NA	0,164	1,091	3,354	18,891	5,055	3,678	0,17	2,559	65,669

Tabelle 1: Konsistente Schätzung von Inzidenz, Prävalenz und Mortalität für koronare Herzkrankheiten in Österreich (Männer), Populationsdaten 2008

Zur leichteren Inspektion der Ergebnisse wurden die wichtigsten Parameter des Modells in den Abbildungen 2 und 3 als Graphiken in ihrem Altersgang veranschaulicht. Die Inzidenz von koronaren Herzkrankheiten bei Männern in Österreich liegt bis zum Lebensalter von 60 Jahren modellhaft immer unter 2%. Die Prävalenz hat in dieser Altergruppe (55-59J.) 5,4% überschritten, weil die Remission niemals vollständig modelliert wird, und die Erkrankungsdauer immer über mehrere Jahre hinweg sich erstreckt. Der jenseits des 80. Lebensjahres ausgewiesene Prävalenzanstieg sollte vorsichtig interpretiert werden, weil in diesem Lebensalter die Diagnosesicherheit wegen häufigerer Multimorbidität nicht mehr so sicher erscheint wie in jüngeren Jahren. Die Inzidenz steigt kontinuierlich mit dem Lebensalter an, bis auf ein Niveau von knapp 12% bei den über 90-jährigen Männern. Bei den über 80-jährigen Männern ist die Prävalenz einer KHK mit 20 bis 22% zu beziffern.

Die Dauer einer KHK (ohne Abbildung, siehe Tab.1) sinkt mit höherem Lebensalter deutlich ab, weil gleichzeitig die Letalität (vgl. Abb. 3) drastisch ansteigt. Bis zum Lebensalter von 80 Jahren ist die unmittelbare Letalität bei einer koronaren Herzkrankheit noch deutlich geringer (unter 6%). Dann aber erreicht sie ein Maximum von über 40% bei den 95+ Jahre alten Männern. Damit sinkt aber auch (durchaus stimmig) die Remissionsrate wieder ab (Abb.3). Das relative Risiko, aufgrund einer koronaren Herzkrankheit zu versterben, ist im Vergleich zur Gesamtbevölkerung bis zum Faktor 9 höher (Tab.1). Im höheren Alter, wenn die allgemeine Sterblichkeit deutlich gestiegen ist, beträgt RR nur noch ungefähr 2, trotz des steilen Letalitätsanstiegs. Die krankheitsspezifische Sterblichkeit liegt

im Modell bei rund 10% in der obersten Altersgruppe. Ihr Verlauf ist dem (aus amtlichen Daten ermittelten) Sterblichkeitsrisiko aus Registerdaten sehr ähnlich.

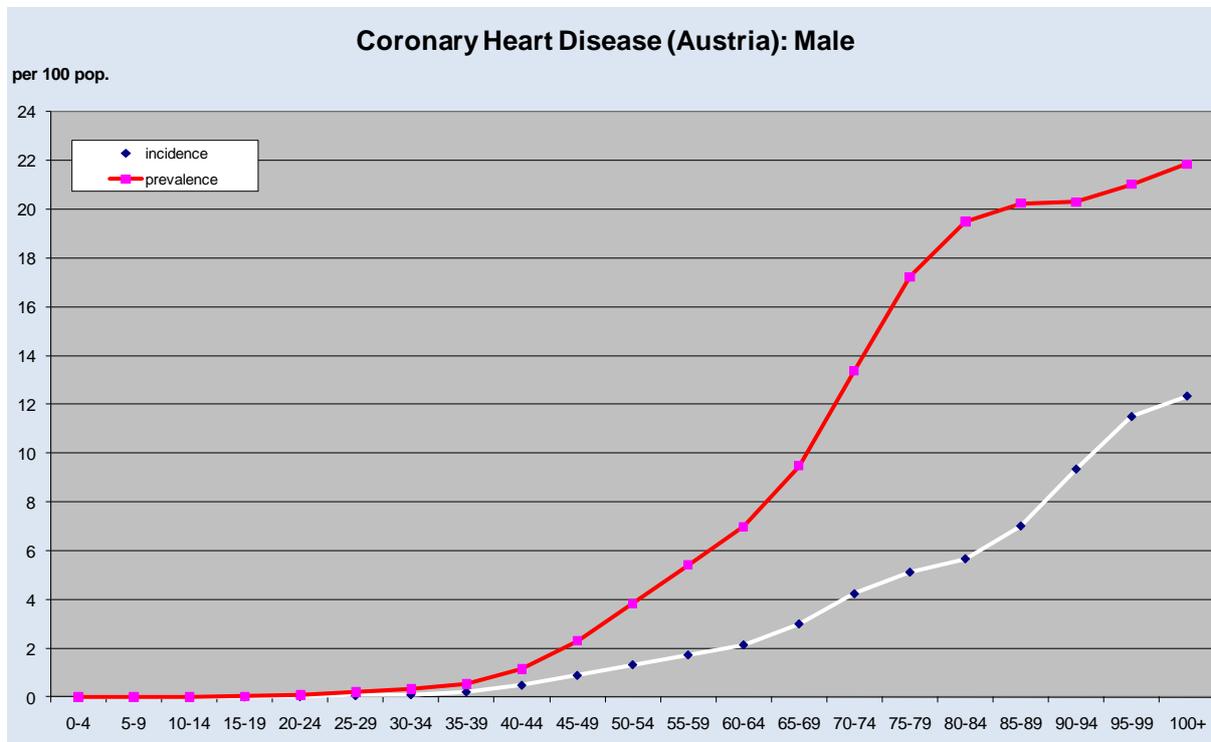


Abbildung 2: Konsistente Schätzung von Inzidenz und Prävalenz koronarer Herzkrankheiten in Österreich bei Männern (Populationsdaten 2008)

In der Tabelle 2 werden die Raten der Tabelle 1 (nicht aber die Lebensjahre und die RR-Faktoren) in Absolutzahlen umgerechnet, und zwar bezogen auf die österreichischen Männer im Jahr 2008.

	Males											
Age	Prevalence (numbers)	Remission (rates * 100)	Case fatality (rates * 100)	Mortality (numbers)	Incidence (numbers)	Prevalence (numbers)	Remission (numbers)	Case fatality (numbers)	Duration (years)	Mortality (numbers)	RR mortality (number)	Output (years)
0-4	0	0	0	0	0	0	0	0	14,407	0	1	2,391
5-9	0	8	0	0	1	0	0	0	10,167	0	1,802	9
10-14	0	8	0	0	7	13	1	0	8,995	0	3,196	13,111
15-19	51	8	0,1	0	22	68	6	0	7,525	0	2,572	17,87
20-24	280	13	0,214	1	72	215	25	0	5,811	0	3,927	22,951
25-29	512	18	0,429	6	170	549	95	2	4,644	2	7,099	27,702
30-34	846	23	0,643	5	267	865	193	5	3,985	5	9,094	32,746
35-39	1759	28	0,857	15	683	1726	439	14	3,749	14	8,569	37,846
40-44	5236	28	1,071	45	1753	4139	1066	42	3,804	42	7,135	42,792
45-49	7657	26	1,286	131	2961	7811	1915	95	3,912	96	5,222	47,688
50-54	12050	23	1,5	158	3563	10678	2506	160	3,968	161	4,116	52,623
55-59	14660	23	6,2	247	3949	13081	2956	262	4,032	262	3,49	57,577
60-64	20023	21	10,9	411	4249	14906	3086	430	4,147	430	3,324	62,6
65-69	27012	18	15,6	638	6096	21258	3963	717	4,159	718	2,912	67,636
70-74	21183	18	20,3	644	4927	17970	3166	708	3,907	709	2,442	72,599
75-79	21481	18	25	1119	4859	19761	3199	1128	3,477	1129	2,188	77,522
80-84	14812	13	29,7	1358	3353	14317	2010	1411	2,818	1412	2,192	82,549
85-89	7079	13	34,4	1176	1889	6832	878	1249	2,044	1249	2,257	87,609
90-94	1574	12	39,1	477	549	1497	172	470	1,467	470	2,198	92,605
95-99	374	9	42,3	166	158	365	36	149	1,248	149	2,095	97,556
100+	88	9	43,785	39	39	89	8	39	1,236	39	2,148	102,137
0+	156679	NA	NA	6636	39567	136142	25719	6882	3,678	6887	2,559	65,669

