

Originalarbeit

Kardiale CT-Diagnostik zur verbesserten Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse

Ergebnisse der 20-jährigen Heinz Nixdorf Recall-Studie

Raimund Erbel*¹, Nils Lehmann*¹, Sara Schramm, Borge Schmidt, Anika Hüsing, Bernd Kowall, Dirk M. Hermann, Janine Gronewold, Axel Schmermund, Stefan Möhlenkamp, Susanne Moebus, Dietrich Grönemeyer, Rainer Seibel, Andreas Stang*², Karl-Heinz Jöckel*², für die Studiengruppe der Heinz Nixdorf Recall-Studie

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine Langzeitstudie über 20 Jahre (Heinz Nixdorf Recall-Studie) sollte klären, inwieweit die Computertomografie (CT) zusätzlich zur Ermittlung der Risikofaktoren eine bessere Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse ermöglicht.

Methode: Von 2000–2003 wurden 4 355 Probandinnen und Probanden (53 % Frauen) im Alter von 45–75 Jahren ohne Zeichen einer kardiovaskulären Erkrankung in der Studie untersucht. Aus demografischen Daten und kardiovaskulären Risikofaktoren wurde der ASCVD („atherosclerotic cardiovascular disease“-) Score berechnet. Aus der kardialen CT-Untersuchung im selben Zeitraum wurde der Grad der Koronargefäßverkalkung (CAC, „coronary artery calcification“) nach dem Agatston-Score berechnet.

Ergebnisse: Die Beobachtungszeit betrug im Median 18,2 Jahre für Männer beziehungsweise 17,8 Jahre für Frauen. Bei 458 (11 %) der 4 154 Probandinnen und Probanden mit komplettem Datensatz traten Herzinfarkte oder Schlaganfälle auf. Insgesamt war die Risikoabschätzung durch den ASCVD-Score inklusive CAC-Score besser als durch den ASCVD-Score alleine – auch noch nach zehn und 20 Jahren. Die Klassifizierung in etablierte Risikokategorien verbesserte sich um 12,2 % (95 %-Konfidenzintervall: [5,3; 18,1]). In der höchsten ASCVD-Risikokategorie beobachteten wir bei Probandinnen und Probanden mit einem CAC-Score = 0 in 14,0 % [5,0; 23,1] ein Ereignis in 20 Jahren, bei einem CAC-Score \geq 400 dagegen in 34,2 % [27,5; 41,4]. In der niedrigsten ASCVD-Risikokategorie gab es mit CAC-Score = 0 in 2,4 % [1,4; 3,7], mit CAC-Score \geq 400 in 23,5 % [2,3 %; 35,8 %] ein Ereignis.

Schlussfolgerung: Auch über einen Verlauf von 20 Jahren bleibt die individuelle Risikoabschätzung mithilfe der CT-basierten Bestimmung der Koronargefäßverkalkung zusätzlich zum ASCVD-Score der alleinigen Betrachtung des ASCVD-Scores überlegen und sollte deshalb in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen zusätzlich zur Erfassung der ASCVD-Risikofaktoren eine breitere Anwendung finden.

Zitierweise

Erbel R, Lehmann N, Schramm S, Schmidt B, Hüsing A, Kowall B, Hermann DM, Gronewold J, Schmermund A, Möhlenkamp S, Moebus S, Grönemeyer D, Seibel R, Stang A, Jöckel KH on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Group: Diagnostic cardiac CT for the improvement of cardiovascular event prediction—twenty-year results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 25–32.
DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0360

*¹Die Autoren teilen sich die Erstautorenschaft.

*²Die Autoren teilen sich die Letztautorenschaft.

Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen: Prof. Dr. med. Raimund Erbel, Dr. rer. nat. Nils Lehmann, PD Dr. med. Sara Schramm, PD Dr. rer. medic. Borge Schmidt, Dr. sc. hum. Anika Hüsing, Prof. Dr. rer. nat. Dr. rer. san. Bernd Kowall, Prof. Dr. med. Andreas Stang, Prof. Dr. rer. nat. Karl-Heinz Jöckel

Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen: Prof. Dr. med. Dirk M. Hermann, Dipl. Psych. Dr. rer. nat. Janine Gronewold

Institut für Urban Public Health, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen: Prof. Dr. rer. nat. Susanne Moebus

School of Public Health, Department of Epidemiology, Boston University: Prof. Dr. med. Andreas Stang

Cardiologisches Centrum Bethanien, Frankfurt: Prof. Dr. med. Axel Schmermund

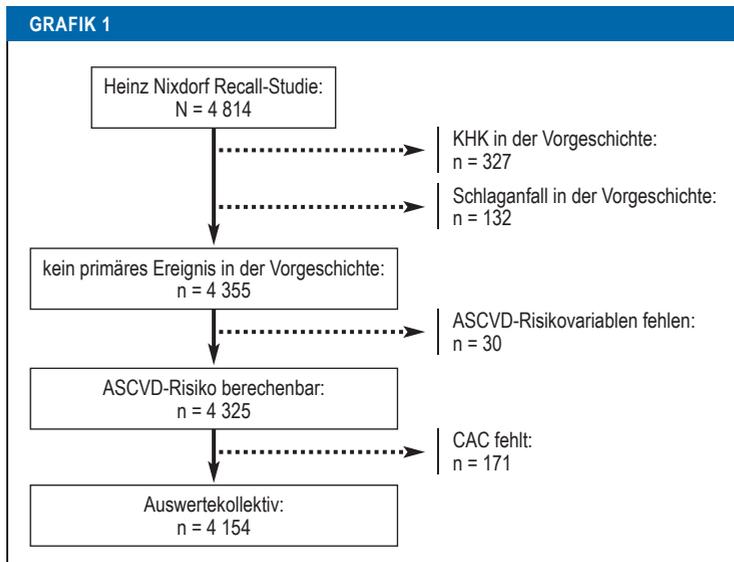
Klinik für Kardiologie, Bethanien Krankenhaus Moers, Moers: Prof. Dr. med. Stefan Möhlenkamp

Grönemeyer Institut, Bochum: Prof. Dr. med. Dietrich Grönemeyer

Diagnostikum, Mülheim an der Ruhr: Prof. Dr. med. Rainer Seibel

Die meisten kardiovaskulären Todesfälle werden durch Herzinfarkte verursacht (1, 2). Menschen, die daran versterben, erreichen oft nicht mehr das Krankenhaus, versterben plötzlich und unerwartet (3). Ein entsprechendes Ereignis findet sich in Bezug auf die Gesamtzahl der innerhalb von 28 Tagen an Herzinfarkt verstorbenen Patientinnen und Patienten in 60–80 % dieser Fälle, dieser Anteil erreicht > 90 % bei Menschen über 75 Jahre (4, e1, e2). Die Letalität des Schlaganfalls sinkt wie die des Herzinfarkts, ist aber bei älteren Menschen immer noch hoch (2).

Die koronare Atherosklerose bleibt über Jahrzehnte asymptomatisch, weil ein Remodelling der Gefäße eine drohende Einengung des Gefäßlumens kompensiert, bis die Atheromfläche 40–50 % der Gefäßquerschnittfläche erreicht und das Lumen sich zunehmend verengt (5). Aus Atheromen und Fibroatheromen entstehen Plaquerupturen und -erosionen oder intramurale Hämatoome – die Ursachen für akute Koronarsyndrome (6). Thromben und ausgewaschene Atherome führen zu Mikroembo-



Flussdiagramm zur Durchführung der Heinz Nixdorf Recall-Studie
 ASCVD, „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“; KHK, koronare Herzerkrankung

KASTEN 1

Glossar zu den angewandten statistischen Methoden

- **Risiko-Score**
 Risiko (in %) für das Eintreten eines (kardiovaskulären) Ereignisses auf Grundlage der Erhebung von Risikofaktoren einer Patientin oder eines Patienten
- **Kalibrierung**
 Vergleich vorhergesagter und beobachteter Ereignisraten
- **Diskriminierung**
 Vermögen des Risiko-Scores zwischen Personen, die tatsächlich das Ereignis erleiden, und solchen ohne Ereignis zu unterscheiden
- **Diskriminierungspotenzial**
 mittlere Sensitivität des Vorhersagemodells, das dem Risiko-Score zugrunde liegt; für den Modellvergleich wird die Differenz der Diskriminierungspotenziale von ASCVD-Score plus CAC und ASCVD-Score bestimmt.
- **Klassifizierung**
 Liegt eine anerkannte Einteilung des Risikos vor (zum Beispiel 0–5 % = niedriges Risiko, 5–7,5 % = grenzwertiges Risiko etc.), so wird die Verteilung der Personen mit und ohne Ereignis auf diese einzelnen Risikogruppen miteinander verglichen.
- **Trennschärfe**
 Mittelwert des Risikos der Personen mit Ereignis minus Mittelwert des Risikos der Personen ohne Ereignis

lien und Mikroinfarkten, Ursache akuter maligner Arrhythmien (6, e3, e4). Andere Ursachen sind dagegen selten (e5).

Bereits in frühen Stadien der Atherosklerose treten Koronargefäßverkalkungen auf. Diese können mit kardialer Computertomografie (CT) als Zeichen der subklinischen Atherosklerose nachgewiesen, lokalisiert

und quantifiziert werden (7–9, e6–e9), wobei die Strahlenbelastung heute sehr niedrig (< 1 mSv) ist (e10).

Um prospektiv zu zeigen, dass die kardiale CT-Diagnostik auch neuesten Risikoscores überlegen ist, wurden im Jahr 2000 die Heinz Nixdorf Recall (Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcification, and Lifestyle)-Studie (HNR-Studie) (10) und die US-amerikanische MESA-Studie (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) (11) gestartet; beide ließen in ersten kurzen Verlaufsbeobachtungen über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren den zusätzlichen Nutzen des Herz-CT bei der individuellen kardialen Risikoabschätzung im Vergleich zu allgemeinen Risikoscores erkennen (12, 13, e11, e12). Bisher gibt es keine Langzeitstudien über 15 Jahre hinaus. Mit der HNR-Studie ist eine Verlaufsbeobachtung von herzgesunden Probanden über einen Zeitraum > 20 Jahre in Bezug auf kardiale und kardiovaskuläre Ereignisse möglich sowie die Abschätzung, in welchem Umfang die kardiale Bildgebung eine bessere Vorhersage individueller kardiovaskulärer Ereignisse ermöglichen kann.

Methode

Die HNR-Studie rekrutierte von 2000–2003 insgesamt 4 355 Probandinnen und Probanden (Grafik 1) ohne Zeichen einer koronaren Herzerkrankung oder eines Schlaganfalls in der Vorgeschichte, Alter 45–75 Jahre, aus den Städten Bochum, Essen und Mülheim; das Studienzentrum war in Essen, die Herz-CT-Untersuchungen wurden in Bochum und Mülheim durchgeführt (10, 14, 15, e13). Zwei vollständige Nachuntersuchungen erfolgten nach fünf (mit CT) und zehn Jahren (ohne CT). Jährliche postalische beziehungsweise telefonische Nachbefragungen erfolgen fortlaufend seit nunmehr bereits > 20 Jahren. Die vorgelegte Arbeit stützt sich auf Daten von 4 154 der 4 355 Probandinnen und Probanden (53 % Frauen) (Grafik 1), die alle nach Aufnahme in die Studie mit Bestimmung der Risikofaktoren auch ein Herz-CT in den Jahren 2000–2003 erhielten (eMethodenteil).

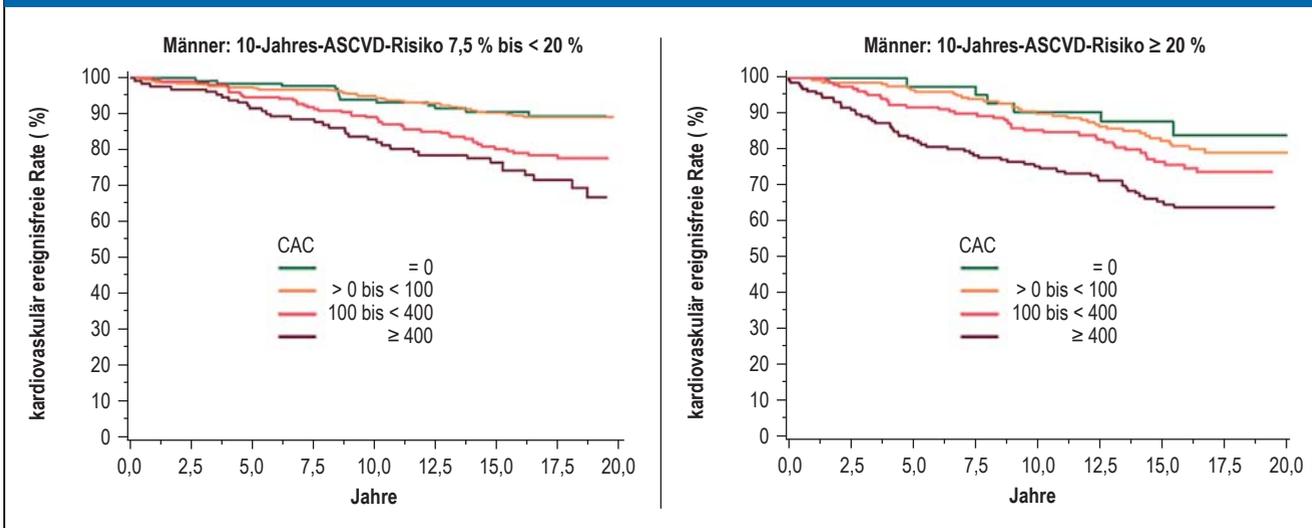
Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Essen prüfte und genehmigte die Studie (AT: 99–69–1200 vom 12.05.1999), sodass anschließend die Freigabe durch das Bundesamt für Strahlenschutz erfolgte (10, 15, e6, e7).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei den drei Untersuchungsterminen erfolgten Anamnese, computergestütztes Interview, anthropometrische Datenerhebungen, Blutdruckmessungen und Blutabnahmen (eMethodenteil) sowie Herz-CTs bei den ersten beiden Terminen (10, 15, e13–e24).

Die Befunde dienten zur Berechnung des ASCVD („atherosclerosis cardiovascular disease“-)Score, der sich auf identische Endpunkte im Vergleich zu unserer Studie in einer zehnjährigen Beobachtungszeit stützt (16, e25) und international anerkannt ist (17, e26). In einer deutschen Studie wurde die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos mit dem ASCVD-Score in der Primärprävention als geeignet angesehen (e27) und für

GRAFIK 2



Bei Männern sinkt mit zunehmender Verkalkung der Koronararterien (CAC) die Überlebensrate ohne kardiovaskuläres Ereignis in jeder Kategorie der berechneten Höhe des ASCVD-Risikos. Insbesondere ein Verkalkungsgrad ≥ 400 reduzierte das ereignisfreie Überleben, sichtbar bereits bei niedrigem ASCVD-Score (eGrafik 1). Das ASCVD-Risiko ist in die Kategorien 7,5 % bis < 20 % und ≥ 20 % (Darstellung der Überlebensraten in allen vier ASCVD-Kategorien in eGrafik 1) für das nach Kalibrierung berechnete 10-Jahres-Risiko eingeteilt, der Verkalkungsgrad (CAC) der Koronararterien in CAC = 0, CAC > 0 bis < 100 , CAC 100 bis < 400 , CAC ≥ 400). ASCVD-Score, „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“

die Anwendung in der deutschen Bevölkerung empfohlen (e27, e28). Das geschätzte Zehn-Jahres-Risiko wurde in Kategorien:

- < 5 % (niedrig)
- von 5 % bis $< 7,5$ % (grenzwertig)
- von 7,5 % bis < 20 % (intermediär) und
- ≥ 20 % (hoch) unterteilt (e25).

Das Herz-CT erfolgte als Teil der Studie bei 4 154 der 4 355 Probandinnen und Probanden ebenfalls von 2000–2003 mit einem Elektronenstrahl-CT ohne Kenntnis der Basisdaten der Probandinnen und Probanden (10, 15). Es wurde eine Bildakquisitionszeit von 100 ms, eine Schichtdicke von 3 mm und eine prospektive EKG-Triggerung genutzt. Aus den Dichtegraden und der Fläche wurde der Agatston-Score berechnet (e31, e32) und in die folgenden Kategorien nach den Ereignisraten eingeteilt:

- CAC = 0 (niedrig)
- CAC > 0 bis < 100 (grenzwertig)
- CAC 100 bis < 400 (intermediär) und
- CAC ≥ 400 (hoch) eingeteilt (12, 15, eMethodenteil).

