

LEBENUNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin
Universitäres Herz- und Gefäßzentrum UKE Hamburg
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Klinikdirektor: Prof. Dr. E. S. Debus

Versorgungsforschung zum Langzeitverlauf von Patient:innen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit nach invasiver Behandlung anhand von Routinedaten in Deutschland

Kumulative Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades PhD
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Thea Kreuzburg
aus Neubrandenburg

Hamburg 2021

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

am:

28.04.2022

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende	PD Dr. Christian-Alexander Behrendt
Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter	Prof. Dr. Levente Kriston
Prüfungsausschuss, dritter Gutachter	Prof. Dr. Heiko Becher
Prüfungsausschuss, vierte Gutachterin	PD Dr. Christina Magnussen

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Synopse	1
1.1 Hintergrund	5
1.1.1 Klassifikation	5
1.1.2 Epidemiologie	6
1.1.3 Evidenz und Leitlinien	8
1.1.4 Medikation	8
1.1.5 Revaskularisierung	10
1.1.6 Lebensstil	12
1.2 Methoden	15
1.2.1 BARMER Routinedaten	15
1.2.2 Ethik und Datenschutz	16
1.2.3 Datenstruktur	17
1.2.4 Kodierung	18
1.2.5 Komorbiditäten	21
1.2.6 Internationale Scores	23
1.2.7 Statistische Datenanalyse	26
1.2.8 Guidelines	28
1.3 Ergebnisse	29
1.3.1 Zeittrends	29
1.3.2 Risikoscore	38
1.4 Diskussion	48
1.4.1 Zeittrends	49
1.4.2 Risikoscore	55
1.4.3 Stärken	60
1.4.4 Limitationen	63
1.4.5 Ausblick	65
2. Publikationen	69

2.1 Editor's Choice – Comorbidity Patterns Among Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease in Germany: A Trend Analysis of Health Insurance Claims Data	69
2.2 Editor's Choice – The GermanVasc Score: A Pragmatic Risk Score Predicts Five Year Amputation Free Survival in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease	79
3. Zusammenfassung	90
4. Summary	91
5. Danksagung	92
6. Lebenslauf	93
7. Eidesstattliche Erklärung	94
8. Referenzen	95

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Fontaine Stadium I bis IV, ICD Codes und Beschriftung	20
Tabelle 2 30 Elixhauser Komorbiditäten (72); Erworbenes Immunschwächesyndrom, engl. acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); Humanes Immundefizienz-Virus (engl. human immunodeficiency virus, HIV)	22
Tabelle 3 Internationale Scores; chronische extremitätengefährdende Ischämie (engl. chronic limb-threatening ischaemia, CLTI); Amputationsfreies Überleben (engl. amputation-free survival, AFS); Comprehensive Risk Assessment for Bypass (CRAB); Großbritannien (engl. United Kingdom, UK); Amerika (engl. United States of America, USA); Vascular Quality Initiative (VQI); Intermittent claudication (IC); Peripheral arterial occlusive disease (PAOD); hoch-sensitives C-reaktives Protein (engl. high sensitivity C reactive protein, hs-CRP); Glomeruläre Filtrationsrate (GFR); Secondary Manifestations of ARterial disease (SMART)	24
Tabelle 4 Studienpopulation der PAVK-Kohorte des BARMER Wissenschafts-Data-Warehouses; chronische extremitätengefährdende Ischämie (engl. chronic limb-threatening ischaemia, CLTI); Interquartilsabstand (engl. interquartile range, IQR)	31
Tabelle 5 Elixhauser Kodierungsgruppen mit den höchsten Raten in 2016 als Alters- und Geschlechts-standardisierte relative Häufigkeiten (Angabe in %) inklusive des Trends von 2008 zu 2016 und p-Wert des Jonckheere-Terpstra Trend-Tests.	36
Tabelle 6 Patient:innencharakteristika von Trainings- und Validierungsdatensatz der Patient:innen mit Claudicatio intermittens (engl. intermittent claudication, IC) und chronischer extremitätengefährdende Ischämie (engl. chronic limb-threatening ischaemia, CLTI); Interquartilsabstand (engl. interquartile range, IQR)	41
Tabelle 7 Prognosemodell mit Cox-Regression zum 5-Jahre amputationsfreien Überleben für Claudicatio intermittens: LASSO-Methode mit Hazard Ratio (HR) und 95% Konfidenzintervall (engl. confidence intervals, CI); die Top 10 Variablen und Risikoscore sortiert nach der höchsten Breiman-Importance (*multipliziert mit 10.000)	44
Tabelle 8 Prognosemodell mit Cox-Regression zum 5-Jahre amputationsfreien Überleben für chronische extremitätengefährdende Ischämie: LASSO-Methode mit Hazard Ratio (HR) und 95% Konfidenzintervall (engl. confidence intervals, CI); die Top 10 Variablen und Risikoscore sortiert nach der höchsten Breiman-Importance (*multipliziert mit 10.000)	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Jährliche Anzahl an Hospitalisierungen (Behandlungsfälle) für periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK, engl. PAOD) (blau), die Prävalenz (rot) und Inzidenz für neu diagnostizierte PAVK (violett) im Zeitraum 2008 bis 2016. 34