Tabelle 2: Absolutzahlen Männer: Erkrankte, Neuerkrankte, Verstorbene aufgrund einer konsistenten Schätzung von Inzidenz, Prävalenz und Mortalität für koronare Herzkrankheiten in Österreich, Populationsdaten 2008

Ansonsten ist der Aufbau von Tabelle 2 identisch mit dem von Tabelle 1. Mit modellgemäß geschätzten 6887 Todesfällen aufgrund der Diagnosen I20 bis I25 werden die tatsächlich gemeldeten 6636 Fälle um 3,8% überschätzt. Dies ist vor allem ein Reflex auf die Tatsache, dass die österreichische Bevölkerung nur in 5-Jahres-Gruppen in die Schätzung der Todesfälle einfließen konnte und damit die modellhaft 1-jährig geschätzten Änderungen im Krankheitsrisiko nicht vollständig in der Bevölkerungssituation nachvollzogen werden konnten (vgl. oben bei „Datengrundlagen“). Gerade bei den hohen Altersgruppen ist einerseits ein starker Anstieg im Risiko vorhanden, aber andererseits auch ein (prozentuell) größerer Unterschied zwischen benachbarten 1-Jahres-Altersgruppen: Es sterben eben höhere Anteile der ursprünglichen Kohorte. Zur Würdigung sollte beachtet werden, dass in diesem Modell der krankheitsspezifischen Mortalität keine höhere Priorität als den anderen beiden Input-Parametern zugewiesen wurde. Dass trotzdem eine so weit gehende Übereinstimmung erzielt wurde, darf im Sinne einer inhaltlichen Validität interpretiert werden. Schließlich muss auch beachtet werden, dass die amtliche Statistik keineswegs als „echte“ oder „wahre“ epidemiologische Maßzahl gelten sollte, sondern ebenso wie Stichprobenverfahren u.a. als eine Schätzung derselben zu gelten hat.

Nach den Schätzungen dieses Modells gab es in Österreich im Jahr 2008 insgesamt gut 136'000 männliche Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung. Knapp 40'000 männliche Österreicher haben neu eine Erkrankung dieses Diagnosenkreises erlitten. Für knapp 26'000 männliche Österreicher konnte eine Remission der Krankheit erreicht werden.

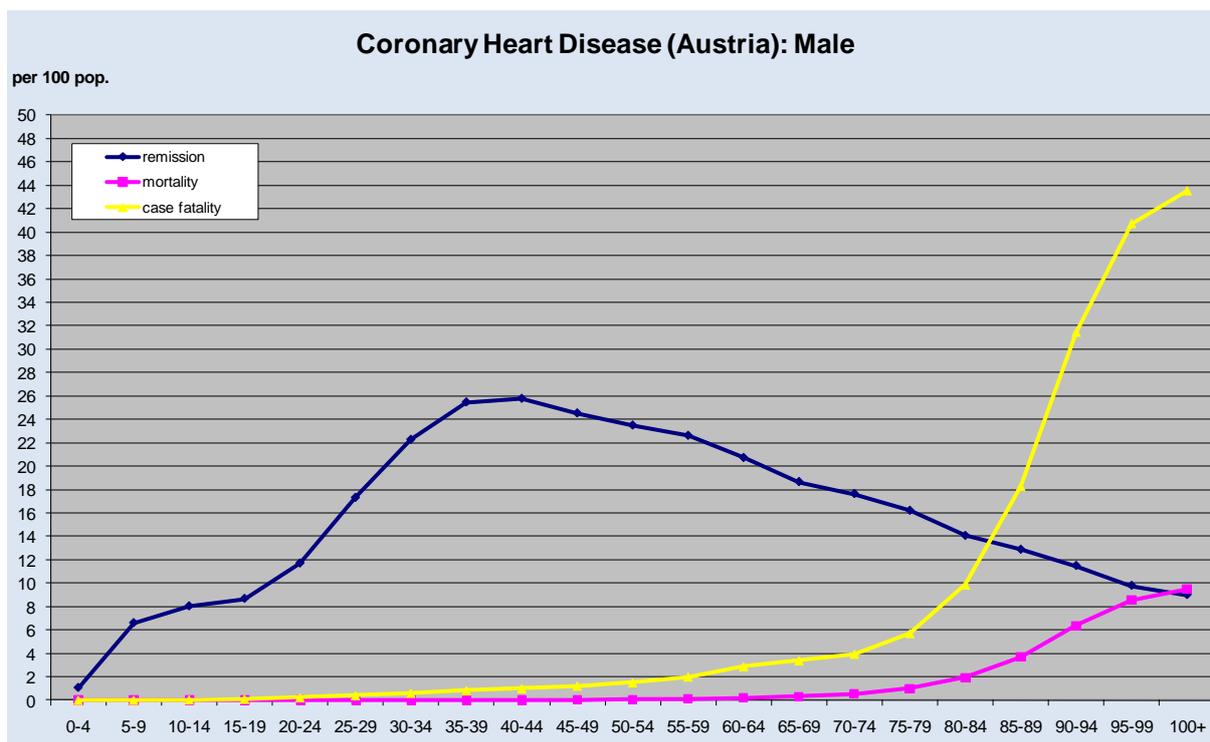


Abbildung 3: Randbedingungen der konsistenten Schätzung: Remission, krankheitsspezifische Mortalität und Letalität bei koronaren Herzkrankheiten in Österreich, Männer (Populationsdaten 2008).

Der in Abbildung 3 angetragene Verlauf der Remissionsraten ist bei den <20-jährigen Männern nicht ganz stetig (aber kontinuierlich). Jedoch ist dies inhaltlich bedeutungslos, weil einerseits in diesem

Alter so gut wie keine Fälle wegen KHK behandelt werden³, und andererseits die Todesursachenstatistik keinerlei wg. I20 bis I25 verstorbene Männer ausweist. Insgesamt ist für alle Stellgrößen des Modells von einer einzeln und im Verhältnis zueinander guten inhaltlichen Plausibilität auszugehen.

Der Aufbau von Tabelle 3 ist mit dem Aufbau der Tabelle 1 identisch. Hier werden die Input- und Output-Parameter des Modells für den weiblichen Teil der österreichischen Bevölkerung des Jahres 2008 ausgewiesen. Wie schon bei den Männern, sind auch bei den Frauen zwischen den Input- und Output-Parametern nur sehr geringe Abweichungen vorhanden, insbesondere bei der aus amtlichen Daten registrierten krankheitsspezifischen Mortalität.