Die Ergebnisse des Herz-CTs wurden weder den Ärztinnen und Ärzten im Studienzentrum noch den Teilnehmerinnen und Teilnehmern mitgeteilt.

Endpunkte

Gemäß dem Studienprotokoll (10, 12) wurden nur harte primäre und sekundäre Endpunkte in die Analyse eingeschlossen. Für die Arbeit wurden die tödlichen und die nichttödlichen Herzinfarkte (primäre Endpunkte) und Schlaganfälle (sekundäre Endpunkte) gelistet und zusammen als kardiovaskuläre Ereignisse (CV) betrachtet, die durch ein externes unabhängiges Gutachtergremium (Vorsitz: Prof. Bode, Freiburg) seit 2004

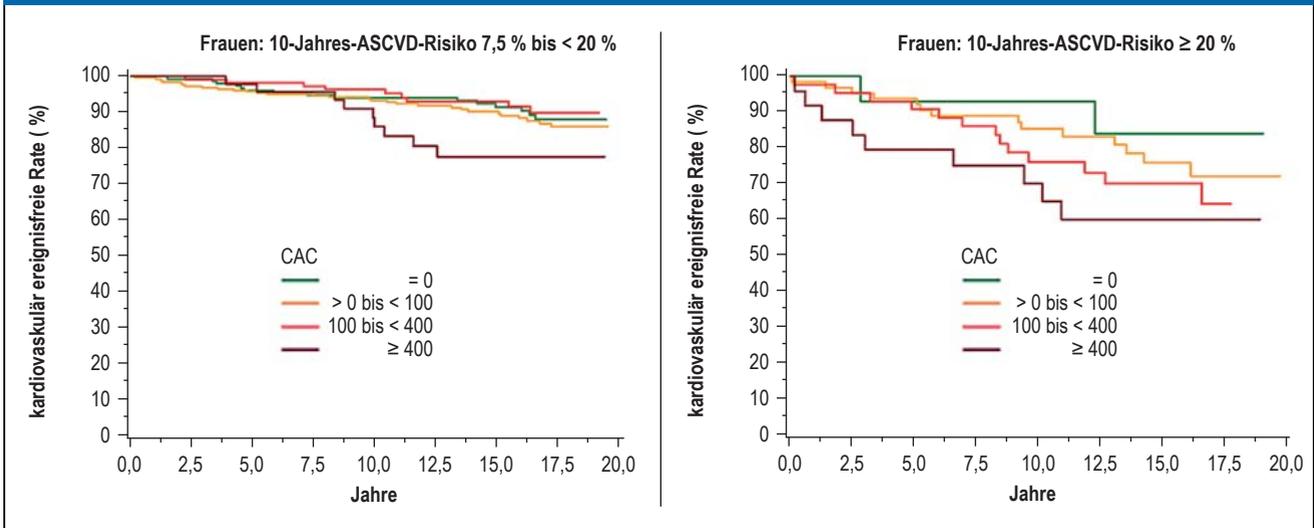
kontinuierlich validiert wurden. Für die tödlichen und nichttödlichen Schlaganfälle wurde ein zusätzliches neurologisches Gutachtergremium gegründet (Vorsitz: Prof. Berger, Münster).

Statistik

Kontinuierliche Daten wurden je nach Verteilungseigenschaften durch Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (25. und 75. Perzentile) repräsentiert. Kategoriale Variablen wurden per Häufigkeit (N) und prozentualen Anteil (%) dargestellt. Unterschiede zwischen solchen Probandinnen und Probanden mit kardiovaskulären Ereignissen und ohne kardiovaskuläre Ereignisse wurden als Differenz mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) dargestellt, wobei das Konfidenzintervall der beobachteten Verteilung entsprechend bestimmt wurde. Der ASCVD-Risikoscore für kardiovaskuläre Ereignisse wurde nach der „2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk“ (16) aus den Messwerten in der Erstuntersuchung der Probanden (2000–2003) bestimmt und gemäß der in unseren Studiendaten beobachteten Ereignishäufigkeit in 20 Jahren rekaliert (eMethodenteil).

Kalibrierung und Diskriminierung sind entscheidende Gütekriterien für Risikoscores. Die Verbesserung der Diskriminierung des ASCVD-Score durch die Zunahme des CAC-Score wird anhand der Verbesserung des Diskriminierungspotenzials (Harrell’s C), der Netto-Verbesserung der Klassifizierung in etablierte Risikokategorien (NRI, „net reclassification improvement“) sowie der Verbesserung der Trennschärfe (IDI, „integrated discrimination improvement“) dargestellt (Details in Kasten 1 und eMethodenteil).

GRAFIK 3



Bei Frauen sinkt mit zunehmender Verkalkung der Koronararterien (CAC) die Überlebensrate ohne kardiovaskuläres Ereignis in jeder Kategorie der berechneten Höhe des ASCVD-Risikos. Insbesondere ein Verkalkungsgrad ≥ 400 reduzierte das ereignisfreie Überleben bereits bei niedrigstem ASCVD-Score (10-Jahres Risiko $< 5\%$, siehe eGrafik 2). Bei Frauen deutlich stärkere Aufspaltung der Überlebenskurven als bei Männern (Grafik 2, eGrafik 1, eGrafik 2). Das ASCVD-Risiko ist in die Kategorien 7,5 % bis $< 20\%$ und $\geq 20\%$ (Darstellung der Überlebensraten in allen vier ASCVD-Kategorien in eGrafik 2) für das nach Kalibrierung berechnete 10-Jahres-Risiko eingeteilt, der Verkalkungsgrad (CAC) der Koronararterien in CAC = 0, CAC > 0 bis < 100 , CAC 100 bis < 400 , CAC ≥ 400). ASCVD-Score, „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“

Ergebnisse
Kardiovaskuläre Ereignisse

Die demografischen Daten der Probandinnen und Probanden ohne kardiovaskuläres Ereignis und mit kardiovaskulärem Ereignis (20-Jahresinzidenz 11,0 %) sind in eTabelle 1 aufgeführt. Es ereigneten sich 267 Herzinfarkte und 191 Schlaganfälle, wovon 105 Herzinfarkte und neun Schlaganfälle tödlich waren (eTabellen 2 und 3 mit den demografischen Daten für Männer und Frauen getrennt). Probandinnen und Probanden mit Ereignis waren im Mittel circa fünf Jahre älter und zeigten bis auf das Gesamt- und LDL-Cholesterin bei allen anderen kardiovaskulären Risikofaktoren höhere Werte. Der ASCVD-Score war bei ihnen mehr als doppelt so hoch, der CAC-Score mehr als zehnfach höher. Einen CAC-Score ≥ 400 hatten 25,8 % der Teilnehmenden mit kardiovaskulärem Ereignis und 8 % ohne kardiovaskuläres Ereignis, bei Männern 31,6 % beziehungsweise 13,5 % und bei Frauen 14,9 % beziehungsweise 3,5 %.

Ein kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der 20 Jahre beobachteten wir bei 8 von 57 Probandinnen und Probanden (14,0 %; 95%-Konfidenzintervall: [5,0; 23,1]) mit dem höchsten ASCVD-Score verbunden mit einem CAC-Score = 0. War allerdings in dieser ASCVD-Risikogruppe der CAC-Score ≥ 400 , so wurde bei 66 von 193 Teilnehmenden (34,2 % [27,5; 41,4]) ein kardiovaskuläres Ereignis registriert (eTabelle 4). In der niedrigsten ASCVD-Risikogruppe waren dies bei einem CAC-Score = 0 2,4 % [1,4; 3,7]; bei einem CAC-Score ≥ 400 waren dies 23,5 % [2,3; 35,8].

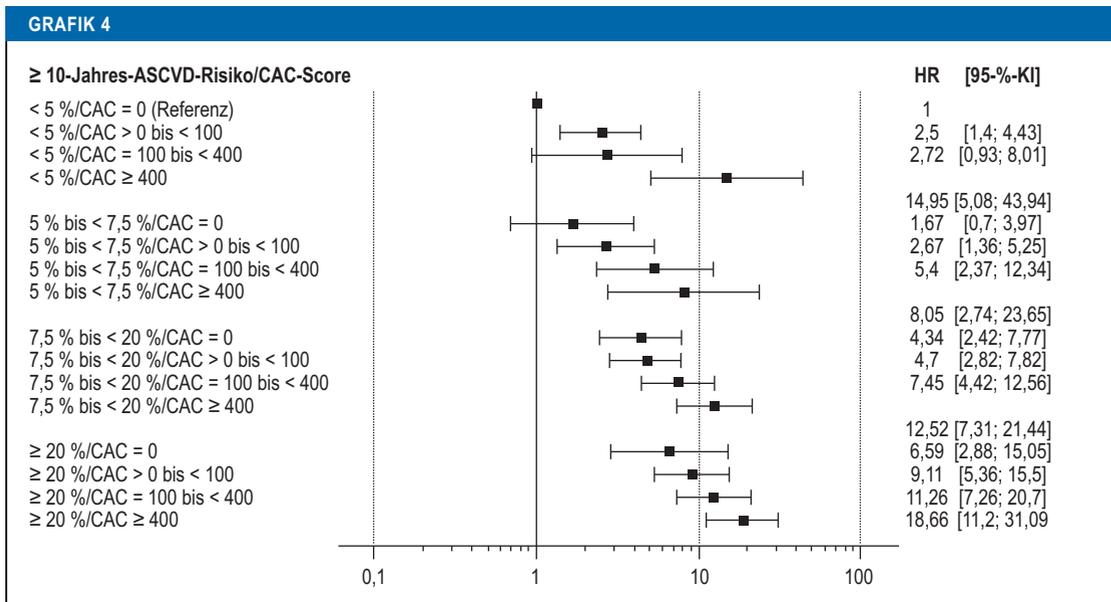
Bei 644 Personen (53,1 % Männer, Alter $63,8 \pm 7,3$ Jahre, Überlebenszeit 11,9 [7,5; 15,3] Jahre), die ver-

starben, lag definitiv kein kardiovaskuläres Ereignis vor. Ihr ASCVD-Score betrug $17,6\% \pm 12,9\%$. Ein CAC-Score ≥ 400 wurde bei 106 (16,5 %) Personen gefunden. Die genannten 644 Todesfälle wurden als sogenannte konkurrierende Ereignisse berücksichtigt (eMethodenteil).

Überleben ohne kardiovaskuläres Ereignis

Die Überlebenskurven (Grafiken 2 und 3, eGrafiken 1 und 2) verdeutlichen den zusätzlichen Informationsgewinn durch den CAC-Score, wenn er zum ASCVD-Score hinzugefügt und in die vier Risikogruppen aufgeteilt wird. Sichtbar die Abhängigkeit von der Höhe des jeweiligen CAC-Score besonders bei Frauen (Grafik 3, eGrafik 2).

Wird die Zeit bis zum Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb von 20 Jahren betrachtet (Grafik 4, eTabelle 4), so wird der Zusatzgewinn durch die Bestimmung des CAC-Scores gegenüber dem ASCVD-Score deutlich und erscheint in den unteren Gruppen besonders stark. Besteht ein hohes ASCVD Risiko $\geq 20\%$, ergibt sich für einen CAC-Score ≥ 400 eine Hazard Ratio (HR) von 18,66 [11,20; 31,09] für das Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses (Referenz: niedriges ASCVD-Risiko, CAC-Score = 0). Ist dagegen der CAC-Score = 0, fällt bei hohem ASCVD-Score die HR auf 6,59 [2,88; 15,05]. Aufgrund der noch niedrigeren Ereigniszahl in der Referenzgruppe bei den Frauen liegen die Werte für Männer niedriger (5,37 beziehungsweise 2,06) als für Frauen (35,74 beziehungsweise 10,52) (eTabelle 5, eTabelle 6).



Hazard Ratio (HR) mit 95%- Konfidenzintervall (KI) für ein ASCVD-Ereignis für Männer und Frauen in 20 Jahren

Wertigkeit des CAC-Scores als Ergänzung zum ASCVD-Score in Bezug auf die Höhe der eingetretenen kardiovaskulären Ereignisse innerhalb von 20 Jahren. Berechnet wurde die Hazard Ratio mit den 95%-Konfidenzintervallen für die Referenz: ASCVD-Risiko < 5 % und CAC = 0. Die Berechnungen erfolgten für die CAC-Score-Kategorien: CAC = 0, CAC > 0 bis < 100, CAC 100 bis < 400, CAC ≥ 400 und die ASCVD-Risiko-Gruppen: niedrig (< 5 %), grenzwertig (5 % bis < 7,5 %), intermediär (7,5 % bis < 20 %), hoch (≥ 20 %). Als Besonderheit wird hervorgehoben, dass konkurrierende Ereignisse statistisch einberechnet wurden, um die Zahl der kardiovaskulären Ereignisse nicht zu verfälschen. ASCVD-Score, „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“

**Bewertung der Risikoscores und des CAC-Scores
Kalibrierung**

Das Zehn-Jahres-ASCVD-Risiko – extrapoliert – auf 20 Jahre – überschätzt die Ereignisrate merklich (eGrafik 3). Ursachen könnten ein zwischen den USA und Deutschland unterschiedliches Basisrisiko oder auch die unterschiedlichen Erhebungszeiträume sein. Der ASCVD-Score für 20 Jahre wurde daher mit der in unserer Studie beobachteten Ereignisrate kalibriert, mit sehr gutem Ergebnis (ASCVD-Score, rekaliert, eGrafik 3). Der neu berechnete ASCVD- plus CAC-Score zeigt eine exzellente Kalibrierung.

Diskriminierung

Wird für den gesamten 20-Jahres-Zeitraum der ASCVD-Score mit dem ASCVD- plus CAC-Score verglichen, zeigt sich ein Zuwachs der Diskriminierung in allen drei betrachteten Kennzahlen (eTabelle 7). Die bessere Fähigkeit zur Diskriminierung (Harrell’s C) blieb im Langzeitverlauf über fünf, zehn und 20 Jahre erhalten, war aber insgesamt in der Tendenz leicht rückläufig (Kasten 1, eTabelle 7) – bei Männern mit einer deutlichen Ausprägung (eGrafik 4), wohingegen bei Frauen auch nach 20 Jahren eine gleichbleibende Verbesserung mit dem ASCVD-Score plus CAC-Score im Vergleich zum ASCVD-Score zu verzeichnen war (eGrafik 5).

Netto-Verbesserung der Klassifizierung

Für das 20-Jahres-Risiko erreichte der ASCVD-Score plus CAC-Score im Vergleich zum ASCVD-Score eine

Verbesserung der Klassifizierung (NRI) um 12,2 % [5,3; 18,1] (Tabelle 1a/b), bei Männern um 16,7 % [7,1; 24,1], bei Frauen um 9,6 % [-0,3; 21,3] (eTabellen 8 und 9). Bezogen auf grenzwertiges und intermediäres Risiko sahen wir 18,6 % Verbesserung und 16,9 % Verbesserung für das intermediäre Risiko (eTabellen 10a/b und 11a/b).

Verbesserung der Trennschärfe

Eine verbesserte Trennschärfe des ASCVD-Score plus CAC-Score gegenüber dem ASCVD-Score belegte der IDI-Wert („integrated discrimination improvement“) mit 0,027 [0,016; 0,043] für alle Teilnehmenden, 0,030 [0,014; 0,050] für Männer und 0,026 [0,008; 0,050] für Frauen.

Wertigkeit des ASCVD-Scores und ASCVD-Scores plus CAC-Score

Die Anzahl Personen, die benötigt wird, um ein Ereignis vorherzusagen („number needed to diagnose“, NND) berechnet sich als $NND = 1 / (\text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1)$. Sensitivität (aus Tabelle 1a) und Spezifität (aus Tabelle 1b) der Scores bezüglich intermediärem oder hohem Risiko (≥ 14,4 %) können, wie in der Fußnote zur Tabelle ausgeführt, der Tabelle entnommen werden. Man erhält für den ASCVD-Score eine Anzahl von $NND = 2,92$ und für den ASCVD- plus CAC-Score eine um 11 % reduzierte $NND = 2,60$. Dies unterstreicht die genauere Vorhersage durch den ASCVD- plus CAC-Score.