Abbildung 2 Jährliche Anzahl (x-Achse Jahr der Entlassung, engl. year of discharge) an endovaskulären Prozeduren (y-Achse engl. peripheral vascular interventions, blau) und Majoramputationen (engl. major amputations, rot). 37

Abbildung 3 Kaplan Meier Kurven und Risikotabelle des GermanVasc Risikoscores für das 5-Jahre amputationsfreie Überleben stratifiziert nach Claudicatio intermittens (engl. intermittent claudication, IC) und chronische extremitätengefährdende Ischämie (engl. chronic limb-threatening ischaemia, CLTI) der fünf Risikogruppen: Niedriges Risiko (engl. low risk), moderates Risiko (moderate risk), und hohes Risiko (high risk) inklusive p-Wert des Log-Rank-Test. 46

Abbildung 4 Der GermanVasc Risikoscore jeweils für Patient:innen mit Intermittens Claudicatio (Fontaine II) und chronische extremitätengefährdende Ischämie (Fontaine III-IV); Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (engl. chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Deutsch	Englisch
ABI	Knöchel-Arm-Index	Ankle-brachial-index
ACC	-	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym	Angiotensin-converting enzyme
AFS	Amputationsfreies Überleben	Amputation-free survival
AHA	-	American Heart Association
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom	Acquired immunodeficiency syndrome
ARB	Angiotensin II Rezeptorblocker	Angiotensin II receptor blocker
ATC	Anatomisch-Therapeutisch- Chemische Klassifikation	Anatomical therapeutical chemical classification
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte	-
BMT	-	Best medical treatment
CI	Konfidenzintervall	Confidence interval
CLTI	Chronische extremitätengefährdende Ischämie	Chronic limb-threatening ischaemia
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit	Chronic obstructive pulmonary disease
CRAB	-	Comprehensive Risk Assessment for Bypass
CRP	C-reaktives Protein	C reactive protein
CT	Computertomografie	Computed tomography
DESTATIS	Statistisches Bundesamt	-

DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information	-
DGEpi	Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie	-
DGSMP	Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention	-
DRGs	diagnosebezogene Fallgruppen	Diagnosis Related Groups
DSGVO	Datenschutzgrundverordnung	-
ESVS	-	European Society for Vascular Surgery
EU	Europäische Union	European Union
getABI	-	German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	Glomerular filtration rate
HCHS	-	Hamburg City Health Study
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus	Human immunodeficiency virus
HR	Hazard Ratio	Hazard Ratio
hs-CRP	hochsensitives C-reaktives Protein	High sensitivity C reactive protein
IC	Claudicatio intermittens	Intermittent claudication
ICD	Internationale Klassifikation von Krankheiten	International classification of diseases
ID	Identifikator	Identifier
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH	-
IQR	Interquartilsabstand	Interquartil range
LASSO	Kleinster absoluter Schrumpfung- und Auswahloperator	Least absolute shrinkage and selection operator

MDK	Medizinischer Dienst der Krankenkassen	-
MRT	Magnetresonanztomografie	Magnet resonance imaging
MPG	Medizinproduktegesetz	-
MSE	Mittlere Quadrate Fehler	Mean squared error
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel	Operation and procedure codes
OPT	Optimale Arzneimitteltherapie	Optimal pharmacological treatment
PARTNERS	-	PAD Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival
PAVK/PAOD	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	Peripheral arterial occlusive disease
PROM	Patientenberichtete Outcomes	Patient-reported outcomes
PSI	-	Percutaneous infrainguinal stent
PVI	Endovaskuläre Verfahren	Peripheral vascular interventions
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie	Percutaneous transluminal angioplasty
RCT	Randomisierte kontrollierte Studien	Randomized controlled trials
RECORD	-	REporting of studies Conducted using Observational Routinely- collected Data
SGB	Sozialgesetzbuch	-
SMART	-	Secondary Manifestations of ARTerial disease