Age	Input Prevalence (rates * 100)	Input Remission (rates * 100)	Input Case fatality (rates * 100)	Input Mortality (rates * 100)	Output Incidence (rates * 100)	Output Prevalence (rates * 100)	Output Remission (rates * 100)	Output Case fatality (rates * 100)	Output Duration (years)	Output Mortality (rates * 100)	Output RR mortality (number)	Output Age of onset (years)
0-4	0	0	0	0	0	0	1,038	0	14,278	0	1	2,389
5-9	0	8	0	0	0	0	6,548	0,005	9,999	0	1,649	8,997
10-14	0	8	0	0	0	0	8,014	0,032	8,785	0	4,945	13,008
15-19	0	8	0,187	0	0	0	9,511	0,177	6,657	0	6,202	19,481
20-24	0	13	0,375	0	0,002	0,003	12,905	0,339	5,404	0	14,058	23,318
25-29	0,019	18	0,562	0	0,014	0,025	18,912	0,555	4,217	0	22,075	28,167
30-34	0,132	23	0,75	0,001	0,041	0,095	24,948	0,798	3,651	0,001	24,52	32,698
35-39	0,106	28	0,937	0,002	0,045	0,145	27,748	1,002	3,581	0,001	22,835	37,488
40-44	0,17	28	1,125	0,002	0,068	0,181	26,285	1,104	3,872	0,002	14,788	42,831
45-49	0,429	26	1,313	0,007	0,189	0,418	23,659	1,217	4,075	0,005	9,069	47,89
50-54	1,601	23	1,5	0,014	0,402	1,022	22,916	1,346	4,137	0,014	6,073	52,718
55-59	2,346	23	6,4	0,024	0,709	1,924	22,7	1,389	4,296	0,027	4,58	57,74
60-64	4,935	21	11,3	0,05	1,26	3,546	20,92	1,46	4,561	0,052	3,468	62,687
65-69	6,905	18	16,2	0,087	1,866	5,989	18,669	1,598	4,64	0,096	2,789	67,623
70-74	9,897	18	21,1	0,209	2,585	8,895	17,56	2,265	4,365	0,202	2,548	72,607
75-79	12,199	18	26	0,48	3,236	11,793	16,139	3,984	3,862	0,47	2,382	77,551
80-84	14,042	13	30,9	1,227	3,823	14,02	13,976	8,269	3,043	1,16	2,427	82,57
85-89	15,238	13	35,8	2,574	5,071	14,966	12,842	18,174	2,118	2,72	2,634	87,646
90-94	15,746	12	40,7	5,5	7,375	15,266	11,464	34,136	1,466	5,211	2,577	92,628
95-99	15,795	9	45,6	8,411	9,325	15,956	9,768	45,379	1,209	7,243	2,356	97,561
100+	15,799	9	51,226	8,411	10,026	16,525	8,986	48,764	1,19	8,059	2,421	102,415
0+	2,745	NA	NA	0,183	0,794	2,492	16,684	7,214	3,562	0,18	2,625	74,188

Tabelle 3: Konsistente Schätzung von Inzidenz, Prävalenz und Mortalität für koronare Herzkrankheiten in Österreich (Frauen), Populationsdaten 2008

Die modellgemäße Prävalenz erreicht bei den Frauen (Output) einen Durchschnittswert von 2,5% (über alle Altersgruppen), was bis zum Lebensalter von 60 Jahren immer unter 1% jährlich von KHK betroffene Frauen bedeutet. Erst im Lebensalter über 60 Jahren findet ein Anstieg statt bis auf ein Niveau von rund 14% (80jährige Frauen) bis 16% (über 90jährige Frauen). Das jährliche Risiko für eine Neuerkrankung von Frauen mit KHK steigt zwischen 50 Jahren und 80 Jahren von ganz gering bis auf 4% nahezu linear an. Danach gibt es einen steileren Anstieg bis zum Risikomaximum von 10% Inzidenz in der ältesten Frauengruppe. Die krankheitsspezifische Mortalität ist bei Frauen in Österreich laut Modell immer unter 8% liegend (Männer: maximal 9,5%), nähert sich also im hohen Alter den Männern an. Die Letalität ist klar höher als bei den Männern.

Für Frauen bedeutet eine KHK-Diagnose in jungen Jahren (v.a. wegen des Fehlens konkurrierender Risiken) eine extreme Steigerung ihres Sterberisikos bis zum 24fachen. In höheren Lebensaltern (ab ca. 65 Jahren und älter) ist das Relative Risiko immer um den Faktor 2,5 schwankend und übertrifft damit auch weiterhin das für Männer vorliegende KHK-assoziierte Relative Risiko. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer von Männern und Frauen (3,68 Jahre verglichen zu 3,56 Jahren) liegt weniger stark auseinander. Die Remissionschancen sind für Männer bei höherer Prävalenz günstiger (durchschnittlich 18,9%) als die von Frauen (durchschnittlich 16,7%).

³ Laut den vom Hauptverband übermittelten Zahlen für 2007 sind 0,17% der Männer < 20J. behandelt.

Der Altersgang des Prävalenz- und Inzidenzrisikos bei Frauen in Österreich (vgl. Abb.4) zeigt keine Auffälligkeiten oder diskontinuierliche Brüche.

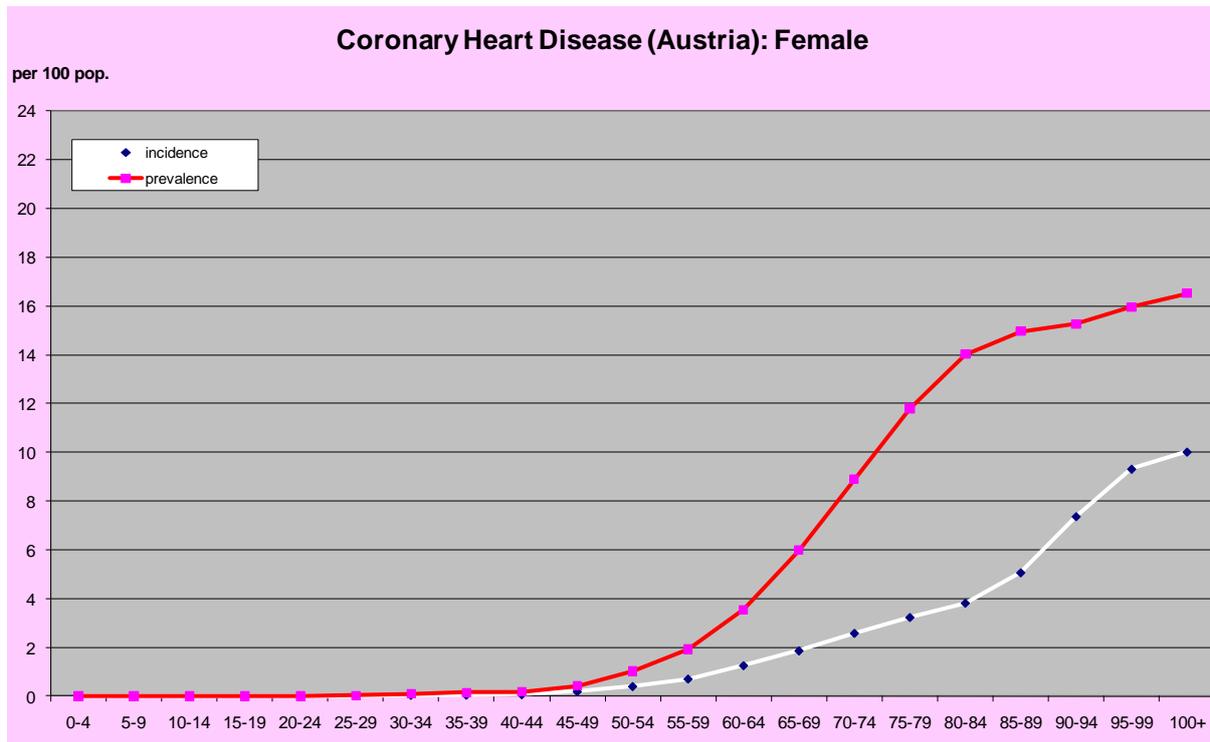


Abbildung 4: Konsistente Schätzung von Inzidenz und Prävalenz koronarer Herzkrankheiten in Österreich bei Frauen (Populationsdaten 2008)

Die Absolutzahlen für Österreich (2008) sind in Tabelle 4 ausgewiesen. Im Modell der Frauen wurden die amtlich gemeldeten 7817 Todesfälle mit geschätzten 7692 Toten nur um 1,6% unterschritten. Die Gesamtzahl der in 2008 an KHK erkrankten Frauen liegt bei rund 107'000 Patientinnen. Neu erkrankt in 2008 sind demzufolge knapp 31'000 Frauen.