TABELLE 1a

Reklassifikationstafel für die vor 20 Jahren in die Studie eingeschlossenen Personen mit einem kardiovaskulären Ereignis in den vier Risikogruppen

20-Jahres-Risiko*1	im Modell mit ASCVD-Score und CAC				gesamt ASCVD-Score
	niedrig < 9,8 %	grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	intermediär 14,4 % bis < 36 %	hoch ≥ 36 %	
im Modell mit ASCVD-Score					
niedrig < 9,8 %	86 (18,78 %)	18 (3,93 %)	2 (0,43 %)	0 (0 %)	106 (23,14 %)
grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	18 (3,93 %)	34 (7,42 %)	25 (5,46 %)	0 (0 %)	77 (16,81 %)
intermediär 14,4 % bis < 36 %	3 (0,66 %)	18 (3,93 %)	163 (35,59 %)	26 (5,68 %)	210 (45,85 %)
hoch ≥ 36 %	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,43 %)	63 (13,76 %)	65 (14,19 %)
gesamt ASCVD-Score und CAC	107 (23,36 %)	70 (15,28 %)	192 (41,92 %)	89 (19,43 %)	458 (100 %)

TABELLE 1b

Reklassifikationstafel für die vor 20 Jahren in die Studie eingeschlossenen Personen ohne ein kardiovaskuläres Ereignis*2 in den vier Risikogruppen

20-Jahres-Risiko*1	im Modell mit ASCVD-Score und CAC				gesamt ASCVD-Score
	niedrig < 9,8 %	grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	intermediär 14,4 % bis < 36 %	hoch ≥ 36 %	
im Modell mit ASCVD-Score					
niedrig < 9,8 %	1 765 (57,83 %)	51 (1,67 %)	1 (0,03 %)	0 (0 %)	1 817 (59,53 %)
grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	210 (6,88 %)	187 (6,13 %)	97 (3,18 %)	0 (0 %)	449 (14,71 %)
intermediär 14,4 % bis < 36 %	21 (0,69 %)	119 (3,90 %)	493 (16,15 %)	42 (1,38 %)	675 (22,12 %)
hoch ≥ 36 %	0 (0 %)	0 (0 %)	12 (0,39 %)	54 (1,77 %)	66 (2,16 %)
gesamt ASCVD-Score und CAC	1 996 (65,40 %)	357 (11,70 %)	603 (19,76 %)	96 (3,15 %)	3 052 (100 %)

*1 Risikogrenzen hochgerechnet vom 10-Jahres-Risiko: niedrig (< 9,8 %), grenzwertig (9,8 % bis < 14,4 %), intermediär (14,4 % bis < 36 %), hoch (≥ 36 %)

*2 konkurrierende Ereignisse ausgenommen

Für die Klassifizierung wird für die Personen mit Ereignis bestimmt, welcher Anteil (in %) mit dem ASCVD-Score plus CAC Score bezüglich der etablierten Klassen verglichen mit dem ASCVD-Score hochgestuft wurde und welcher Anteil heruntergestuft wurde. Ebenso verfährt man für die Personen ohne Ereignis. Es resultieren vier Anteile, die entsprechend ihrer Bedeutung addiert beziehungsweise subtrahiert werden (siehe auch e Tabellen 8–11). Zum Beispiel zählt der Anteil der hochgestuften Ereignisse positiv, der der hochgestuften Nichtereignisse negativ. Die Netto-Verbesserung der Klassifizierung (NRI) von 12,2 % ist aus Tabellen 2a und 2b zu berechnen als Summe der Verbesserungen (prozentuale Anteile in allen blauen Feldern [27,36 %]) abzüglich der Summe der Verschlechterungen (prozentuale Anteile in allen roten Feldern [15,18 %]).

Für die Anzahl Personen, die benötigt wird, um ein Ereignis vorherzusagen („number needed to diagnose“ [NND] = 1/[Sensitivität+Spezifität-1]), werden Sensitivität (aus Tabelle 2a) und Spezifität (aus Tabelle 2b) der Scores bzgl. mindestens intermediärem Risiko (≥ 14,4 %) entnommen. Für den ASCVD-Score ergeben Sensitivität von 0,600 (45,85 % + 14,19 %, orange Felder) und Spezifität von 0,742 (59,53 % + 14,71 %, dunkelgrüne Felder) eine Anzahl von NND = 2,92. Analog ergeben für den ASCVD-Score plus CAC die Sensitivität von 0,614 (41,92 % + 19,43 %, gelbe Felder) und Spezifität von 0,771 (65,40 % + 11,7 %, hellgrüne Felder) einen reduzierten NND = 2,60.

ASCVD-Score, „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“

Diskussion

Die Heinz Nixdorf Recall-Langzeitstudie zeigt, dass der Grad der Koronargefäßverkalkung auch nach 20 Jahren noch eine prädiktive Bedeutung für kardiovaskuläre Ereignisse besitzt. Der CAC-Score zusätzlich zum ASCVD-Score verbessert die Erkennung eines erhöhten individuellen kardiovaskulären Risikos nicht nur im Kurzzeit-, sondern auch im Langzeitverlauf. Der Unterschied bei der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Probandinnen und Probanden mit und ohne Koronargefäßverkalkungen wird im Laufe der Beobachtungszeit immer größer. Das kardio-

vaskuläre ereignisfreie Überleben für die 45- bis 75-jährigen Probandinnen und Probanden ohne Koronargefäßverkalkung erreicht nach 20 Jahren 82 % selbst bei sehr hohem Zehn-Jahres-ASCVD-Wert, fällt aber auf 62 % bei einem CAC-Score ≥ 400. Die Verbesserung der Risikoeinteilung durch Einbeziehung der Koronargefäßverkalkung erreicht 18,6 % bei Menschen mit einem ASCVD-Zehn-Jahres-Risiko von 5–20 %. Dieser Wert liegt über anderen Risikofaktoren, wie hs-CRP, HbA_{1c} oder HDL-Cholesterin, die deutlich geringere Effekte zeigen (12). Daher ermöglicht die CAC-Score-Bestimmung zusätzlich

zur Erfassung der Risikofaktoren eine ideale individuelle Entscheidung zur Therapie bei erhöhtem ASCVD-Score plus CAC-Score, aber Begrenzung auf die Lebensstiländerung bei niedrigem Risiko. Insbesondere bei mittlerem Risiko hilft der CAC-Score bei der Therapieentscheidung, je nach Herauf- oder Herabstufung des Risikos.

Kardiovaskuläres Risiko infolge von Gefäßverkalkung

Der Grad der Koronargefäßverkalkung ist eng mit dem kardiovaskulären Risiko verbunden (12, 13, e45–e51). Unsere gewählte CAC-Score-Kategorisierung wurde bereits bei vorherigen Studien eingesetzt (18–20). Die Daten zur Prävalenz der Koronargefäßverkalkung sind auch heute noch aktuell (*Kasten 2*).

Andere Studien nutzen CAC-Score > 300 als Maß für das höchste Risiko (13, 17, 21) oder die Grenzen CAC > 0 oder CAC > 100 (22–24). CAC-Score > 100 gilt als sehr hohes Risiko nach den ESC/EAS-Leitlinien (ESC, European Society of Cardiology; EAS, European Atherosclerosis Society), wenn LDL-C unter Statin-Therapie ≥ 158 mg/dL oder ≥ 78 mg/dL liegt mit dem Ziel, die gültigen Zielwerte LDL-C unter 55 mg/dL zu senken. Dazu ist meist eine Kombination aus Statinen mit anderen Substanzen notwendig (25, 26).

Auch Probandinnen und Probanden mit CAC-Score = 0 oder CAC-Score > 0 bis < 100 zeigten im Langzeitverlauf kardiovaskuläre Ereignisse, die allerdings seltener als bei Probandinnen und Probanden mit höheren CAC-Score waren. Im Verlauf von 20 Jahren sind die Progression und die Inzidenz neuer Koronargefäßverkalkungen zu berücksichtigen, die in unserer Studie innerhalb von fünf Jahren bei 31,3 % der Männer und 22,9 % der Frauen zu beobachten waren (e46). Die Inzidenz neuer Koronargefäßverkalkungen erscheint abhängig von einer positiven Familienanamnese, Rauchen, hohem Body-Mass-Index, Hypertonie sowie Diabetes mellitus (e45–e47).

Die Bedeutung des Koronargefäßverkalkungsgrades ist also nicht völlig unabhängig von Risikofaktoren. Umso erstaunlicher erscheint der Zugewinn der prädiktiven Güte sogar gegenüber der Bündelung der Risikofaktoren im aktuellen ASCVD-Score. Die ESC hat daher zwischenzeitlich den CAC-Score zur Reklassifizierung auf den Empfehlungsgrad IIb bei einer Evidenz von B gehoben, um die Risikoklassifizierung basierend auf den europäischen SCORE2-Score zu verbessern (26). Die amerikanischen Leitlinien haben den CAC-Score dagegen auf den Empfehlungsgrad IIa erhöht – und zwar für Menschen mit einem ASCVD-Score von 5–19,9 %, wenn eine Unsicherheit in Bezug auf eine notwendige dauerhafte Statintherapie besteht (27).

Verbesserung der Risikoabschätzung auf dem Boden des CAC-Scores

Als Maß für die Bewertung von neuen Risikomarkern wird gerne die Verbesserung der Klassifizierung (der NRI-Wert [„net reclassification improvement“]) genutzt (*Kasten 1*, *eTabelle 7*, *eMethodenteil*). In unseren ersten 5-Jahres-Analysen 2010 stand der ACSVD-Score nicht zur Verfügung, sodass wir den Framingham-Score heranzogen,

KASTEN 2

Prävalenz der Koronargefäßverkalkungen

Die Daten zur Prävalenz der Koronargefäßverkalkung sind auch heute noch aktuell. In einer niederländischen Studie wurde bei 14 478 Personen ein CAC-Score ≥ 400 bei 4,6 % der Frauen und bei 12, 9 % der Männern aufgedeckt, entsprechend unserer Ergebnisse von 4,3 % beziehungsweise 16,2 % (18). Bei den Risikofaktoren waren Rauchen, die Nutzung von Blutdruck- und Lipidsenkern in beiden Studien sehr ähnlich, allerdings war die Prävalenz des Diabetes bei Männern deutlich niedriger im Vergleich zu unserer Studie (18). In einer schwedischen Studie mit 26 182 Menschen war der Anteil der Teilnehmenden mit CAC-Score = 0 größer und mit CAC-Score ≥ 400 deutlich niedriger als in unserer Studie, was auf das jüngere Probandenalter zwischen 50 und 64 Jahren zurückzuführen ist (19). Höheres Lebensalter und männliches Geschlecht sind also wesentliche Faktoren für die Prävalenz der Koronargefäßverkalkung (e45–e46), zusätzlich zu ethnischen Gegebenheiten, die wir nicht prüfen konnten (20, e9, e47, e48).

der sich allerdings nur auf kardiale Ereignisse bezog (12). Die Verbesserung der Klassifizierung auf Basis der Koronargefäßverkalkung erreichte für ein Zehn-Jahres-Risiko von 6–20 % einen Wert von 21,7 % und für das Zehn-Jahres-Risiko von 10–20 % einen Wert von 30,6 % (12). Im Vergleich zum Framingham-Score scheint der ASCVD-Score eine deutlich verbesserte Risikoabschätzung zu erlauben, unter anderem, weil er nicht nur kardiale, sondern auch kardiovaskuläre Ereignisse berücksichtigt (16). Trotzdem führte die Berücksichtigung des Verkalkungsgrads immer noch zu einer Verbesserung der Klassifizierung von 18,6 % im 20-Jahres-Zeitraum, was den Wert des Herz-CT unterstreicht.

Limitationen der Studie

Die Ergebnisse der CT-Untersuchungen, das heißt der Kalk-Score (CAC), wurden zunächst den Probandinnen und Probanden, Hausärzten und den Studienmitgliedern nicht mitgeteilt und erst nach fünf Jahren bekannt gegeben. Die Studie war nicht als eine präventive Interventionsstudie ausgelegt, sodass die Frage nicht beantwortet werden kann, ob die Mitteilung der Risikoklassifizierung an die Teilnehmer sich auf eine Reduktion der Ereignisse auswirkt. Dies wird aber sicherlich in Zukunft von der ROBINSCA-Studie beantwortet werden können (18, 28). Es liegen bereits Hinweise vor, dass die Präsentation einer Koronargefäßverkalkung Patientinnen und Patienten stimuliert, eine gesunde Lebensweise einzuhalten und verordnete Medikamente einzunehmen (23, 24).

Interventionsstudien sollten nun zeigen, ob eine solche Risikoabschätzung auch prospektiv die Ereignisraten senken kann und damit breitere Anwendung findet als bisher.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern der Heinz Nixdorf Recall (HNR)-Studie, dem Personal des HNR-Studienzentrums und der EBT-Scanner-Einrichtungen, der Untersuchungsgruppe und allen ehemaligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der HNR-Studie.

Für die biometrische Planung der HNR-Studie danken wir H. Hirche, Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum Essen. Die Autorinnen und Autoren danken auch dem Beirat der HNR-Studie: T. Meinerz, Hamburg, Deutschland (Vorsitz); C. Bode, Freiburg, Deutschland; P. J. de Feyter, Rotterdam, Niederlande; B. Güntert, Hall i. T., Österreich; F. Gutzwiller, Bern, Schweiz; H. Heinen, Bonn, Deutschland; O. Hess (†), Bern, Schweiz; B. Klein (†), Essen, Deutschland; H. Löwel, Neuherberg, Deutschland; M. Reiser, München, Deutschland; G. Schmidt (†), Essen, Deutschland; M. Schwaiger, München, Deutschland; C. Steinmüller, Bonn, Deutschland; T. Theorell, Stockholm, Schweden; und S. N. Willich, Berlin, Deutschland. Die Autorinnen und Autoren danken auch dem Gutachtergremium für primäre und sekundäre kardiovaskuläre Endpunkte (nichttödliche und tödliche Herzinfarkte und Schlaganfälle): C. Bode, Freiburg (Vorsitz); H. R. Figulla, Jena; C. Hamm, Bad Nauheim; P. Hanrath, Aachen; H. Kälsch, Essen; W. Köpcke, Münster; A. Zeiher, Frankfurt. Ebenso sind wir zu Dank verpflichtet dem neurologischen Endpunktkomitee: K. Berger, Münster (Vorsitz), B. Ringelstein, Münster, M. Dichgans, München, C. Weimar, Elzach, für die Bewertung und Charakterisierung der nichttödlichen und tödlichen Schlaganfälle.

Förderung

Die Autorinnen und Autoren danken der Heinz Nixdorf-Stiftung (Vorsitzender: Martin Nixdorf, ehemaliger Vorsitzender: Dr. jur. Gerhard Schmidt (†)), für die großzügige Unterstützung dieser Studie. Teile der Studie wurden auch von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstützt (DFG-Projekt: El 969/2-3, ER 155/6-1;6-2, HO 3314/2-1;2-2;2-3;4-3, INST 58219/32-1, JO 170/8-1, KN 885/3-1, PE 2309/2-1, SI 236/8-1;9-1;10-1), sowie durch das Bundesministerium für Bildung und Wissenschaft (BMBF-Projekt: 01EG0401, 01GI0856, 01GI0860, 01GS0820_WB2-C, 01ER1001D, 01GI0205), das Ministerium für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie des Landes Nordrhein-Westfalen (MIWFT-NRW), die Else Kröner-Fresenius-Stiftung (Projekt: 2015_A119) und die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV Projekt: FF-FP295). Weiterhin wurde die Studie vom Kompetenznetz HIV/AIDS, dem Dekanat des Universitätsklinikums und IFORES der Universität Duisburg-Essen, der Europäischen Union, dem Deutschen Kompetenznetz Herzinsuffizienz, der Kulturstiftung Essen, der Protein Research Unit within Europe (PURE), der Dr. Werner Jackstädt-Stiftung und den folgenden Firmen unterstützt: Celgene GmbH München, Imatron/GE-Imatron, Janssen, Merck KG, Philips, ResMed Stiftung, Roche Diagnostics, Sarstedt AG&Co, Siemens HealthCare Diagnostics, Volkswagen Stiftung.