	Input	Input	Input	Input	Output	Output	Output	Output	Output	Output	Output	Output
Age	Prevalence	Remission	Case fatality	Mortality	Incidence	Prevalence	Remission	Case fatality	Duration	Mortality	RR mortality	Age of onset
	(numbers)	(rates * 100)	(rates * 100)	(numbers)	(numbers)	(numbers)	(numbers)	(numbers)	(years)	(numbers)	(number)	(years)
0-4	0	0	0	0	0	0	0	0	14,278	0	1	2,389
5-9	0	8	0	0	0	0	0	0	9,999	0	1,649	8,997
10-14	0	8	0	0	0	0	0	0	8,785	0	4,945	13,008
15-19	0	8	0,187	0	0	0	0	0	6,657	0	6,202	19,481
20-24	0	13	0,375	0	5	7	1	0	5,404	0	14,058	23,318
25-29	51	18	0,562	0	37	67	13	0	4,217	0	22,075	28,167
30-34	355	23	0,75	3	109	256	64	2	3,651	2	24,52	32,698
35-39	341	28	0,937	6	145	463	129	5	3,581	5	22,835	37,488
40-44	602	28	1,125	6	240	641	168	7	3,872	7	14,788	42,831
45-49	1427	26	1,313	24	626	1389	329	17	4,075	17	9,069	47,89
50-54	4529	23	1,5	39	1126	2892	663	39	4,137	39	6,073	52,718
55-59	5879	23	6,4	61	1741	4821	1094	67	4,296	67	4,58	57,74
60-64	11322	21	11,3	115	2787	8136	1702	119	4,561	119	3,468	62,687
65-69	17393	18	16,2	219	4416	15086	2816	241	4,64	242	2,789	67,623
70-74	16321	18	21,1	344	3880	14668	2576	332	4,365	333	2,548	72,607
75-79	19702	18	26	775	4608	19046	3074	759	3,862	759	2,382	77,551
80-84	20291	13	30,9	1773	4748	20259	2831	1675	3,043	1676	2,427	82,57
85-89	13915	13	35,8	2350	3937	13666	1755	2484	2,118	2484	2,634	87,646
90-94	3876	12	40,7	1354	1538	3758	431	1283	1,466	1283	2,577	92,628
95-99	1107	9	45,6	590	549	1119	109	508	1,209	508	2,356	97,561
100+	297	9	51,226	158	158	311	28	152	1,19	152	2,421	102,415
0+	117409	NA	NA	7817	30652	106585	17782	7689	3,562	7692	2,625	74,188

Tabelle 4: **Absolutzahlen** Frauen: Erkrankte, Neuerkrankte, Verstorbene aufgrund einer konsistenten Schätzung von Inzidenz, Prävalenz und Mortalität für koronare Herzkrankheiten in Österreich, Populationsdaten 2008

Die Modell-Annahme, dass die günstigsten Chancen auf komplette Remission einer KHK-Erkrankung für Frauen in der Altergruppe 35-39 Jahre kulminieren (und damit 5 Jahre früher als bei Männern), steht mit den übrigen Modellparametern in einer guten Übereinstimmung. Das Niveau der Remissionsquoten liegt jeweils etwas unter den Chancen von Männern, bei gleichzeitig deutlich niedrigerer Prävalenz.

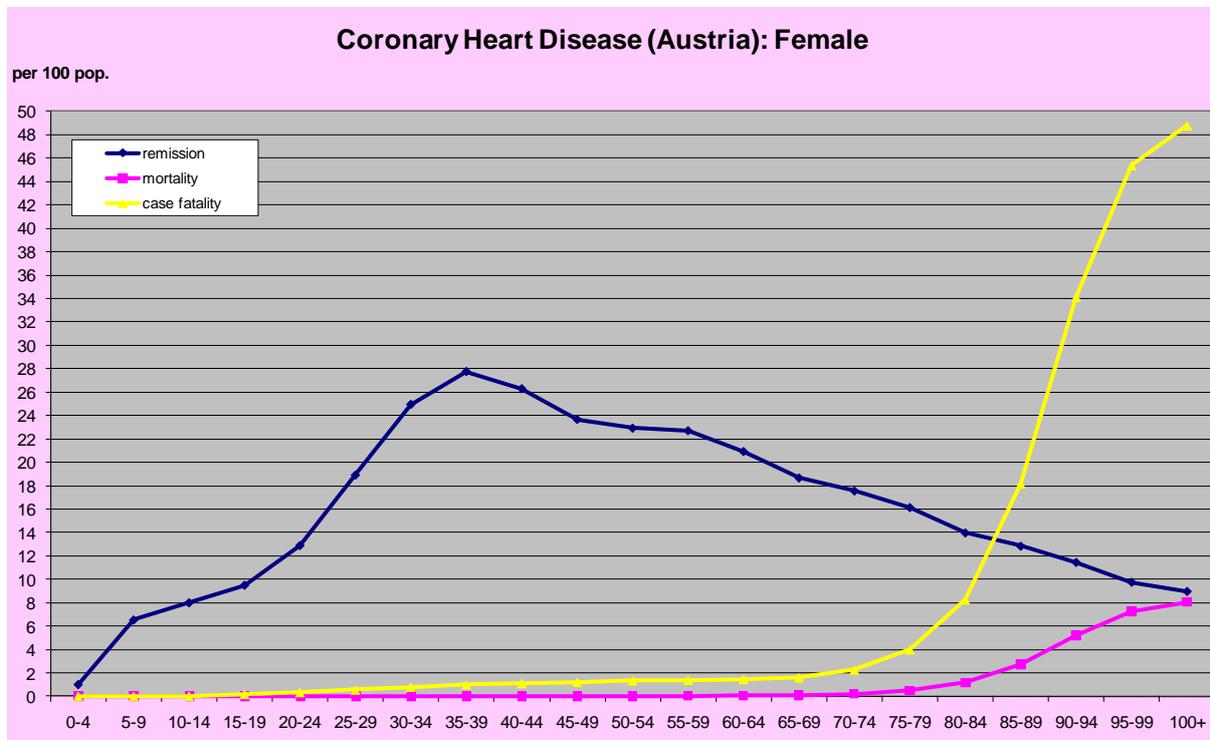


Abbildung 5: Randbedingungen der konsistenten Schätzung: Remission, krankheitsspezifische Mortalität und Letalität bei koronaren Herzkrankheiten in Österreich, Frauen (Populationsdaten 2008).

In sich betrachtet, und auch in den Relationen zum Krankheitsmodell bei den Männern, finden sich für das Krankheitsmodell der Frauen keine Widersprüchlichkeiten zu gut gesicherten epidemiologischen Erkenntnissen aus anderen Ländern.

Abgleich des KHK-Modells mit Schätzungen der Prävalenz seitens des Hauptverbandes (aus Abrechnungsdaten)

Vom Hauptverband (Abteilung Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung) wurden am 5. April aus Abrechnungsdaten gefilterte Patientenzahlen mit den Diagnosen ICD9 Codes 410 bis 414 für die Jahre 2006 und 2007 übermittelt. Gezählt wurde darin die Häufigkeit der unterschiedlichen Pseudonyme in der Datenbank mit entsprechender „Diagnose“⁴, getrennt nach Geburtsjahrgängen und Geschlecht. Insgesamt sind für das Jahr 2007 rund 673'000 männliche Pseudonyme und knapp 699'000 weibliche Pseudonyme als „behandlungsprävalent“ gezählt worden.

⁴ Es handelt sich hierbei um eine statistisch geschätzte Diagnose, die auf dem im Rahmen des Projekts ATC-ICD analysierten Zusammenhang zwischen Arzneimittelrezeptierungen und Diagnosen basiert. Zur Methode der Fallidentifikation auf der Grundlage von Medikamentenverschreibungen siehe Filzmoser et al. (2009).

Aus diesen Zählungen wurden für das dem obigen Modell zeitlich am nächsten stehende Jahr (2007) die absoluten Fallzahlen in dieselben 5-Jahresgruppen zusammengefasst wie in der Modellstruktur bislang beschrieben. Zu einer Schätzung der Behandlungsprävalenz nach Altersgruppen und Geschlecht wurden die Populationsdaten für das Jahr 2007 als Nenner verwendet. Es ergaben sich folgende Schätzungen der Behandlungsprävalenz:

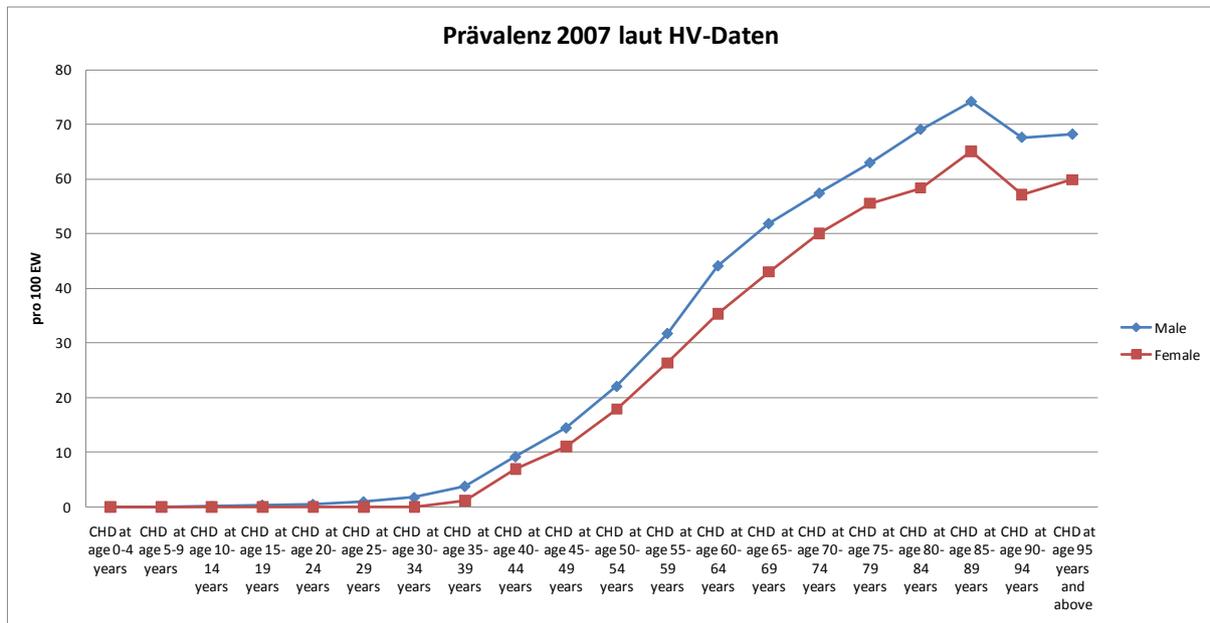


Abbildung 6: Behandlungsprävalenz koronarer Herzkrankheiten (ICD9: 410-414) aufgrund von Abrechnungsdaten des Hauptverbandes für das Jahr 2007 in Österreich

Im Unterschied zu den bisherigen Modellschätzungen ergibt sich aus den Abrechnungsdaten ein deutliches Absinken der (behandelten) Prävalenz in den Altersgruppen über 90 Jahre. Dies ist medizinisch hinsichtlich des Krankheitsverlaufes nicht plausibel, könnte aber (so kein Fehler in der Datenerfassung vorliegt) auf eine starke relative Unterbehandlung bei Hochbetagten in Österreich hinweisen (vgl. auch Lee et al., 2008 für die USA). Das Niveau einer (Behandlungs-)Prävalenz liegt ganz erheblich höher als das aufgrund von Todesursachen und anderen Daten geschätzte Modell. Über 70% Männer, bzw. über 60% Frauen (Altersgruppen 85-89 Jahre), die wegen KHK behandelt werden, liegen bei weitem über den maximal 22% (M) bzw. 16% (F) betroffener Männer und Frauen, die als Prävalenzschätzungen mit den Sterblichkeitsdaten der Todesursachenstatistik kompatibel waren.

Daher wurden in einem nächsten Schritt zur Plausibilisierung der HV-Daten die aus den Behandlungsdaten resultierenden Prävalenzschätzungen in das oben detailliert beschriebene Modell als INPUT-Parameter eingefügt (grüne Spalte in Tabellen 5 und 6) und das ansonsten unverändert belassene Modell von KHK in Österreich erneut geschätzt.

Im Ergebnis zeigt sich für die Männer, dass die extrem hohe Prävalenzschätzung mit den Sterblichkeitsdaten und den Daten zur Letalität von koronaren Krankheiten nicht kompatibel ist: Die OUTPUT-Prävalenz wird drastisch nach unten korrigiert. Bei den Männern liegt die Eingangsschätzung in den epidemiologisch relevanten Altersgruppen um 40 bis 100 Prozent höher als die abschließende Output-Schätzung der Prävalenz, bei den Frauen zwischen 10 und 80%.

Die Letalität muss dann aber gleichzeitig deutlich geringer ausfallen im Output, weil ja sonst viel zu viele Patienten versterben würden (im Vergleich zur amtlichen Todesursachenstatistik). Dies gilt sowohl für die Männer (Tabelle 5) wie für die Frauen (Tabelle 6).

Wenn man davon ausgeht, dass in der Todesursachenstatistik keine wesentliche Unterschätzung der Sterblichkeit aufgrund von KHK stattfindet, und dass die Effektivität der KHK-Behandlung in Österreich das internationale Vergleichsniveau westlicher Industrieländer nicht um ganz erhebliche Dimensionen übertreffen kann, dann bleibt als vorläufiger Schluss nur die Einsicht, dass in den Abrechnungsdaten des Hauptverbandes eine drastische Überschätzung der ansonsten eher durch epidemiologische Studien geschätzten Prävalenz stattfindet. Dies könnte aus den unterschiedlichen Motivlagen einer Krankheitsfeststellung heraus begründbar sein: Wenn sich ein niedergelassener Arzt aus Vorsichtsgründen zur medikamentösen Behandlung eines Risikofaktors (z.B. Blutdrucksenker oder Lipidsenker) entschließt, dann liegt dieser Entscheidung womöglich ein sehr viel breiterer „Diagnosebegriff“ zugrunde als eine epidemiologisch motivierte Falldefinition, die sich auf vorliegende, standardisierte Schmerzsymptome im Brustbereich stützt (Rose-Angina Questionnaire), oder sich auf weitergehende, apparativ abgestützte ärztliche Diagnostik berufen muss.