Data-Sharing

Der korrespondierende Autor hat vollen Zugriff auf alle Daten der Studie und trägt die endgültige Verantwortung für die Einreichung des Artikels zur Veröffentlichung. Aus Gründen des Datenschutzes (das heißt, die Daten enthalten potenziell teilnehmeridentifizierende Informationen) ist es nicht möglich, die Daten der HNR-Studie als Public-Use-Data weiterzugeben. Datenanfragen können auch gerichtet werden an: recall@uk-essen.de.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 20.04.2022, revidierte Fassung angenommen: 25.10.2022

Literatur

1. Timmis A, Townsend G, Gale CR, et al.: European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J* 2020; 41: 12–85.
2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al.: American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143: e254–e743.
3. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ: Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345: 1473–82.
4. Dudas K, Lappas G, Stewart S, Rosengren A: Trends in out-of-hospital deaths due to coronary heart disease in Sweden (1991 to 2006). *Circulation* 2011; 123: 46–52.
5. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletts GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371–5.
6. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM: Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262–75.
7. Sangiorgi G, Rumberger JA, Severson A, et al.: Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using nondecalcifying methodology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 126–33.
8. Raggi P, Callister TQ, Cooll B, et al.: Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101: 850–5.
9. Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, et al.: Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histo-pathologic comparison with 'healthy' subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 2001; 155: 499–508.
10. Schmermund A, Möhlenkamp S, Stang A, et al.: Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf Recall Study. Risk factors, evaluation of coronary calcium and lifestyle. *Am Heart J* 2002; 144: 212–18.

11. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, et al.: Multi-ethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 871–81.
12. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, et al.: Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1397–406.
13. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al.: Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008; 358: 1336–45.
14. Stang A, Moebus S, Dragano N, et al.: Baseline recruitment and analyses of nonresponse of the Heinz Nixdorf Recall Study: identifiability of phone numbers as the major determinant of response. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 489–96.
15. Erbel R, Möhlenkamp S, Jöckel KH, et al.: Cardiovascular risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in the Heinz Nixdorf Recall Study. *Dtsch Arztebl Int.* 2008; 105: 1–8.
16. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al.: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *Circulation* 2014;129 (25 Suppl 2): S 49–73. Erratum in *Circulation* 2014; 129 (25 Suppl 2): 74–5.
17. Orringer CE, Blaha MJ, Blankstein R, et al.: The National Lipid Association scientific statement on coronary artery calcium scoring to guide preventive strategies for ASCVD risk reduction. *J Clin Lipidol* 2021; 15: 33–60.
18. Van der Aalst CM, Denissen SJAM, Vonder M, et al.: Screening for cardiovascular disease risk using traditional risk factor assessment or coronary artery calcium scoring: the ROBINSICA trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imag* 2020; 21: 1216–24.
19. Bergström G, Persson M, Adiels M, et al.: Prevalence of subclinical coronary artery atherosclerosis in the general population. *Circulation* 2021; 144: 916–29.
20. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA: Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2006; 113: 30–37.
21. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.: ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–88.
22. Patel J, Pallazola VA, Dudum R, et al.: Assessment of coronary artery calcium scoring to guide statin therapy allocation according to risk-enhancing factors: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 1161–70.
23. Orakzai RH, Nasir K, Orakzai SH, et al.: Effect of patient visualization of coronary calcium by electron beam computed tomography on changes in beneficial lifestyle behaviors. *Am J Cardiol* 2008; 101: 999–1002.
24. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, et al.: Community-based provision of statin and aspirin after the detection of coronary artery calcium within a community-based screening cohort. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1337–41.
25. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.: 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). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
26. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.: ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227–337.
27. Fegers-Wustrow I, Gianos E, Halle M, Yang E: Comparison of American and European guidelines for primary prevention of cardiovascular disease: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1304–13.
28. Vonder M, van der Aalst CM, Vliegenhart R, et al.: Coronary artery calcium imaging in the ROBINSICA Trial: rational, design and technical background. *Acad Radiol* 2018; 25: 118–28.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Raimund Erbel, FESC, FAHA, FACC
 Universitätsklinikum Essen (AöR)
 Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE)
 Hufelandstraße 55, 45147 Essen
 erbel@uk-essen.de

Zitierweise

Erbel R, Lehmann N, Schramm S, Schmidt B, Hüsing A, Kowall B, Hermann DM, Gronewold J, Schmermund A, Möhlenkamp S, Moebus S, Grönemeyer D, Seibel R, Stang A, Jöckel KH on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Group: Diagnostic cardiac CT for the improvement of cardiovascular event prediction—twenty-year results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 25–32. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0360

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial
 eMethodenteil, eTabellen, eGrafiken:
www.aerzteblatt.de/m2022.0360 oder über QR-Code



Zusatzmaterial zu:

Kardiale CT-Diagnostik zur verbesserten Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse

Ergebnisse der 20-jährigen Heinz Nixdorf Recall-Studie

Raimund Erbel, Nils Lehmann, Sara Schramm, Borge Schmidt, Anika Hüsing, Bernd Kowall, Dirk M. Hermann, Janine Gronewold, Axel Schmermund, Stefan Möhlenkamp, Susanne Moebus, Dietrich Grönemeyer, Rainer Seibel, Andreas Stang, Karl-Heinz Jöckel, für die Studiengruppe der Heinz Nixdorf Recall-Studie

Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 25–32. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0360

eLiteratur

- e1. Löwel H, Meisinger C, Heier M, et al.: Geschlechtsspezifische Trends von plötzlichem Herztod und akutem Herzinfarkt. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 2311–6.
- e2. Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hörmann A: The population-based acute myocardial infarction (AMI) registry of the MONICA/KORA study region of Augsburg. *Gesundheitswesen* 2005; 67 Suppl 1: S31–7.
- e3. Erbel R, Heusch G: Coronary microembolization—its role in acute coronary syndromes and interventions. *Herz* 1999; 24: 558–75.
- e4. Heusch G, Kleinbongard P, Böse D, et al.: Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation*. 2009; 120: 1822–36.
- e5. Möhlenkamp S, Kleinbongard, Erbel R: Tako-Tsubo-Syndrom. *Kardiologie* 2020; 14, 323–36. Erratum zu: *Kardiologie* 2020; 14: 460.
- e6. Schmermund A, Möhlenkamp S, Berenbein S, et al.: Population-based assessment of subclinical coronary atherosclerosis using electron-beam computed tomography. *Atherosclerosis* 2006; 185: 177–82.
- e7. Erbel R, Möhlenkamp S, Lehmann N, et al.: Sex related cardiovascular risk stratification based on quantification of atherosclerosis and inflammation. *Atherosclerosis* 2008; 197: 662–72.
- e8. Erbel R, Delaney JA, Lehmann N, et al.: Signs of subclinical coronary atherosclerosis in relation to risk factor distribution in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR). *Eur Heart J* 2008; 29: 2782–91.
- e9. Brown ER, Kronmal RA, Bluemke DA, et al.: Coronary calcium coverage score: determination, correlates, and predictive accuracy in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Radiology* 2008; 247: 669–75.
- e10. Choi AD, Leifer ES, Yu JH, et al.: Reduced radiation dose with model based iterative reconstruction coronary artery calcium scoring. *Eur J Radiol* 2019; 111: 1–5.
- e11. Hermann DM, Gronewold J, Lehmann N, et al.: Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Coronary artery calcification is an independent stroke predictor in the general population. *Stroke* 2013; 44: 1008–13.
- e12. Möhlenkamp S, Lehmann N, Moebus S, et al.: Heinz Nixdorf Recall Study investigators. Quantification of coronary atherosclerosis and inflammation to predict coronary events and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1455–64. e14.
- e13. Erbel R, Eisele L, Moebus S, et al.: Die Heinz Nixdorf Recall Studie. *Bundesgesundheitsbl* 2012; 55: 809–15.
- e14. Dragano N, Verde PE, Moebus S, et al. on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Group: Subclinical coronary atherosclerosis is more pronounced in men and women with lower socioeconomic status: associations in a population based study. *Coronary atherosclerosis and social status*. *Eur J Cardiovasc Prev Reha* 2007; 14: 568–74.
- e15. Stang A, Moebus S, Möhlenkamp S, et al.: Algorithms for converting random-zero to automated oscillometric blood pressure values, and vice versa. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 85–94.
- e16. Brandt I, Puth MT, Kersting C, et al.: No difference in medication regimes and dosing in study participants with and without blood pressure control: longitudinal data of the population-based Heinz Nixdorf Recall Study. *J Hypertens* 2020; 38: 504–10.
- e17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–52.
- e18. Erbel R, Lehmann N, Möhlenkamp S, et al.: Heinz Nixdorf Recall Study investigators. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension: result of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Hypertension* 2012; 59: 44–53.
- e19. Lehmann N, Erbel R, Mahabadi AA, et al.: Heinz Nixdorf Recall Study investigators. Accelerated progression of coronary artery calcification in hypertension but also prehypertension. *J Hypertens* 2016; 34: 2233–42.
- e20. Kowall B, Lehmann N, Mahabadi AA, et al.: Associations of metabolically healthy obesity with prevalence and progression of coronary artery calcification: results from the Heinz Nixdorf Recall Cohort Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019; 29: 228–35.
- e21. Jöckel KH, Lehmann N, Jaeger BR, et al.: Smoking cessation and subclinical atherosclerosis results from the Heinz Nixdorf Recall Study Group. *Atherosclerosis* 2009; 203: 221–7.
- e22. Lehmann N, Möhlenkamp S, Mahabadi AA, et al.: Effect of smoking and other traditional risk factors on the onset of coronary artery calcification: results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis* 2014; 232: 339–45.
- e23. Erbel R, Lehmann N, Churzidse S, et al.: Gender-specific association of coronary artery calcium and lipoprotein parameters: the Heinz Nixdorf Recall Study. *Atherosclerosis* 2013; 229: 531–40.
- e24. Moebus S, Stang A, Möhlenkamp S, et al.: Heinz Nixdorf Recall Study Group. Association of impaired fasting glucose and coronary artery calcification as a marker of subclinical atherosclerosis in a population-based cohort—results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Diabetologia* 2009; 52: 81–9.
- e25. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, et al.: Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 3153–67. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 3234.
- e26. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.: ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019; 40: 475.
- e27. Grammer TB, Dressel A, Gergei I, et al.: Cardiovascular risk algorithms in primary care: results from the DETECT study. *Sci Rep* 2019; 9: 1101. Erratum in: *Sci Rep*. 2020; 10: 5945.
- e28. Siegmund-Schultze N: Abschätzung des kardiovaskulären Risikos: Der amerikanische ASCVD-Score ist auch für die deutsche Bevölkerung gut geeignet. *Dtsch Arztebl* 2019; 116: A-898.
- e29. Hunold P, Vogt FM, Schmermund A, et al.: Radiation exposure during cardiac CT: effective doses at multi-detector row CT and electron-beam CT. *Radiology* 2003; 226: 145–52.
- e30. Erbel R, Möhlenkamp S, Kerkhoff G, Budde T, Schmermund A: Non-invasive screening for coronary artery disease: calcium scoring. *Heart* 2007; 93: 1620–9.
- e31. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al.: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827–32.

- e32. Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, et al.: 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of non-contrast non-cardiac chest CT scans: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017; 11: 74–84. Erratum in: *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017; 11: 170.
- e33. Möhlenkamp S, Behrenbeck TR, Pump H, et al.: Reproducibility of two coronary calcium quantification algorithms in patients with different degrees of calcification. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001; 17: 133–42.
- e34. Schmermund A, Pump H, Möhlenkamp S, Seibel R, Grönemeyer D, Erbel R: Nachweis einer exzellenten Befund-Übereinstimmung (κ 0,94) der Koronarkalkmessung mittels Elektronenstrahltomographie in der Heinz Nixdorf Recall Studie. *Z Kardiol* 92: 1/385, 2003.
- e35. Detrano RC, Anderson M, Nelson J, et al.: Coronary calcium measurements: effect of CT scanner type and calcium measure on rescan reproducibility—MESA study. *Radiology* 2005; 236: 477–84.
- e36. Fine JP and Gray RJ: A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Association* 1999; 94: 496–509.
- e37. Kohl M, Plischke M, Leffondré K, Heinze G: PSHREG: a SAS macro for proportional and non-proportional subdistribution hazards regression. *Comput Methods Programs Biomed* 2015; 118: 218–33.
- e38. Schoenfeld D: Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika* 1982; 69: 239–41.
- e39. Lin D, Wei LJ, Ying Z: Checking the cox model with cumulative sums of martingale-based residuals *biometrika* 1993; 80: 557–72.
- e40. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB: Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996; 15: 361–87.
- e41. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS: Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; 27: 157–72; discussion 207–12.
- e42. Kerr KF, McClelland RL, Brown ER, Lumley T: Evaluating the incremental value of new biomarkers with integrated discrimination improvement. *Am J Epidemiol* 2011; 174, 364–74.
- e43. Linn S, Grunau PD: New patient-oriented summary measure of net total gain in certainty for dichotomous diagnostic tests. *Epidemiol Perspect Innov* 2006; 3: 11.
- e44. Steyerberg, EW, Vergouwe, Y: Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*, 2014; 35: 1925–31.
- e45. Erbel R, Lehmann N, Churzidse S, et al.: Progression of coronary artery calcification seems to be inevitable, but predictable—results of the Heinz Nixdorf Recall (HNR) Study. *Eur Heart J* 2014; 35: 2960–71.
- e46. Lehmann N, Erbel R, Mahabadi AA, et al.: Heinz Nixdorf Recall Study investigators. Value of progression of coronary artery calcification for risk prediction of coronary and cardiovascular events: result of the HNR Study (Heinz Nixdorf Recall). *Circulation* 2018; 137: 665–79.
- e47. Gassett AJ, Sheppard L, McClelland RL, et al.: Risk factors for long-term coronary artery calcium progression in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001726.
- e48. Orimoloye OA, Budoff MJ, Dardari ZA, et al.: Race/ethnicity and the prognostic implications of coronary artery calcium for all-cause and cardiovascular disease mortality: the Coronary Artery Calcium Consortium. *J Am Heart Assoc* 2018; 16: 7: e010471.
- e49. Mahabadi AA, Möhlenkamp S, Lehmann N, et al.: Heinz Nixdorf Recall Study investigators. CAC score improves coronary and CV risk assessment above statin indication by ESC and AHA/ACC primary prevention guidelines. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 143–53.
- e50. Gronewold J, Hermann DM, Lehmann N, et al.: Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Ankle-brachial index predicts stroke in the general population in addition to classical risk factors. *Atherosclerosis* 2014; 233: 545–50.
- e51. Gronewold J, Kropp R, Lehmann N et al.: Cardiovascular risk and atherosclerosis progression in hypertensive persons treated to blood pressure targets. *Hypertension* 2019; 74: 1436–47.

eMETHODENTEIL

Die Heinz Nixdorf Recall (Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcification, and Lifestyle)-Studie (HNR-Studie) wurde von Wissenschaftlern der Medizinischen Fakultät Essen, Mülheim, Bochum sowie Köln nach einer mehrjährigen Vorbereitungszeit im Jahr 2000 begonnen (10, 15, e13). Der Studienentwurf wurde von einem externen, internationalen Beirat geprüft und genehmigt (siehe Danksagung). Zur Finanzierung der Studie wurde die Heinz Nixdorf-Stiftung gewonnen. Unter der Schirmherrschaft des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), Bonn, aber privat finanziert, unterlag sie den Kriterien der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Das Studienzentrum wurde außerhalb des Universitätsklinikums Essen eingerichtet. Für die Rekrutierung der Probandinnen und Probanden wurden die Städte Essen, Bochum und Mülheim ausgewählt – die beiden letzteren deshalb, weil sowohl Mülheim als auch Bochum die Städte waren, in denen ein schnelles Herz-CT (Electron Beam Computed Tomography, EBCT) bereits 1991 angeschafft worden war beziehungsweise 1993 mit Unterstützung des Landes Nordrhein-Westfalen als Strukturhilfe für das Ruhrgebiet angeschafft wurde.

Mit dem Ziel, eine populationsbezogene Kohorte zu bilden, wurden 4 814 Probandinnen und Probanden im Alter von 45–75 Jahren über die Einwohnermeldeämter der Ruhrgebietsstädte rekrutiert und in den Jahren 2000–2003 untersucht (Rekrutierungsrate 55,8 %) (14). Die erste Nachuntersuchung erfolgte zwischen 2006 und 2008, die zweite Nachuntersuchung zwischen 2011 und 2015 mit einer hohen Rate von Teilnehmenden von > 90,2 % selbst in der Zweiterhebung (12). So standen drei Untersuchungszeitpunkte zur Verfügung, die auch zwischenzeitlich durch jährliche postalische und gegebenenfalls telefonische Rücksprache bis heute ergänzt werden.