Disease: CHD 2007 HV, ICD9 Codes: 410-414												
	Males											
	Input	Input	Input	Input	Output	Output	Output	Output	Output	Output	Output	Output
Age	Prevalence	Remission	Case fatality	Mortality	Incidence	Prevalence	Remission	Case fatality	Duration	Mortality	RR mortality	Age of onset
	(rates * 100)	(years)	(rates * 100)	(number)	(years)							
0-4	0,0466	0	0	0	0,0026	0,0506	0,718	0,0006	13,5413	0	1,0367	3,3288
5-9	0,0768	8	0	0	0,0127	0,0759	5,2131	0,0034	10,5874	0	1,7112	7,9636
10-14	0,1297	8	0	0	0,0297	0,1428	7,9093	0,0284	9,0382	0	3,0825	12,7571
15-19	0,3824	8	0,1	0	0,0508	0,2581	8,892	0,073	7,5365	0,0002	2,2795	17,6995
20-24	0,5216	13	0,2143	0,0004	0,1214	0,4664	11,8371	0,1176	5,9093	0,0005	2,4847	22,9088
25-29	0,9934	18	0,4286	0,0022	0,267	0,9257	16,8578	0,1458	4,7444	0,0014	3,1349	27,7032
30-34	1,766	23	0,6429	0,0019	0,4578	1,4514	22,2491	0,1629	4,0027	0,0024	3,1826	32,7982
35-39	3,8298	28	0,8571	0,0047	1,1316	2,6309	26,164	0,1926	3,7368	0,0051	2,7861	37,8913
40-44	9,2386	28	1,0714	0,0124	2,825	6,0921	26,7908	0,218	3,832	0,0133	2,3304	42,7828
45-49	14,5228	26	1,2857	0,0386	4,658	11,6677	25,3163	0,2775	4,0617	0,0324	1,9591	47,5999
50-54	22,0928	23	1,5	0,0567	6,6228	17,3985	23,5623	0,3581	4,3093	0,0624	1,7467	52,6348
55-59	31,7635	23	6,2	0,1024	9,5149	24,8742	21,9893	0,43	4,5684	0,1071	1,5366	57,5617
60-64	44,1368	21	10,9	0,1928	11,2714	31,8448	19,8777	0,5955	4,8146	0,1898	1,4802	62,5118
65-69	51,8547	18	15,6	0,2842	12,6868	37,4216	17,866	0,7915	4,8634	0,2964	1,4493	67,5144
70-74	57,408	18	20,3	0,4795	14,2863	42,2496	16,8258	1,1444	4,6334	0,4838	1,4201	72,5139
75-79	62,9915	18	25	0,9758	15,1435	45,9141	15,37	1,9701	4,2462	0,9049	1,4116	77,4795
80-84	69,0848	13	29,7	1,8485	14,9963	48,5544	13,2246	3,7101	3,5802	1,8017	1,4494	82,4807
85-89	74,1637	13	34,4	3,4838	14,1718	48,4411	12,1409	8,0041	2,6805	3,8749	1,5554	87,4695
90-94	67,623	12	39,1	6,4696	11,9797	41,8996	11,0362	17,2827	1,8704	7,2246	1,665	92,5205
95-99	68,2059	9	42,3	9,5616	12,5839	33,5398	9,5593	28,4206	1,4743	9,5092	1,7693	97,6038
100+	68,2059	9	43,7853	9,5616	13,6509	30,9617	8,8198	33,4986	1,4309	10,354	1,8834	102,1371
0+	16,8937	NA	NA	0,1635	4,4252	12,4329	19,3309	1,3372	4,3694	0,1663	1,5224	60,3904

Tabelle 5: Konsistente Schätzung von Inzidenz, Prävalenz und Mortalität für koronare Herzkrankheiten in Österreich (Männer) Mit INPUT = BEHANDLUNGSPRÄVALENZ HV aus 2007; Populationsdaten 2008

Die schon mit der Übermittlung der Daten avisierte inplausible Datenlage bei der Inanspruchnahme von jungen Frauen (Altersgruppe 20-34 Jahre: keine Fälle vorfindbar⁵) spielt im Übrigen für diese Wertung keine Rolle. Der entscheidende Unterschied zwischen konsistentem epidemiologischen Modell und einer Prävalenzschätzung aufgrund von Abrechnungsdaten ist die klar höhere Prävalenz, die auch nach einer „Korrektur“ durch die Plausibilisierung mit den übrigen Randbedingungen bestehen bleibt (Total: 505'000 Männer und 587'000 Frauen wären mit dem Modell kompatibel). M.a.W. , die Form und der Altersgang der Behandlungsprävalenz erscheinen aufgrund der übermittelten Daten nicht qua se unplausibel. Sie lassen sich mit den übrigen Modellparametern

⁵ Es handelt sich hierbei um Medikationen, deren statistische Assoziation mit den ICD9 Diagnosen 410-415 spezifisch in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen werden konnte.

sogar harmonisieren. Aber wahrscheinlicher erscheint doch, dass mit den Behandlungsdiagnosen deutlich „großzügiger“ umgegangen wurde als mit einer strengen, standardisierten Falldefinition.

Disease: CHD 2007 HV, ICD9 codes: 410-414												
Females												
Age	Input Prevalence (rates * 100)	Input Remission (rates * 100)	Input Case fatality (rates * 100)	Input Mortality (rates * 100)	Output Incidence (rates * 100)	Output Prevalence (rates * 100)	Output Remission (rates * 100)	Output Case fatality (rates * 100)	Output Duration (years)	Output Mortality (rates * 100)	Output RR mortality (number)	Output Age of onset (years)
0-4	0,0103	0	0	0	0,0005	0,0114	0,7103	0,0006	14,1073	0	1,0406	2,6249
5-9	0,0104	8	0	0	0,001	0,013	5,0337	0,0026	10,5039	0	1,5404	7,9813
10-14	0,0199	8	0	0	0,0033	0,0179	7,93	0,027	8,9031	0	4,7114	12,8587
15-19	0,0325	8	0,1875	0	0,0037	0,0277	8,934	0,1217	7,555	0	5,5267	17,2269
20-24	0	13	0,375	0	0,0009	0,0248	11,6405	0,2902	6,1237	0,0001	11,7428	21,6768
25-29	0	18	0,5625	0	0,0044	0,0185	16,9303	0,5367	4,4529	0,0001	21,863	28,4573
30-34	0	23	0,75	0,0011	0,024	0,0499	22,7887	0,8329	3,8387	0,0004	25,348	32,9966
35-39	1,1205	28	0,9375	0,0019	0,2742	0,3084	27,1394	0,8577	3,6144	0,0027	18,4491	38,7241
40-44	6,9027	28	1,125	0,0017	2,3546	3,6404	27,3583	0,4093	3,8101	0,015	7,1713	43,0027
45-49	11,0708	26	1,3125	0,0072	4,7821	10,9606	25,5658	0,0829	4,105	0,0091	1,8178	47,5984
50-54	17,9083	23	1,5	0,0138	6,6641	17,4598	23,74	0,0705	4,3804	0,0123	1,2662	52,6274
55-59	26,3677	23	6,4	0,0243	9,2687	24,6271	22,4812	0,0999	4,709	0,0246	1,2576	57,5416
60-64	35,3469	21	11,3	0,0501	10,2125	30,3833	20,1669	0,1596	5,0905	0,0485	1,271	62,4994
65-69	43,0227	18	16,2	0,0869	11,4977	35,215	17,9698	0,2497	5,2542	0,088	1,2813	67,5301
70-74	50,0383	18	21,1	0,2086	13,2972	40,4272	16,9005	0,4591	5,1224	0,1857	1,3171	72,5174
75-79	55,5615	18	26	0,4799	14,2922	44,6967	15,4182	0,9435	4,7859	0,4219	1,3295	77,4807
80-84	58,3607	13	30,9	1,227	14,3752	48,1282	13,2359	2,1444	4,0619	1,0323	1,3717	82,4807
85-89	65,0555	13	35,8	2,5735	13,7342	48,9777	12,1437	5,7727	3,0503	2,8262	1,5267	87,4621
90-94	57,1371	12	40,7	5,5005	11,2879	43,0983	11,0819	14,3218	2,0988	6,16	1,6691	92,4933
95-99	59,8848	9	45,6	8,4111	10,7207	33,1858	9,6077	26,0025	1,5817	8,6029	1,7855	97,5789
100+	59,8848	9	51,2255	8,4111	11,0774	28,5728	8,833	31,8276	1,5175	9,0703	1,9277	102,4147
0+	16,5158	NA	NA	0,1827	4,7156	13,7174	18,2746	1,3425	4,5447	0,1841	1,5764	64,2228

Tabelle 6: Konsistente Schätzung von Inzidenz, Prävalenz und Mortalität für koronare Herzkrankheiten in Österreich (Frauen) Mit INPUT = BEHANDLUNGSPRÄVALENZ HV aus 2007; Populationsdaten 2008

Akzeptiert man die ohne Zweifel zu breite „Falldefinition“ des Modells als Abbildung eines im Umfeld koronarer Herzkrankheiten stattfindenden Behandlungsgeschehens, dann signalisieren die übrigen Krankheitsmodellparameter, dass auf die Gesamtbevölkerung bezogen modellhaft 125'000 Männer und 136'000 Frauen jährlich neu in diese via Behandlungsgewohnheiten definierte Gruppe dazu kommen, bei einer modellhaften „Prävalenz“ von 505'000 Männern und 587'000 Frauen.

Dabei bleibt allerdings die Frage offen, wie die Differenz der Modell-kompatibel prävalenten Behandelten mit der aus Abrechnungsdaten gezählten Prävalenz (immerhin jeweils mehr als 100'000 Personen bei beiden Geschlechtern) inhaltlich erklärt werden könnte. Diese Frage kann nicht aus den vorliegenden Daten geklärt werden, sondern erforderte eine Validierung der Hauptverbands- Algorithmen zur Fallidentifikation an einer (deutlich kleineren) Eichstichprobe, bei der Einsicht in die gesamte Behandlungsakte genommen werden müsste.

Das Absinken der Behandlungsprävalenz laut Medikationsdaten des Hauptverbandes ist zum Teil wohl auch darauf zurück zu führen, dass aufgrund einer im höheren Alter weit verbreiteten Polypharmazie (also die Verschreibung einer relativ großen Anzahl von Medikamenten beim selben Patienten / derselben Patientin) die statistische Beziehung zwischen den zur Fallidentifikation benutzten Medikamenten und dem Vorliegen einer KHK weniger eindeutig ausfällt als in jüngeren Jahrgängen. Die quantitative Ausprägung dieses Artefakts kann im Rahmen dieses Berichts aber nicht angegeben werden.

Als zweite methodische Einschränkung in der Fallidentifikation durch Medikationsdaten wird von der Arbeitsgruppe im Hauptverband angeführt, dass eine „Remission“ des Krankheitsbildes binnen eines Abrechnungsjahres gemäß Zuordnungsalgorithmus nicht vorgesehen ist. DISMOD benutzt zur Schätzung der Modellparameter einen kontinuierlichen Zeitbegriff und daher wirken sich

Remissionen auch innerhalb eines (in der Berechnung gleitenden) Jahresfensters eines festen Kalenderjahres aus.

Schlussfolgerungen

Die Replikation der an KHK verstorbenen Männer des Jahres 2008 (Schätzung = 6682; laut Todesursachenstatistik WHO: 6636) sowie der verstorbenen Frauen (Schätzung = 7692; laut Todesursachenstatistik WHO: 7817) gelingt durch das Modell sehr gut.

Die Hilfsannahmen, die zur Schätzung des KHK-Modells für Österreich eingeführt wurden, stammen aus einer breiten internationalen Forschung und beziehen sich nicht nur auf einzelne Zahlenwerte, sondern reflektieren Geschlechterverhältnisse, altersabhängige Risikoverläufe und biologische Determinanten der Krankheit. Zudem konnte als epidemiologischer Bezugsrahmen eine (im Vergleich zu zahlreichen WHO Mitgliedsstaaten) sehr genaue Beschreibung des Altersaufbaus der österreichischen Bevölkerung, und eine ausnehmend detaillierte und weitgehend gesicherte Beschreibung der Sterbefälle nach Alter, Geschlecht und Todesursache in das Modell integriert werden.

Der „Wahrheitsgehalt“ des vorgelegten Modells steht und fällt (wie bei jedem Modell) mit der Gültigkeit seiner Annahmen. Für die Dynamik des Krankheitsgeschehens entspricht dabei das Mengen- und Übergangsmodell von DISMOD II dem Stand der Wissenschaft in der Herz-Kreislauf-Epidemiologie. Die zur Schätzung verwendeten Annahmen sind ebenfalls durch eine Vielzahl von Studien, internationalen Vergleichsdaten und Plausibilitätsabwägungen gut begründet. Daher stand zu erwarten, dass eine konsistente Schätzung möglich war, die auch die Fixpunkte des Zahlenwerks (krankheitsspezifische Mortalität) exzellent reproduzieren konnte. Die Schätzungen zur Inzidenz und Prävalenz sind nach unserer Kenntnis die gegenwärtig bestmögliche Erkenntnislage zu KHK in Österreich.

Das zweite Studienziel, die Überprüfung der Plausibilität der vom Hauptverband aufgrund von Medikationsdaten vorgenommenen Identifikation prävalenter Fälle mit KHK, konnte einerseits eingelöst werden: Die Fallzahlen des Hauptverbandes sind keineswegs plausibel vor dem Hintergrund eines epidemiologischen Fallbegriffes; sie überschätzen das Krankheitsgeschehen drastisch. Diese Schlussfolgerung kann wegen der Einbeziehung gut gesicherter „Kollateral-Informationen“ (wie z.B. Todesursachenstatistik in Österreich, Case Fatality im internationalen Vergleich) als gut mit Evidenz untermauerbar bezeichnet werden.

Andererseits wirft die Plausibilitätskontrolle der Inanspruchnahmedaten dann auch weitere Fragen auf, die in diesem Projekt aber offen bleiben mussten: Spiegeln die Inanspruchnahmedaten lediglich eine „vorsichtiger“, übersensible Präventionsstrategie der Ärzteschaft bei der Rezeptierung von KHK-assoziierten Medikamenten? Zur Klärung solcher diagnostisch ungünstiger Strategien wären Studien vom Typus der „Medication Reviews“ vonnöten (für ein Beispiel vgl. Stuijt et al., 2009).

Oder repräsentieren die pro Geschlecht mehr als 100.000 Personen in Österreich, die auch bei Integration der „Behandlungsprävalenz-Zahlen“ in das Bevölkerungsmodell dort nicht unterbringbar waren, Behandlungen anderer Krankheiten bzw. stellen sie sogar nicht indizierte Behandlungen

ohne medizinischen Nutzen dar? Dies bedeutete ein erhebliches Qualitätsproblem in den Behandlungsgewohnheiten. Auch für einen Nachweis dieser Hypothese wären methodisch aufwändige Studien auf Einzelfall-Basis notwendig. Die Größenordnung der Abweichungen rechtfertigen aus unserer Sicht nicht nur aus der Sicht eines Qualitätsmanagements im niedergelassenen Sektor, sondern auch vom gesundheitsökonomischen Standpunkt aus die Forderung, dass der Frage „Methodenartefakt durch Multimorbidität versus Behandlungsunzulänglichkeiten infolge überhäufeter Indikationsstellung“ in weiteren Studien nachgegangen werden sollte.