Die vorgelegte Arbeit stützt sich auf eine Beobachtungszeit von teils > 20 Jahren bei 4 154 der 4 814 Personen (Median: Männer 18,2 beziehungsweise Frauen 17,8 Jahre) (*Grafik 1*); 327 Personen konnten wegen einer koronaren Herzerkrankung, 132 Personen wegen eines Schlaganfalls in der Vorgeschichte, 30 Personen wegen fehlender Variablen des Risikoscores und 171 Personen wegen fehlender CT-Daten nicht berücksichtigt werden. Zur ausführlichen Beschreibung wird auf unsere früheren Veröffentlichungen verwiesen (12, 15, e13).

Die Studie ist durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen nach Prüfung durch das Bundesamt für Strahlenschutz genehmigt worden (AZ 99–69–1200 vom 12.5.1999). Von allen Probandinnen und Probanden liegt das schriftliche Einverständnis nach Aufklärung vor. Die Studie ist nach DIN EN ISO 9001 : 2000 vom TÜV Rheinland zertifiziert und rezertifiziert worden.

Studiendesign

Das Studiendesign sah Intervalle von fünf Jahren zwischen der ersten und zweiten Untersuchung vor Ort vor und wurde ergänzt durch eine dritte Vorstellung nach weiteren fünf Jahren im eigens, außerhalb der Klinik, aufgebautem Studienzentrum (12, 15, e13). Die biometrische Planung der Studie lag in den Händen von H. Hirche, Essen.

Nach einer ausführlichen Anamnese mithilfe der computergestützten Interviews erfolgte eine anthropometrische Datenerhebung und eine detaillierte sozioökonomische Befragung (e14), Messungen des Blutdrucks nach vorgesehenen Standardisierungen (e15) und Blutabnahmen sowie eine genaue Medikamentenanamnese (e16).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Blutdruckwerte (RR) wurden oszillografisch im Sitzen bestimmt (Omron, HEM-705CP, OMRON Corporation, Hoofdrop, NL), mit 14 bezie-

hungsweise 16 cm breiten Manschetten. Der Mittelwert aus der zweiten und dritten Messung wurde gelistet und in bekannte Hypertonie-Stadien eingeteilt (e15–e19) – der Publikation der ersten 5-Jahres-Ergebnisse entsprechend (12).

Der Body-Mass-Index (BMI) wurde aus Größe und Gewicht berechnet (e20). Der Raucherstatus wurde in Nichtraucher, Ex-Raucher und Raucher kategorisiert (e21, e22). Gesamtcholesterin (TC), LDL- und HDL-Cholesterin sowie die Triglyzeride wurden mit einem automatischen Analyzer bestimmt (ADVIA 1650, Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn) und die Glukosewerte enzymatisch nach der Hexokinase-Methode (ADVIA 1650) (e20, e23). Als Diabetes galten die hausärztliche Diagnose, die verifizierte Einnahme von Antidiabetika sowie ein Glukosewert > 125 mg/dL für Probandinnen und Probanden, die mindestens vier Stunden über Nacht nüchtern geblieben waren (e20, e24).

Anhand der Datenerhebung und Tests wurde der „atherosclerosis cardiovascular disease“ (ASCVD)-Score bestimmt, der sich zur Berechnung des Risikos auf tödliche und nichttödliche kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse stützt (16, e25). Dieser Score wurde auch für die deutsche Bevölkerung sehr gut kalibriert und liefert zuverlässige Ergebnisse (e27). Er wurde zur Übernahme auch für Deutschland empfohlen (e28). Der ASCVD-Score stützt sich aber bisher nur auf eine zehnjährige Beobachtungszeit (16, e25). Für die Berechnung haben wir Alter, Geschlecht, den systolischen Blutdruck, die Einnahme von Antihypertensiva, das Gesamtcholesterin und das HDL-Cholesterin, das Vorliegen eines Diabetes und den Rauchstatus (akute/r Raucher/in ja/nein) herangezogen und vier ASCVD-basierte 10-Jahres-Risiko-Gruppen eingeteilt:

- < 5 % (niedrig),
- 5 % bis $< 7,5$ % (grenzwertig),
- 7,5 %–20 % (intermediär) und
- ≥ 20 % (hoch) (e25).

Für die Herz-CT-Untersuchungen wurde in den Jahren 2000–2003 ein Elektronenstrahl-CT (Electron beam CT, C-100 oder C-150, GE Imatron, USA) in den radiologischen Instituten in Bochum und Mülheim eingesetzt. Dieses Herz-CT war wegen der sehr hohen Standardisierung und der sehr niedrigen Strahlenbelastung (circa 1,1 mSv) ausgesucht worden (10, 15). Messungen bei Männern ergaben einen Wert von 1,0 mSv und bei Frauen 1,3 mSv für die effektive Strahlendosis (e29, e30). Die CTs nutzten eine Bildakquisitionszeit von 100 ms und Schichtdicke von 3 mm sowie eine prospektive EKG-Triggerung zum Zeitpunkt von 80 % des RR-Intervalls (12, 15, e6–e8). Schichtbilder von der Spitze des Herzens bis zur Basis wurden aufgenommen. Mit einer Scan-Zeit von 20–40 s, Untersuchungszeit von 3–4 min und 5–10 min Auswertzeit stand ein ideales Screening-System für eine populationsbezogene Studie zur Verfügung, weshalb das Bundesamt für Strahlenschutz seine Einwilligung gab.

Als Kriterium für eine Gefäßverkalkung (CAC) diente eine Röntgendichte ≥ 130 Hounsfield-Einheiten (HU) in vier nebeneinanderliegenden Pixeln (6). Die so erfassten Pixel (Verkalkungen) wurden einem von vier Dichtegraden (1 = 130–199 HU, 2 = 200–299 HU, 3 = 300–399, 4 ≥ 400 HU) zugeordnet und mit der Fläche der einzelnen Verkalkungsstellen multipliziert (e31). Der so erhaltene Agatston-Score wurde für die einzelnen Stellen in den verschiedenen Scanebenen aufsummiert und als Absolutwert (CAC-Score) ausgedrückt (10, e32).

Die Abweichung für den Agatston Score für die wiederholte Messung bei demselben Auswerter lag bei < 1 % und bei einem weiteren Auswerter bei circa 3 % (e30, e33). Zwischen verschiedenen CT-Scannern war die Variabilität circa 15 % (e33). In einer Gruppe von > 500 untersuchten Menschen errechnete sich für verschiedene Auswerter ein k-Wert von 0,94 (e34). Die absolute Differenz zwischen zwei Untersuchungen betrug 15,8 CAC-Score-Einheiten (e35).

Statistische Methoden

Um den zusätzlichen Nutzen der CAC-Score-Bestimmung in der Ersterhebung zu quantifizieren, berücksichtigten wir nach Fine & Gray (e36, e37) das konkurrierende Ereignis „Tod anderer Ursache“. Hierdurch wird eine Verzerrung der Risikoschätzer durch die relativ große Zahl konkurrierender Ereignisse vermieden (15,5 % der 45- bis 75-jährigen Teilnehmenden verstarben im 20-Jahres-Zeitraum an anderen Ursachen, bei einer kumulativen Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse von 11,0 %). Gemäß dieser Methode berechneten wir für den Endpunkt tödliche oder nichttödliche kardiale Ereignisse oder Schlaganfälle den zusätzlichen Nutzen des CAC-Scores hinzugefügt zum ASCVD-Score:

- 1) Die kardial und kardiovaskulär ereignisfreien Raten wurden je Geschlecht anhand der kumulierten Inzidenz-Funktionen (CIF) bestimmt. Innerhalb der ASCVD-Risikokategorien (0 % bis < 5 %, 5 % bis < 7,5 %, 7,5 % bis < 20 %, \geq 20 %) und zwischen den CAC-Score-Kategorien (CAC = 0, CAC > 0 bis < 100, CAC 100 bis < 400, CAC \geq 400) war das Alter der Probanden jeweils sehr ähnlich, sodass eine zusätzliche Altersadjustierung nicht angezeigt war.
- 2) Ereignisratenverhältnisse, Hazard Ratios, Einflussgrößen sind die Kategorien von 10-Jahres-ASCVD-Risiko, jeweils unterteilt in die Kategorien des CAC. Referenz ist die niedrigste Kategorie (ASCVD-Risiko 0 bis < 5 %, CAC-Score = 0). Sichtprüfung von Schoenfeld-Residuen (e38) sowie beobachtetem versus unter der Proportional-Hazards-Annahme (PHA) simulierten standardisierten Prozessen (e39) zeigte keine erhebliche Abweichung von der PHA in der entsprechenden Cox-Regression. Mit dieser Interaktionsanalyse wird untersucht, ob der Effekt des CAC unabhängig und gleichmäßig zusätzlich zum vordefinierten ASCVD-Score besteht.
- 3) und 4) Mittleres Diskriminierungspotenzial (Harrell's C): Für jede mögliche Paarung von zwei Probandinnen und Probanden in den Studiendaten wird überprüft, ob Probandinnen und Probanden mit höherem Wert des Risiko-Scores früher ein kardiovaskuläres Ereignis hatte. Das ist nicht für alle Paare zu entscheiden. Der Anteil der korrekten an allen entscheidbaren Paaren ist Harrell's C (Wertebereich zwischen 0,5 = keine Diskriminierung und 1,0 = perfekte Diskriminierung) (e40). Der Unterschied zwischen Harrell's C des ASCVD-Scores und des ASCVD- plus CAC-Scores zeigt die Verbesserung der Vorhersagequalität an (die Zahlenwerte sind entsprechend dem Wertebereich klein). Durch Zensieren der 20-Jahres-Daten ergänzten wir auch die Werte für einen Vorhersagehorizont von fünf und zehn Jahren.
- 5) Verbesserung der Klassifizierung in Bezug auf etablierte Risikokategorien, Net Reclassification Improvement (NRI): Die Klassifizierung anhand der Risikoscores wird verbessert, wenn Personen mit kardiovaskulärem Ereignis durch den erweiterten ASCVD- plus CAC-Score in eine höhere Risikoklasse eingestuft werden als durch den ASCVD-Score und wenn Personen ohne Ereignis in eine niedrigere Risikoklasse kommen. Der Anteil der falsch reklassifizierten Personen (heruntergestuft mit Ereignis oder hochgestuft ohne Ereignis) wird davon abgezogen; Personen, die in ihrer Risikoklasse verbleiben, werden nicht gezählt. Das NRI ist die prozentuale Nettoveränderung bezüglich der Risikoklassen, positive Werte bedeuten eine Verbesserung des Scores (e41, vergleiche auch Ergebnisse der Reklassifizierung im *eSupplement*). Die Grenzen zwischen den 10-Jahres-Kategorien (5 %, 7,5 %, 20 %) wurden hierfür auf 20 Jahre Beobachtungszeitraum hochgerechnet (9,8 %, 14,4 %, 36 %). Zusätzlich zur Gesamtpopulation wurde das NRI auch für zwei Definitionen der intermediären Risikogruppe gerechnet.
- 6) Verbesserung der Trennschärfe, Integrated Discrimination Improvement (IDI): Personen mit Ereignis haben im Mittel ein höheres nach ASCVD-Score berechnetes Risiko (Wertebereich des Risikos 0,0 bis

1,0) als Personen ohne Ereignis. Die Vergrößerung dieser Differenz durch die Verbesserung des Risikoscores ist das IDI (e41, e42). Dieses zeigt somit die mittlere verbesserte Unterscheidung von Personen mit und ohne Ereignis auf der Skala des Risikos an und ist daher sehr klein.

Für die Berechnungen in 3) bis 6) wurden die Koeffizienten des ASCVD-Modells festgehalten (16). Zur Kalibrierung wurde die 20-Jahres-Ereigniswahrscheinlichkeit angepasst an die beobachtete Ereignishäufigkeit in unseren 20-Jahres-Daten (vergleiche *eGrafik 3*). Dies erfolgte jeweils mit und ohne CAC (logarithmisch parametrisiert als $\ln[\text{CAC}+1]$) im Modell und, entsprechend der Struktur des ASCVD, getrennt nach Geschlecht.

Aus den Tafeln zur Verbesserung der Klassifizierung (Reklassifizierungstafeln) zu 5) sowie aus der Mittelung der Ereigniswahrscheinlichkeiten in 6) wurden konkurrierende Ereignisse ausgenommen.

Für die Punkte 3) bis 6) wurden Konfidenzintervalle per „bootstrap“ aus 1 000 Stichproben berechnet.

Des Weiteren berechneten wir je Score die Anzahl benötigter Personen, um ein Ereignis korrekt vorherzusagen („number needed to diagnose“, NND), vergleiche (e43).

Die Kalibrierung des ASCVD- und des ASCVD- plus CAC-Score (e44) wurde grafisch dargestellt (*eGrafik 3*).

eTABELLE 1

Demografische Daten der in die Studie eingeschlossenen Probandinnen und Probanden, unterteilt in diejenigen, die im Verlauf von 20 Jahren einen tödlichen oder nichttödlichen Herzinfarkt und/oder Schlaganfall (kardiovaskuläres Ereignis [CVE]) hatten und diejenigen ohne Ereignis

Männer und Frauen	alle Probandinnen und Probanden	Probandinnen und Probanden ohne CVE	Probandinnen und Probanden mit CVE	Differenz mit CVE vs. ohne CVE [95%-KI]
N	4 154	3 696 (89 %)	458 (11 %)	
Alter (Jahre)	59,2 ± 7,7	58,8 ± 7,6	62,9 ± 7,8	4,1 [3,3; 4,8]
Männer	1 954 (47 %)	1 657 (44,8 %)	297 (64,8 %)	20,0 [15,4; 24,7]
Glukose (mg/dL)	110,5 ± 26,6	109,8 ± 26	116,1 ± 30,6	6,3 [3,8; 9,3]
HbA1c (%)	5,4 (5,1; 5,7)	5,4 (5,1; 5,7)	5,5 (5,2; 5,9)	0,1 [0,1; 0,2]
Diabetes mellitus	507 (12,2 %)	409 (11,1 %)	98 (21,4 %)	10,3 [6,4; 14,2]
Antihypertensiva	1 303 (31,4 %)	1 090 (29,5 %)	213 (46,5 %)	17,0 [12,2; 21,8]
systolischer RR (mmHg)	132,8 ± 20,8	131,8 ± 20,4	141 ± 22,9	9,2 [7,0; 11,4]
diastolischer RR (mmHg)	81,5 ± 10,9	81,3 ± 10,7	83,2 ± 12,1	1,9 [0,7; 3,1]
normaler Blutdruck *	1 042 (25,1 %)	973 (26,3 %)	69 (15,1 %)	
Prähypertonie *	1 116 (26,9 %)	985 (26,7 %)	131 (28,6 %)	
Stadium 1 Hypertonie *	1 517 (36,5 %)	1 358 (36,7 %)	159 (34,7 %)	
Stadium 2 Hypertonie *	479 (11,5 %)	380 (10,3 %)	99 (21,6 %)	11,3 [7,4; 15,2]
Nichtraucher	1 813 (43,6 %)	1 637 (44,3 %)	176 (38,4 %)	
Exraucher	1 375 (33,1 %)	1 202 (32,5 %)	173 (37,8 %)	
Raucher	966 (23,3 %)	857 (23,2 %)	109 (23,8 %)	0,6 [-3,5; 4,7]
Body-Mass-Index (BMI) (kg/m ²)	27,8 ± 4,6	27,7 ± 4,6	28,8 ± 4,5	1,1 [0,7; 1,5]
BMI ≥ 30 kg/m ² (Adipositas)	1 111 (26,8 %)	954 (25,9 %)	157 (34,3 %)	8,4 [3,8; 13,0]
Cholesterinsenker	366 (9,4 %)	303 (8,8 %)	63 (14,7 %)	5,9 [2,4; 9,4]
Gesamtcholesterin (TC) (mg/dL)	231,3 ± 38,8	231,2 ± 38,3	231,7 ± 42,2	-0,5 [-3,3; 4,6]
HDL-C (mg/dL)	59 ± 17,1	59,5 ± 17,1	54,8 ± 16,5	-4,7 [-6,3; -3,0]
Non-HDL-C (mg/dL)	172,3 ± 39,8	171,8 ± 39,6	176,9 ± 41,7	5,1 [1,3; 9,0]
LDL-C (mg/dL)	147 ± 36,2	146,8 ± 36	148,6 ± 37,8	1,8 [-1,7; 5,3]
Triglyceride (mg/dL)	123 (89; 177)	121 (88; 174)	139 (97; 203)	15 [9; 21]
Zehn-Jahres-ASCVD-Risiko (%)	8,2 (3,6; 16)	7,3 (3,4; 14,7)	15,8 (9; 24,5)	7,1 [6,2; 8,0]
0 bis < 5 %	1 426 (34,3 %)	1 369 (37 %)	57 (12,4 %)	
5 % bis < 7,5 %	544 (13,1 %)	510 (13,8 %)	34 (7,4 %)	
7,5 % bis < 20 %	1 464 (35,2 %)	1 272 (34,4 %)	192 (41,9 %)	
≥ 20 %	720 (17,3 %)	545 (14,7 %)	175 (38,2 %)	23,5 [18,9; 28,1]
CAC (Agatston-Score)	11,9 (0; 111,4)	8 (0; 85,8)	108,4 (17; 415,7)	56,5 [45,9; 71,4]
= 0	1 349 (32,5 %)	1 287 (34,8 %)	62 (13,5 %)	
> 0 bis < 100	1 700 (40,9 %)	1 541 (41,7 %)	159 (34,7 %)	
100 bis < 400	693 (16,7 %)	574 (15,5 %)	119 (26 %)	
≥ 400	412 (9,9 %)	294 (8 %)	118 (25,8 %)	17,8 [13,7; 21,9]

* Blutdruckstadien nach JNC7 (Joint National Committee 7)

Angegeben sind die Mittelwerte mit den Standardabweichungen (bzw. Mediane mit 25. und 75. Perzentil) oder die prozentualen Anteile an der einzelnen Gesamtgruppe mit und ohne kardiovaskuläres Ereignis (CVE) sowie die Differenzen zwischen denjenigen mit und ohne Ereignis, in Klammern die 95%-Konfidenzintervalle.