Auch wenn diese Fragen aus den verwendeten aggregierten Daten mit einem Bevölkerungsmodell natürlich nicht geklärt werden können, so zeigt sich doch, dass Instrumente mit einem multivariaten Modellansatz auf Bevölkerungsebene für die Planung und Validierung von Public-Health relevanten Maßnahmen eine zusätzliche Überprüfungsmöglichkeit bieten, die gegenwärtig in Österreich noch weitgehend unbeachtet bleibt. Es bleibt zu wünschen, dass der Einsatz moderner, gut bewährter Public Health Methodik künftig in Österreich eine höhere Verbreitung findet.

Literatur

- Allender S, Scarborough P, O’Flaherty M, Capewell S (2008) Patterns of coronary heart disease mortality over the 20th century in England and Wales: possible plateaus in the rate of decline. *BMC Public Health*, 8, 148.
- Alonzo CB (2011) Myths and facts concerning the use of statins in very old patients. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. Mar 11 (Epub ahead of print).
- American Heart Association (AHA) (2000). 2001 Heart and stroke statistical update. Dallas, Texas: American Heart Association. (daraus entnommen: Altersgang CHD in Rehm et al., 2002)
- Barth, W., Löwel, H., Lewis, M., Classen, E., Herman, B., et al. (1996). Coronary heart disease mortality, morbidity and case fatality in five East and West German Cities 1985-1989. *J Clin Epidemiol*, 49, 1277-1284.
- Berthold HK, Gouni-Berthold I (2011) Lipid-lowering drug therapy in elderly patients. *Curr Pharm Des*, 17 (9), 877-893.
- Briffa T, Nedkoff L, Peeters A, Tonkin A, Hung J, Ridout SC, Knuiman M (2011) Discordant age and sex-specific trends in the incidence of a first coronary heart disease event in Western Australia from 1996 to 2007. *Heart*, 97 (5), 400-404.
- Bugiardini R, Yan AT, Yan RT, Fitchett D, Langer A, Manfrini O, Goodman SG (2010) Factors influencing underutilization of evidence-based therapies in women. *Eur Heart J*, March, (ePub ahead of print)
- Cook, D.G., Shaper, A.G., & MacFarlane, P.W. (1989) Using the WHO (Rose) Angina questionnaire in cardiovascular epidemiology. *Int J of Epidemiology*, 18 (3), 607-613.
- Filzmoser P, Eisl A, Endel F (2009) ATC => ICD: Determination of the reliability for predicting the ICD code from the ATC code. Research Report, Vienna University of Technology, Department of Statistics and Probability Theory. Download: http://www.hauptverband.at/mediaDB/665967_EBM_Bericht_ATC%20-%20ICD_2009.pdf
- Forschungsverbund DHP (1998). Die Deutsche Herz-Kreislauf Präventionsstudie. Bern: Huber.

- Garavalia LS, Decker C, Reid KJ, Lichtman JH, Parashar S, Vaccarino V, et al (2007) Does health status differ between men and women in early recovery after myocardial infarction? *J Womens Health* 16 (1): 93–101
- Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. (2002) A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J*, 23, 1190-1201.
- Hu, F.B., Stampfer, M.J., Solomon, C.G., Liu, S., Willett, W.C., Speizer, F.E., Nathan, D.M., & Manson, J.E. (2001). The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*, 161(14), 1717-1723.
- Lampe FC, Whincup PH, Shaper AG, Wannamethee SG, Walker M, Ebrahim S (2001) Variability of angina symptoms and the risk of major ischemic heart disease events. *Am J Epidemiol*, 153 (12), 1173-1182.
- Lee HY, Cooke CE, Robertson TA (2008) Use of secondary prevention drug therapy in patients with acute coronary syndrome after hospital discharge. *J Manag Care Pharm*, 14(3), 271-280.
- Lotufo, P.A., Gaziano, J.M., Chae, C.U., Ajani, U.A., Moreno-John, G., Buring, J.E., & Manson, J.E. (2001). Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med*, 161(2), 242-247. (daraus entnommen: RR für CHD in Modellierung Rehm et al., 2002)
- Löwel H (2006) Koronare Herzkrankheit und acuter Myokardinfarkt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 33. Berlin: Robert Koch-Institut.
- Löwel H, Dobson A, Keil U, Herman B, Hobbs MST, Stewart A, Arstila M, Miettinen H, Mustaniemi H, Tuomilehto J (1993) Coronary heart disease case fatality in four countries. A community study. *Circulation*, 88, 2524-2531.
- Mathers CD, Murray CJL, Lopez AD (2002) Epidemiological evidence: improving validity through consistency analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 80 (8), 611.
- Mercuro G, Bina A, Manconi E, Deidda M (2011) Gender-specific aspects in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* (Mar 31, ahead of print).
- Neuman K (2008) NIMRA-survey: NSAIDs impact on mortality – results of an Austrian survey in 2006. *Wien Med Wochenschr*, 158 (3-4), 119-126.
- Peltonen, M., Lundberg, V., Huhtasaari, F., & Asplund, K. (2000). Marked improvement in survival after acute myocardial infarction in middle-aged men but not in women. The Northern Sweden MONICA study 1985-94. *J Intern Med* 247(5), 579-87.
- Rehm J, Frick U, Sempos CT (2002) Heart and hypertensive diseases: prevalence, incidence, and projections for Germany. Unpublished Research Report: Research Institute for Public Health and Addiction, Zurich (Switzerland).
- Rose, G.A., Blackburn, H., Gillum, R.F., & Prineas, R.J. (1982). *Cardiovascular survey methods*. Second Edition. Geneva: World Health Organization.
- Rosengren A, Wallentin L, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D (2004) Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 25, 663-670.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglus ML, Garside D, Dyer AR, Liu K, Greenland P (1999) Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy. Findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA*, 282 (21) 2012-2018.

- Strasak A, Ruttman E, Brant L, Kelleher C, Klenk J, Concin H, Diem G, Pfeiffer K, Ulmer H (2008) Serum Uric Acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83683 Austrian men. *Clinical Chemistry*, 54 (2), 273-284.
- Stuijt CC, Franssen EJ, Egberts AC, Hudson SA (2009) Reliability of the medication appropriateness index in Dutch residential home. *Pharm World Sci*. 31 (3), 380-386.
- Thamm, M. (1999). Blutdruck in Deutschland – Zustandsbeschreibung und Trends. *Gesundheitswesen*, 61 (Sonderheft 2), S90-S93
- Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B (2009) Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med*, 169 (19), 1762-1766.
- Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Mähönen, M., Tolonen, H., Ruokokoski, E. & Amouyel, P. (1999). Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *The Lancet*, 353, 1547-1557
- Ulmer H, Kelleher C, Diem G, Concin H, Ruttman E (2004) Estimation of seasonal variations in risk factor profiles and mortality from coronary heart disease. *Wien Klin Wochenschr*, 116 (19-20), 662-668.
- Ward S, Lloyd JM, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N (2007) A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*, 11 (14), 1-160
- Wenger NK (2008) Current status of cardiac rehabilitation. *J Am College of Cardiology*, 51 (17), 1619-1631.
- Wiesner, G., Grimm, J., & Bittner, E. (1999). Zum Herzinfarktgeschehen in der Bundesrepublik Deutschland: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West Vergleich. *Gesundheitswesen*, 61 (Sonderheft 2), S72-S78