ASCVD, „atherosclerotic cardiovascular disease“; CAC, „coronary artery calcification“; CVE, kardiovaskuläres Ereignis; HbA_{1c}, Hämoglobin A 1c; HDL-C, „high density“ Lipoprotein; LDL-C, „low density“ Lipoprotein; RR, Blutdruck nach Riva Rocci; TC, Gesamtcholesterin; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall

eTABELLE 2

Demografische Daten für Männer

Männer	alle Probandinnen und Probanden	Probandinnen und Probanden ohne CVE	Probandinnen und Probanden mit CVE	Differenz mit CVE versus ohne CVE [95%-KI]
N	1 954	1 657	297	
Alter (a)	59 ± 7,7	58,5 ± 7,6	62,1 ± 7,5	3,6 [2,6; 4,5]
Glukose (mg/dL)	114,3 ± 29,5	113,6 ± 29,3	118,1 ± 30,2	4,5 [0,9; 8,2]
HbA1c (%)	5,4 (5,1; 5,8)	5,4 (5,1; 5,8)	5,5 (5,2; 5,9)	0,1 [0,0; 0,2]
Diabetes mellitus	303 (15,5 %)	232 (14 %)	71 (23,9 %)	9,9 [4,8; 15,0]
Antihypertensiva	588 (30,1 %)	459 (27,7 %)	129 (43,4 %)	15,7 [9,7; 21,8]
systolischer RR (mmHg)	138,1 ± 19,3	137,2 ± 18,8	143 ± 21,2	5,7 [3,1; 8,3]
diastolischer RR (mmHg)	84,5 ± 10,5	84,4 ± 10,2	84,9 ± 11,8	0,5 [-0,9; 2,0]
normaler Blutdruck*	264 (13,5 %)	237 (14,3 %)	27 (9,1 %)	
Prähypertonie*	618 (31,6 %)	526 (31,7 %)	92 (31 %)	
Stadium-1-Hypertonie*	774 (39,6 %)	662 (40 %)	112 (37,7 %)	
Stadium-2-Hypertonie*	298 (15,3 %)	232 (14 %)	66 (22,2 %)	8,2 [3,2; 13,2]
Nichtraucher	582 (29,8 %)	502 (30,3 %)	80 (26,9 %)	
Exraucher	877 (44,9 %)	737 (44,5 %)	140 (47,1 %)	
Raucher	495 (25,3 %)	418 (25,2 %)	77 (25,9 %)	0,7 [-4,7; 6,1]
Body-Mass-Index (BMI) (kg/m²)	28,1 ± 3,9	27,9 ± 3,9	28,8 ± 3,9	0,9 [0,4; 1,4]
BMI ≥ 30 kg/m² (Adipositas)	500 (25,6 %)	400 (24,2 %)	100 (33,7 %)	9,5 [3,7; 15,2]
Cholesterinsenker	159 (8,8 %)	121 (7,9 %)	38 (13,8 %)	5,9 [1,6; 10,2]
Gesamtcholesterin (TC) (mg/dL)	228,1 ± 37,8	228,4 ± 37,4	226,6 ± 40	-1,8 [-6,4; 2,9]
HDL-C (mg/dL)	51,8 ± 14,5	52 ± 14,4	50,8 ± 15	-1,2 [-3,0; 0,7]
Non-HDL-C (mg/dL)	176,3 ± 38,7	176,4 ± 38,5	175,8 ± 40	-0,6 [-5,4; 4,2]
LDL-C (mg/dL)	147,5 ± 35,5	147,8 ± 35,4	145,8 ± 36	-2,0 [-6,4; 2,4]
Triglyceride (mg/dL)	136 (95; 200)	135 (95; 199)	142 (99; 212)	8,0 [-1,0; 16,0]
Zehn-Jahres-ASCVD-Risiko (%)	13,5 (7,5; 21,7)	12,7 (6,9; 20,6)	18,5 (11,3; 28,2)	5,4 [4,2; 6,7]
0 bis < 5 %	264 (13,5 %)	249 (15 %)	15 (5,1 %)	
5 % bis < 7,5 %	227 (11,6 %)	212 (12,8 %)	15 (5,1 %)	
7,5 % bis < 20 %	888 (45,4 %)	758 (45,7 %)	130 (43,8 %)	
≥ 20 %	575 (29,4 %)	438 (26,4 %)	137 (46,1 %)	19,7 [13,6; 25,8]
CAC (Agatston Score)	51,7 (4,1; 229,5)	37,1 (2,8; 188,5)	157,6 (37,4; 554,1)	75,6 [54,7; 102,6]
= 0	353 (18,1 %)	325 (19,6 %)	28 (9,4 %)	
> 0 bis < 100	827 (42,3 %)	739 (44,6 %)	88 (29,6 %)	
100 bis < 400	457 (23,4 %)	370 (22,3 %)	87 (29,3 %)	
≥ 400	317 (16,2 %)	223 (13,5 %)	94 (31,6 %)	18,2 [12,7; 23,7]

* Blutdruckstadien nach JNC7 (Joint National Committee 7)

Angegeben sind die Mittelwerte mit den Standardabweichungen (bzw. Mediane mit 25. und 75. Perzentil) oder die prozentualen Anteile an der einzelnen Gesamtgruppe mit und ohne kardiovaskuläres Ereignis (CVE) sowie die Differenzen zwischen denjenigen mit und ohne Ereignis, in Klammern die 95%-Konfidenzintervalle.

ASCVD, „atherosclerotic cardiovascular disease“; CAC, „coronary artery calcification“; CVE, kardiovaskuläres Ereignis; HbA1c, Hämoglobin A 1c; HDL-C, „high density“-Lipoprotein; LDL-C, „low density“-Lipoprotein; RR, Blutdruck nach Riva Rocci; TC, Gesamtcholesterin; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall

eTABELLE 3

Demografische Daten für Frauen

Frauen	alle Probandinnen und Probanden	Probandinnen und Probanden ohne CVE	Probandinnen und Probanden mit CVE	Differenz mit CVE versus ohne CVE [95%-KI]
N	2 200	2 039	161	
Alter (a)	59,4 ± 7,8	59,1 ± 7,7	64,3 ± 8,1	5,3 [4,0; 6,5]
Glukose (mg/dL)	107,1 ± 23,3	106,7 ± 22,5	112,4 ± 31	5,7 [0,8; 10,7]
HbA1c (%)	5,3 (5; 5,7)	5,3 (5; 5,7)	5,5 (5,1; 6)	0,2 [0,1; 0,3]
Diabetes	204 (9,3 %)	177 (8,7 %)	27 (16,8 %)	8,1 [2,2; 14,0]
Antihypertensiva	715 (32,5 %)	631 (30,9 %)	84 (52,2 %)	21,2 [13,3; 29,2]
systolischer RR (mmHg)	128,1 ± 21	127,4 ± 20,5	137,4 ± 25,4	10,0 [6,0; 14,1]
diastolischer RR (mmHg)	78,9 ± 10,5	78,8 ± 10,4	80,1 ± 12,1	1,3 [-7; 3,2]
normaler Blutdruck*	778 (35,4 %)	736 (36,1 %)	42 (26,1 %)	
Prähypertonie*	498 (22,6 %)	459 (22,5 %)	39 (24,2 %)	
Stadium-1-Hypertonie*	743 (33,8 %)	696 (34,1 %)	47 (29,2 %)	
Stadium-2-Hypertonie*	181 (8,2 %)	148 (7,3 %)	33 (20,5 %)	13,2 [6,9; 19,6]
Nichtraucher	1 231 (56 %)	1 135 (55,7 %)	96 (59,6 %)	
Exraucher	498 (22,6 %)	465 (22,8 %)	33 (20,5 %)	
Raucher	471 (21,4 %)	439 (21,5 %)	32 (19,9 %)	-1,7 [-8,1; 4,8]
Body-Mass-Index (BMI) (kg/m ²)	27,6 ± 5,1	27,5 ± 5	28,7 ± 5,5	1,3 [0,4; 2,1]
BMI ≥ 30 kg/m ² (Adipositas)	611 (27,9 %)	554 (27,3 %)	57 (35,4 %)	8,1 [0,5; 15,7]
Cholesterinsenker	207 (10 %)	182 (9,5 %)	25 (16,3 %)	6,8 [0,8; 12,8]
Gesamtcholesterin (TC) (mg/dL)	234,1 ± 39,4	233,6 ± 38,9	241,2 ± 44,5	7,6 [0,5; 14,7]
HDL-C (mg/dL)	65,3 ± 16,7	65,5 ± 16,7	62,2 ± 16,6	-3,3 [-6,0; -0,7]
Non-HDL-C (mg/dL)	168,8 ± 40,5	168 ± 40	179 ± 44,7	10,9 [3,8; 18,1]
LDL-C (mg/dL)	146,5 ± 36,8	145,9 ± 36,4	153,6 ± 40,7	7,8 [1,2; 14,3]
Triglyceride [mg/dL]	114 (84; 159)	112 (84; 157)	128 (93; 188)	17,0 [8,0; 26,0]
Zehn-Jahres-ASCVD-Risiko [%]	4,7 (2,1; 9,3)	4,4 (2; 8,9)	10,1 (4,7; 19,2)	4,9 [3,7; 6,2]
0 bis < 5 %	1 162 (52,8 %)	1 120 (54,9 %)	42 (26,1 %)	
5 % bis < 7,5 %	317 (14,4 %)	298 (14,6 %)	19 (11,8 %)	
7,5 % bis < 20 %	576 (26,2 %)	514 (25,2 %)	62 (38,5 %)	
≥ 20 %	145 (6,6 %)	107 (5,2 %)	38 (23,6 %)	18,4 [11,7; 25,0]
CAC [Agatston Score]	1,5 (0; 37,8)	1,3 (0; 29,4)	40,7 (2,3; 206)	22,9 [13,9; 32,7]
= 0	996 (45,3 %)	962 (47,2 %)	34 (21,1 %)	
> 0 bis < 100	873 (39,7 %)	802 (39,3 %)	71 (44,1 %)	
100 bis < 400	236 (10,7 %)	204 (10 %)	32 (19,9 %)	
≥ 400	95 (4,3 %)	71 (3,5 %)	24 (14,9 %)	11,4 [5,9; 17,0]

* Blutdruckstadien nach JNC7 (Joint National Committee 7)

Angegeben sind die Mittelwerte mit den Standardabweichungen (bzw. Mediane mit 25. und 75. Perzentil) oder die prozentualen Anteile an der einzelnen Gesamtgruppe mit und ohne kardiovaskuläres Ereignis (CVE) sowie die Differenzen zwischen denjenigen mit und ohne Ereignis, in Klammern die 95%-Konfidenzintervalle.

ASCVD, „atherosclerotic cardiovascular disease“; CAC, „coronary artery calcification“; CVE, kardiovaskuläres Ereignis; HbA_{1c}, Hämoglobin A 1c; HDL-C, „high density“-Lipoprotein; LDL-C, „low density“-Lipoprotein; RR, Blutdruck nach Riva Rocci; TC, Gesamtcholesterin; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall

eTABELLE 4

Hazard Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall für ein kardiovaskuläres Ereignis (CVE) in 20 Jahren unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse (COE), in Kategorien von Zehn-Jahres-ASCVD-Risiko und CAC-Score, alle 4 154 Probanden

ASCVD-Risiko:	< 5 %		5 % bis < 7,5 %		7,5 % bis < 20 %		≥ 20 %	
	HR [95%-KI]	CVE (n)	HR [95 %-KI]	CVE (n)	HR (95%-KI)	CVE (n)	HR [95%-KI]	CVE (n)
CAC = 0	1,00 (Ref.)	19/808	1,67 [0,70; 3,97]	7/192	4,34 [2,42; 7,77]	28/292	6,59 [2,88; 15,05]	8/57
CAC > 0 bis < 100	2,50 [1,40; 4,43]	30/535	2,67 [1,36; 5,25]	15/260	4,70 [2,82; 7,82]	66/652	9,11 [5,36; 15,50]	48/253
CAC = 100 bis < 400	2,72 [0,93; 8,01]	4/66	5,40 [2,37; 12,34]	8/68	7,45 [4,42; 12,56]	54/342	12,26 [7,26; 20,70]	53/217
CAC ≥ 400	14,95 [5,08; 43,94]	4/17	8,05 [2,74; 23,65]	4/24	12,52 [7,31; 21,44]	44/178	18,66 [11,20; 31,09]	66/193

ASCVD-Risiko: Zehn-Jahres Risiko nach „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“-Score; HR, Hazard Ratio; n, Anzahl Probandinnen und Probanden; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall

eTABELLE 5

Hazard Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall* für ein kardiovaskuläres Ereignis (CVE) in 20 Jahren unter Berücksichtigung konkurrierender Ereignisse (COE), in Kategorien von Zehn-Jahres-ASCVD-Risiko und CAC-Score, alle 1 954 Männer

ASCVD-Risiko:	< 5 %		5 % bis < 7,5 %		7,5 % bis < 20 %		≥ 20 %	
	HR [95%-KI]	CVE (n)	HR [95 %-KI]	CVE (n)	HR (95%-KI)	CVE (n)	HR [95%-KI]	CVE (n)
CAC = 0	1,00 (Ref.)	8/110	0,33 [0,06; 1,89]	1/62	1,30 [0,55; 3,10]	13/138	2,06 [0,73; 5,79]	6/43
CAC > 0 bis < 100	0,66 [0,24; 1,87]	6/128	1,34 [0,54; 3,28]	11/118	1,28 [0,60; 2,72]	37/392	2,48 [1,16; 5,31]	34/189
CAC = 100 bis < 400	0,85 [0,15; 4,93]	1/22	0,57 [0,10; 3,10]	1/34	2,76 [1,31; 5,80]	45/227	3,38 [1,60; 7,14]	40/174
CAC ≥ 400	1,64 [0,09; 29,58]	0/4	2,69 [0,65; 11,24]	2/33	4,02 [1,88; 8, 57]	35/131	5,37 [2,59; 11,14]	57/169

* mit Firth-Korrektur für kleine Besetzungszahl

ASCVD-Risiko: Zehn-Jahres Risiko nach „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“-Score; HR, Hazard Ratio; n, Anzahl Probandinnen und Probanden; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall

eTABELLE 7

Maße der Diskriminierung durch den ASCVD-Score mit 95%-Konfidenzintervallen [95%-KI] und Verbesserung durch Hinzunahme von CAC

Zeitpunkt	Diskriminierungs- potenzial [95%-KI] ASCVD	Diskriminierungs- potenzial [95%-KI] ASCVD plus CAC	Verbesserung des Diskriminierungs- potenzials [95%-KI]	Verbesserung der Klassifizierung (NRI) [95%-KI]	Verbesserung der Trennschärfe (IDI) [95%-KI]
5 Jahre	0,713 [0,671; 0,753]	0,746 [0,703; 0,790]	0,033 [0,015; 0,058]		
10 Jahre	0,723 [0,694; 0,750]	0,748 [0,718; 0,776]	0,025 [0,012; 0,041]		
20 Jahre	0,706 [0,682; 0,727]	0,724 [0,701; 0,748]	0,019 [0,010; 0,030]	12,2 [5,3; 18,1]	0,027 [0,016; 0,042]

Diskriminierungspotenzial nach Harrell's C-Index; NRI, „net reclassification improvement“; IDI, „integrated discrimination improvement“
ASCVD-Score, „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“

eTABELLE 8a

Reklassifikationstafel für die vor 20 Jahren in die Studie eingeschlossenen Männer mit kardiovaskulärem Ereignis

20-Jahres-Risiko*1	im Modell mit ASCVD-Score und CAC				gesamt ASCVD-Score
im Modell mit ASCVD-Score	niedrig < 9,8 %	grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	intermediär 14,4 % bis < 36 %	hoch ≥ 36 %	
niedrig < 9,8 %	37 (12,46 %)	9 (3,03 %)	1 (0,34 %)	0 (0 %)	47 (15,82 %)
grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	12 (4,04 %)	23 (7,74 %)	14 (4,71 %)	0 (0 %)	49 (16,50 %)
intermediär 14,4 % bis < 36 %	3 (1,01 %)	8 (2,69 %)	124 (41,75 %)	18 (6,06 %)	153 (51,52 %)
hoch ≥ 36 %	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,67 %)	46 (15,49 %)	48 (16,16 %)
gesamt ASCVD-Score und CAC	52 (17,51 %)	40 (13,47 %)	141 (47,47 %)	64 (21,55 %)	297 (100 %)

eTABELLE 8b

Reklassifikationstafel für die vor 20 Jahren in die Studie eingeschlossenen Männer ohne kardiovaskuläres Ereignis*2

20-Jahres-Risiko*1	im Modell mit ASCVD-Score und CAC				gesamt ASCVD-Score
im Modell mit ASCVD-Score	niedrig < 9,8 %	grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	intermediär 14,4 % bis < 36 %	hoch ≥ 36 %	
niedrig < 9,8 %	506 (38,48 %)	23 (1,75 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	529 (40,23 %)
grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	121 (9,20 %)	11 (0,84 %)	39 (2,97 %)	0 (0 %)	271 (20,61 %)
intermediär 14,4 % bis < 36 %	21 (1,60 %)	81 (6,16 %)	341 (25,93 %)	25 (1,90 %)	468 (35,59 %)
hoch ≥ 36 %	0 (0 %)	0 (0 %)	8 (0,61 %)	39 (2,97 %)	47 (3,57 %)
gesamt ASCVD-Score und CAC	648 (49,28 %)	215 (16,35 %)	388 (29,51 %)	64 (4,87 %)	1315 (100 %)

*1 Risikogrenzen hochgerechnet von Zehn-Jahres-Risiko: niedrig (< 9,8 %), grenzwertig (9,8 % bis < 14,4 %), intermediär (14,4 % bis < 36 %), hoch (≥ 36 %)

*2 konkurrierende Ereignisse ausgenommen

Die Netto-Verbesserung der Klassifizierung (NRI) von 16,7 % ist aus Tabellen 6a und 6b zu berechnen als Summe der Verbesserungen (prozentuale Anteile in allen blauen Feldern: 31,71 %) abzüglich der Summe der Verschlechterungen (prozentuale Anteile in allen roten Feldern: 15,03 %).

Insgesamt NRI = 16,7 % (95%-Konfidenzintervall: [7,1 %; 24,1 %]), Integrated Discrimination Improvement (IDI) = 0,030 [0,014; 0,050]

ASCVD-Score, „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“

eTABELLE 9a

Reklassifikationstafel für die vor 20 Jahren in die Studie eingeschlossenen Frauen mit kardiovaskulärem Ereignis

20-Jahres-Risiko* ¹	im Modell mit ASCVD-Score und CAC				gesamt ASCVD-Score
im Modell mit ASCVD-Score	niedrig < 9,8 %	grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	intermediär 14,4 % bis < 36 %	hoch ≥ 36 %	
niedrig < 9,8 %	49 (30,43 %)	9 (5,59 %)	1 (0,62 %)	0 (0 %)	59 (36,65 %)
grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	6 (3,73 %)	11 (6,83 %)	11 (6,83 %)	0 (0 %)	28 (17,39 %)
intermediär 14,4 % bis < 36 %	0 (0 %)	10 (6,21 %)	39 (24,22 %)	8 (4,97 %)	57 (35,40 %)
hoch ≥ 36 %	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	17 (10,56 %)	17 (10,56 %)
gesamt ASCVD-Score und CAC	55 (34,16 %)	30 (18,63 %)	51 (31,68 %)	25 (15,53 %)	161 (100 %)

eTABELLE 9b

Reklassifikationstafel für die vor 20 Jahren in die Studie eingeschlossenen Frauen ohne kardiovaskuläres Ereignis*²

20-Jahres-Risiko* ¹	im Modell mit ASCVD-Score und CAC				gesamt ASCVD-Score
im Modell mit ASCVD-Score	niedrig < 9,8 %	grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	intermediär 14,4 % bis < 36 %	hoch ≥ 36 %	
niedrig < 9,8 %	1259 (72,48 %)	28 (1,61 %)	1 (0,05 %)	0 (0 %)	1288 (74,15 %)
grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	89 (5,12 %)	76 (4,38 %)	58 (3,34 %)	0 (0 %)	223 (12,84 %)
intermediär 14,4 % bis < 36 %	0 (0 %)	38 (2,19 %)	152 (8,75 %)	17 (0,98 %)	207 (11,92 %)
hoch ≥ 36 %	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (0,23 %)	15 (8,64 %)	19 (1,09 %)
gesamt ASCVD-Score und CAC	1348 (77,61 %)	142 (8,18 %)	215 (12,38 %)	32 (1,84 %)	1737 (100 %)

*¹ Risikogrenzen hochgerechnet von Zehn-Jahres-Risiko: niedrig (< 9,8 %), grenzwertig (9,8 % bis < 14,4 %), intermediär (14,4 % bis < 36 %), hoch (≥ 36 %)

*² konkurrierende Ereignisse ausgenommen

Die Netto-Verbesserung der Klassifizierung (NRI) von 9,6 % ist aus Tabellen 7a und 7b zu berechnen als Summe der Verbesserungen (prozentuale Anteile in allen blauen Feldern: (25,55 %) abzüglich der Summe der Verschlechterungen (prozentuale Anteile in allen roten Feldern: (15,92 %).

Insgesamt NRI = 9,6 % (95%-Konfidenzintervall: [-0,3 %; 21,3 %]), Integrated Discrimination Improvement (IDI) = 0,026 [0,008; 0,050]

ASCVD-Score, "atherosclerotic cardiovascular disease"-Score; CAC, „coronary artery calcification“

eTABELLE 10a

Klassifikationstafel für vor 20 Jahren in die Studie eingeschlossenen Personen mit einem kardiovaskulären Ereignis in den zwei ASCVD-Risikogruppen „grenzwertig“ und „intermediär“

20-Jahres-Verlauf* ¹	im Modell mit ASCVD-Score und CAC				gesamt ASCVD-Score
	niedrig < 9,8 %	grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	intermediär 14,4 % bis < 36 %	hoch ≥ 36 %	
im Modell mit ASCVD-Score					
grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	18 (6,27 %)	34 (11,85 %)	25 (8,71 %)	0 (0 %)	77 (26,83 %)
intermediär 14,4 % bis < 36 %	3 (1,05 %)	18 (6,27 %)	163 (56,79 %)	26 (9,06 %)	210 (73,17 %)
gesamt ASCVD-Score und CAC	21 (7,32 %)	52 (18,12 %)	188 (65,51 %)	26 (9,06 %)	287 (100 %)

eTABELLE 10b

Klassifikationstafel für vor 20 Jahren in die Studie eingeschlossenen Personen ohne ein kardiovaskuläres Ereignis in den zwei ASCVD-Risikogruppen „grenzwertig“ und „intermediär“

20-Jahres-Verlauf* ¹	im Modell mit ASCVD-Score und CAC				gesamt ASCVD-Score
	niedrig < 9,8 %	grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	intermediär 14,4 % bis < 36 %	hoch ≥ 36 %	
im Modell mit ASCVD-Score					
grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	210 (18,68 %)	187 (16,64 %)	97 (8,63 %)	0 (0 %)	449 (39,95 %)
intermediär 14,4 % bis < 36 %	21 (1,87 %)	119 (10,59 %)	493 (43,86 %)	42 (3,74 %)	675 (60,05 %)
gesamt ASCVD-Score und CAC	231 (20,55 %)	306 (27,22 %)	590 (52,49 %)	42 (3,74 %)	1124 (100 %)

*¹ Risikogrenzen hochgerechnet von Zehn-Jahres-Risiko: niedrig (< 9,8 %), grenzwertig (9,8 % bis < 14,4 %), intermediär (14,4 % bis < 36 %), hoch (≥ 36 %)

*² konkurrierende Ereignisse ausgenommen

Die Netto-Verbesserung der Klassifizierung (NRI) von 18,6 % durch die Hinzunahme zum CAC, ausgehend von grenzwertigem oder intermediärem Risiko per ASCVD-Score, ist aus Tabellen 8a und 8b zu berechnen als Summe der Verbesserungen (prozentuale Anteile in allen blauen Feldern: 29,61 %) abzüglich der Summe der Verschlechterungen (prozentuale Anteile in allen roten Feldern: 11,06 %).

ASCVD-Score, „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“

eTABELLE 11a

Klassifikationstafel für vor 20 Jahren in die Studie eingeschlossenen Personen mit einem kardiovaskulären Ereignis in der ASCVD-Risikogruppe „intermediär“

20-Jahres-Verlauf*1	im Modell mit ASCVD-Score und CAC				gesamt ASCVD-Score
	niedrig < 9,8 %	grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	intermediär 14,4 % bis < 36 %	hoch ≥ 36 %	
intermediär 14,4 % bis < 36 %	3 (1,43 %)	18 (8,57 %)	163 (77,62 %)	26 (12,38 %)	210 (100 %)

eTABELLE 11b

Klassifikationstafel für vor 20 Jahren in die Studie eingeschlossenen Personen² ohne ein kardiovaskuläres Ereignis in der ASCVD-Risikogruppe „intermediär“

20-Jahres-Verlauf	im Modell mit ASCVD-Score und CAC				gesamt ASCVD-Score
	niedrig < 9,8 %	grenzwertig 9,8 % bis < 14,4 %	intermediär 14,4 % bis < 36 %	hoch ≥ 36 %	
intermediär 14,4 % bis < 36 %	21 (3,11 %)	119 (17,63 %)	493 (73,04 %)	42 (6,22 %)	675 (100 %)

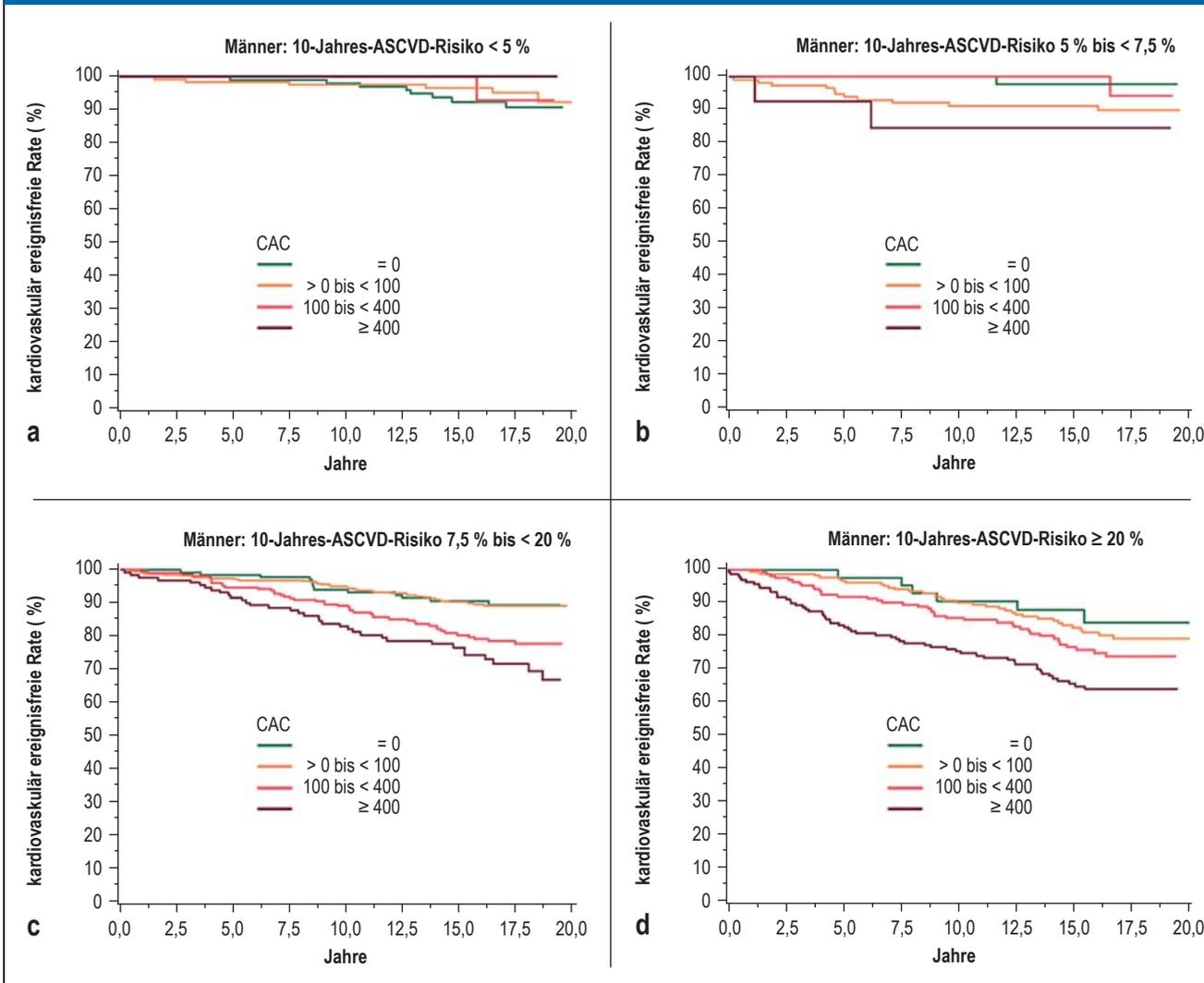
*1 Risikogrenzen hochgerechnet von Zehn-Jahres-Risiko: niedrig (< 9,8 %), grenzwertig (9,8 % bis < 14,4 %), intermediär (14,4 % bis < 36 %), hoch(≥ 36 %)

*2 konkurrierende Ereignisse ausgenommen

Die Netto-Verbesserung der Klassifizierung (NRI) von 16,9 % durch die Hinzunahme zum CAC, ausgehend von intermediärem Risiko per ASCVD-Score, ist aus Tabellen 9a und 9b zu berechnen als Summe der Verbesserungen (prozentuale Anteile in allen blauen Feldern: 33,12 %) abzüglich der Summe der Verschlechterungen (prozentuale Anteile in allen roten Feldern: 16,22 %).

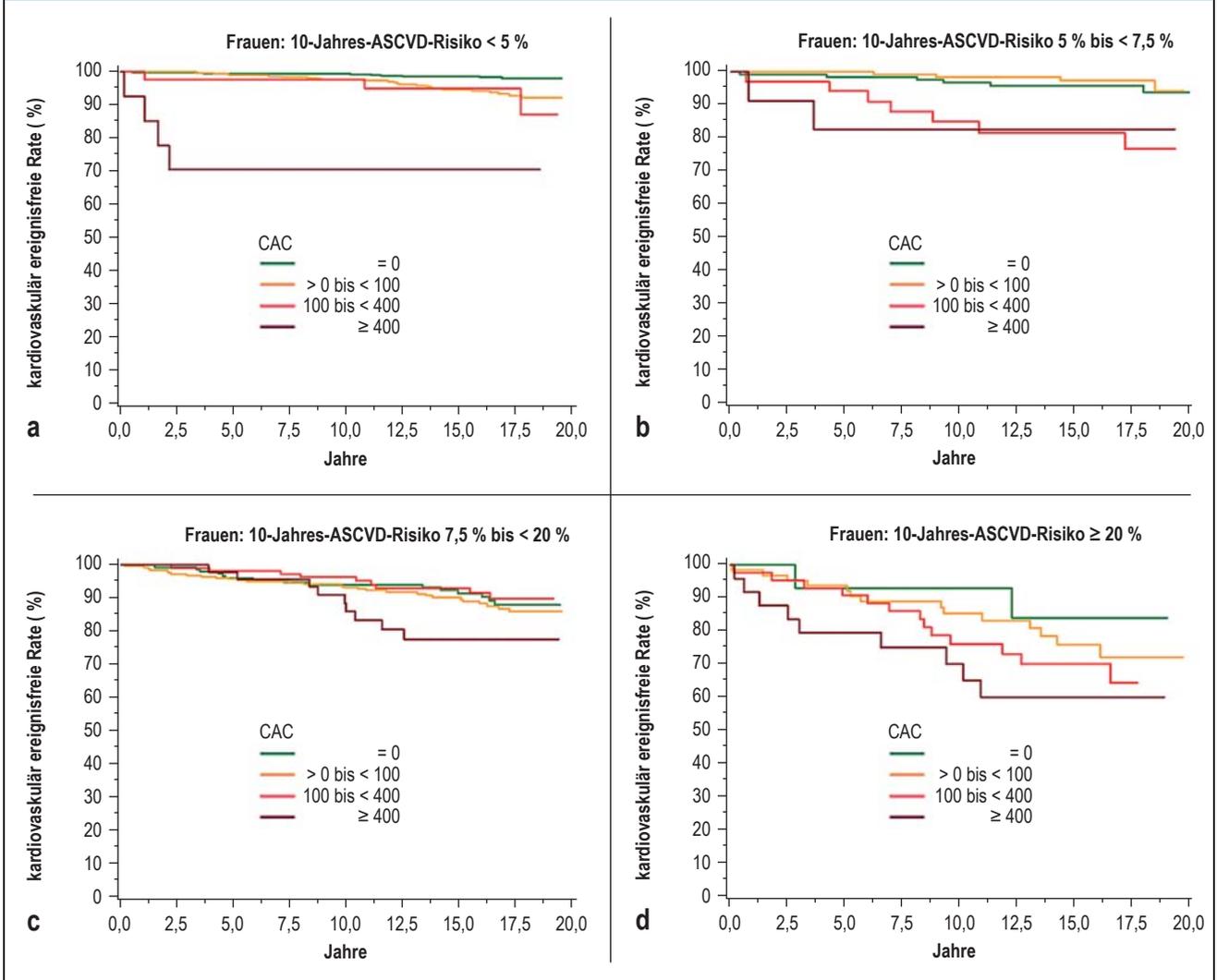
ASCVD-Score, „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“

eGRAFIK 1



Bei Männern sinkt mit zunehmender Verkalkung der Koronararterien (CAC) die Überlebensrate ohne kardiovaskuläres Ereignis in jeder Kategorie der berechneten Höhe des ASCVD-Risikos. Insbesondere ein Verkalkungsgrad ≥ 400 reduzierte das ereignisfreie Überleben, sichtbar bereits bei niedrigem ASCVD-Score. Das ASCVD-Risiko ist in die Kategorien < 5 %, 5 % bis < 7,5 %, 7,5 % bis < 20 % und ≥ 20 % für das nach Kalibrierung berechnete 10-Jahres-Risiko eingeteilt, der Verkalkungsgrad (CAC) der Koronararterien in CAC = 0, CAC > 0 bis < 100, CAC 100 bis < 400, CAC ≥ 400 .
 ASCVD-Score, „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“

eGRAFIK 2

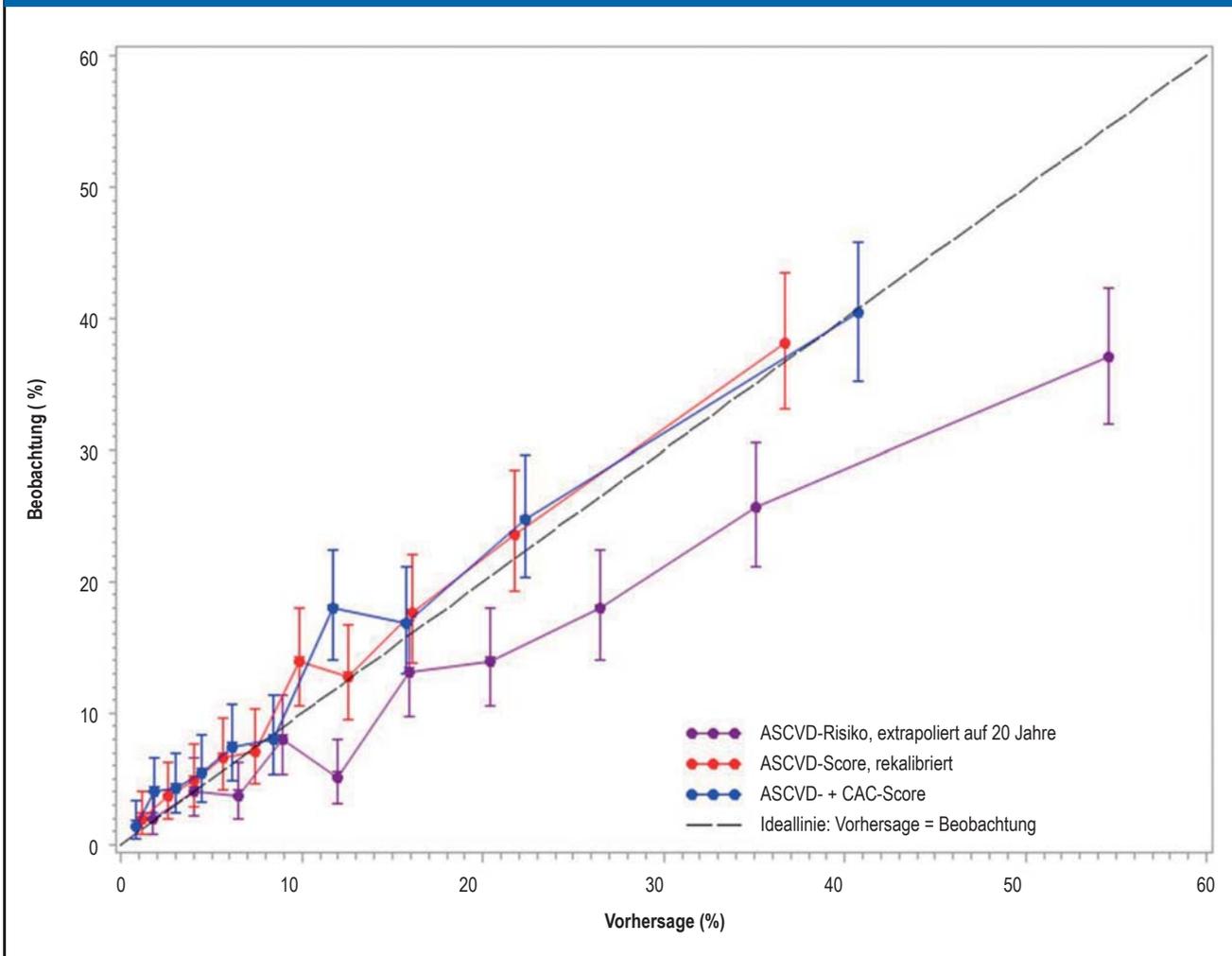


Bei Frauen sinkt mit zunehmender Verkalkung der Koronararterien (CAC) die Überlebensrate ohne kardiovaskuläres Ereignis in jeder Kategorie der berechneten Höhe des ASCVD-Risikos. Insbesondere ein Verkalkungsgrad ≥ 400 reduzierte das ereignisfreie Überleben bereits bei niedrigstem ASCVD-Score (< 5 % 10-Jahres Risiko). In der höchsten ASCVD-Kategorie mit einer CAC-Kategorie ≥ 400 fiel die Gesamt-Überlebensrate einschließlich der konkurrierenden Ereignisse sogar auf 50 % nach 20 Jahren ab (vgl. eTabelle 6). Bei Frauen deutlich stärkere Aufspaltung der Überlebenskurven als bei Männern (Grafik 2).

Das ASCVD-Risiko ist in die Kategorien < 5 %, 5 % bis < 7,5 %, 7,5 % bis < 20 % und ≥ 20 % für das nach Kalibrierung berechnete 10-Jahres Risiko eingeteilt, der Verkalkungsgrad (CAC) der Koronararterien in CAC = 0, CAC > 0 bis < 100, CAC 100 bis < 400, CAC ≥ 400).

ASCVD-Score, „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“

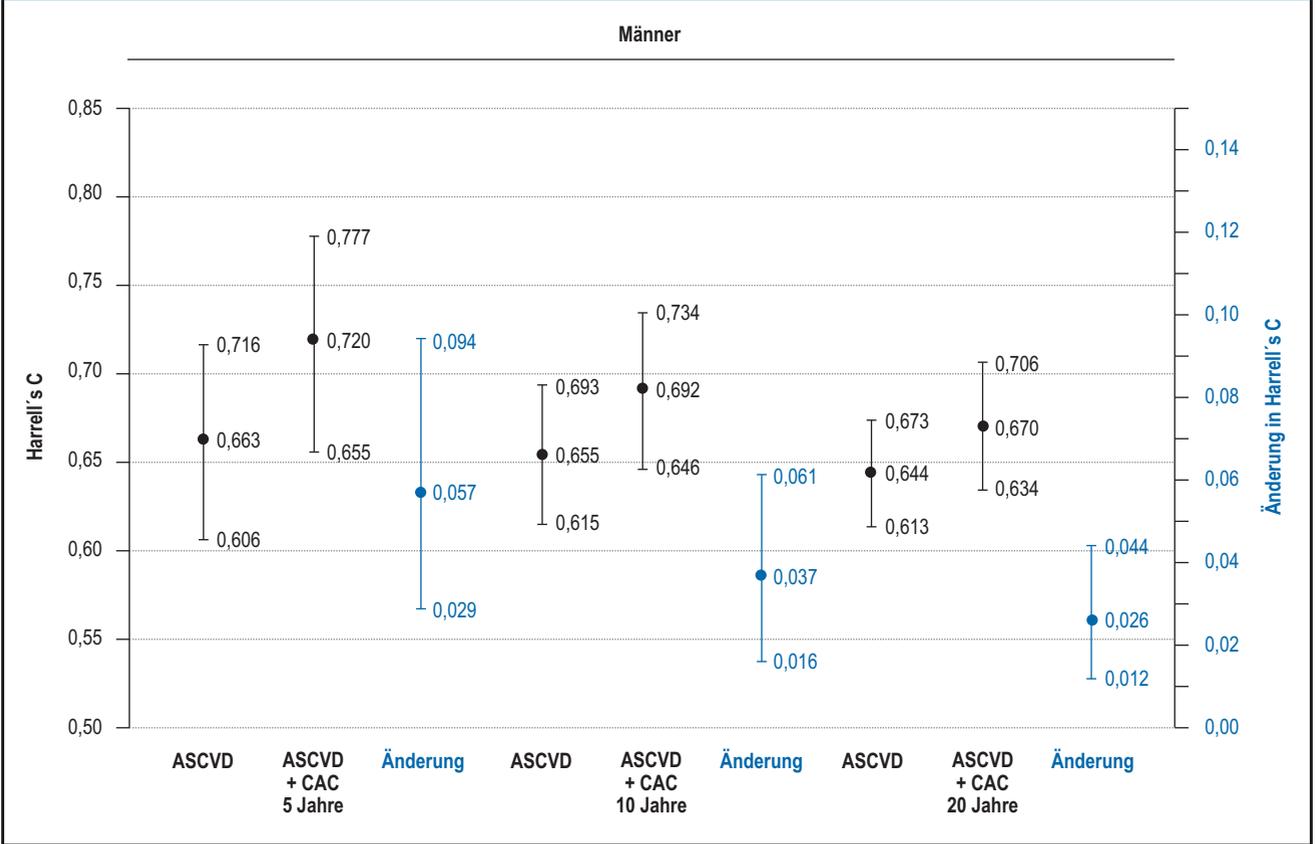
eGRAFIK 3



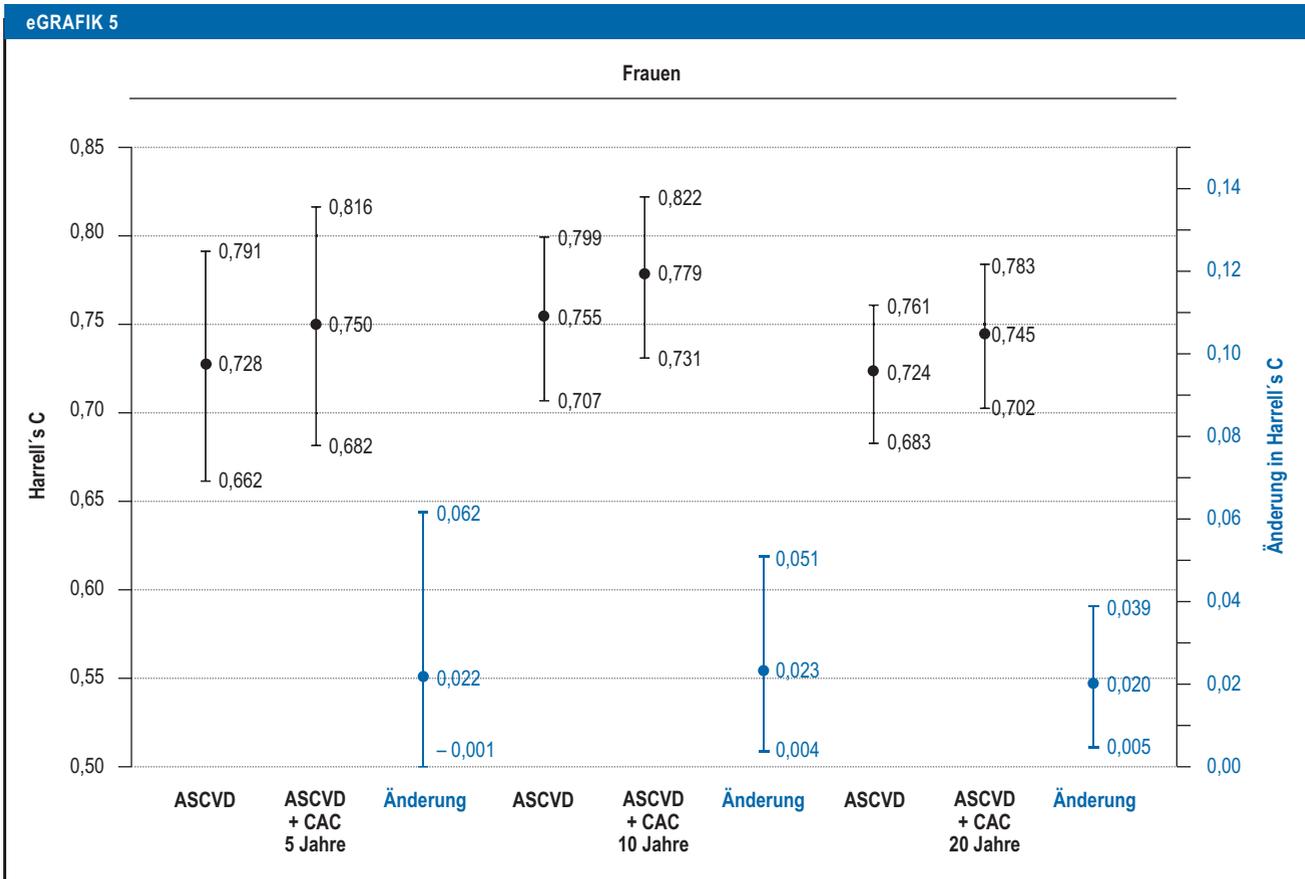
Kalibrierungsplot

ASCVD-Score, „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“

eGRAFIK 4



Harrell's C, Männer: Änderung in Harrell's C Statistik bei Hinzunahme von CAC zum ASCVD-Score: HNR-Daten nach 5, 10 und 20 Jahren
 ASCVD-Score, „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“; HNR, Heinz Nixdorf Recall



Harrell's C, Frauen: Änderung in Harrell's C Statistik bei Hinzunahme von CAC zum ASCVD-Score: HNR-Daten nach 5, 10 und 20 Jahren
 ASCVD-Score, „atherosclerotic cardiovascular disease“-Score; CAC, „coronary artery calcification“; HNR, Heinz Nixdorf Recall