STROBE	-	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
STROSA	STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen	-
SVS	-	Society for Vascular Surgery
TASC	-	Transatlantic Inter-Society Consensus
TRIPOD	-	Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis
UK	Großbritannien	United Kingdom
USA	Vereinigten Staaten von Amerika	United States of America
VQI	-	Vascular Quality Initiative
W-DWH	Wissenschafts-Data Warehouse	-
WHO	Weltgesundheitsorganisation	World Health Organization
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK	-
Wifi	-	Wound, Ischemia, and foot Infection

1. Synopse

Im Jahr 2020 wurden die Kapazitäten sowie die Belastungsgrenzen des deutschen Gesundheitssystems gesellschaftlich stark thematisiert. Auch die Wissenschaft, insbesondere die Epidemiologie zur Entstehung und Verbreitung von Krankheiten sowie Todesstatistiken wurden in den Fokus des öffentlichen Interesses gerückt.

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist eine chronische progressive Krankheit der Arterien und zählt zu den Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Weltweit sind schätzungsweise 230 Mio. Menschen betroffen, in der Europäischen Union (EU) 40 Mio. und in Deutschland über 2 Mio. Menschen (1-5). Bei der PAVK ist der Blutfluss in die Erfolgsorgane durch die Verengung (Stenosierung) oder Verschlüsse (Okklusion) der Gefäße reduziert. Die systemische Atherosklerose betrifft grundsätzlich alle Gefäßregionen. Neben den Herzkranz- und intrakraniellen Hirngefäßen sind besonders häufig die peripheren Gefäße der unteren Extremitäten oder extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße betroffen.

Eine symptomatische PAVK äußert sich im Krankheitsverlauf erst spät, etwa durch belastungsabhängige Ischämieschmerzen beim Gehen. Diese müssen mit geeigneten diagnostischen Verfahren abgeklärt werden. Da bisher kein flächendeckendes Bevölkerungsscreening in Deutschland existiert, bleibt die asymptomatische Form der PAVK meist lange unentdeckt und folglich ohne evidenzbasierte Behandlung. Dies ist besonders ungünstig, da grundsätzlich gilt: je früher man die komplementäre Behandlung einleitet, desto größer ist die Aussicht auf Behandlungserfolg.

Die Behandlung von Patient:innen mit PAVK basiert in allen Krankheitsstadien auf den medizinischen Leitlinien. Diese umfassen eine positive Veränderung des Lebensstils, eine medikamentöse Behandlung, ein Gehtraining und falls erforderlich eine operative Revaskularisierung (6). Das Ziel eines invasiven Eingriffs ist es, den Blutstrom und die Versorgung der umliegenden Gewebe mit sauerstoffreichem Blut zu verbessern. Falls

eine Revaskularisierung nicht mehr durchgeführt werden kann, ist in fortgeschrittenen Stadien zuletzt eine Amputation erforderlich. Die Vermeidung von Amputationen gilt in fortgeschrittenen kritischen Stadien daher als vordringliches Therapieziel. Hingegen stehen in früheren Stadien insbesondere die Mobilität und krankheitsspezifische Lebensqualität im Vordergrund.

Risikofaktoren für die Entwicklung und das Voranschreiten einer PAVK sind insbesondere das Rauchen, eine ungünstige Ernährung (u.a. ungünstige Fette, zu viel Zucker), Dyslipidämie (u.a. hoher Cholesterinwert) und Bewegungsmangel (4). Häufige Begleiterkrankungen sind arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Übergewicht oder Diabetes (4). Insbesondere Diabetes tritt bei etwa 25% aller Patient:innen mit symptomatischer PAVK als Nebendiagnose auf, führt allerdings auch selbst durch vaskuläre Komplikationen bei langjährigen Diabetiker:innen zu einer chronischen extremitätengefährdenden Ischämie. Vor diesem Hintergrund wird der Zusammenhang zwischen diesen beiden häufigen Erkrankungen derzeit kontrovers diskutiert (7).

Diese und weitere chronische Volkskrankheiten belasten das deutsche Gesundheitssystem enorm (8), zum einen durch die Kosten der verschreibungspflichtigen Medikamente und zum anderen durch die hohen Fallzahlen im ambulanten und stationären Sektor sowie in der Pflege. Die Situation wird durch den demografischen Wandel und anhaltenden ungünstigen Lebensstil weiter verschärft und stellt daher sowohl für jedes Individuum als auch für die Gesellschaft ein Problem dar (9). Hinzu kommt, dass durch die krankheitsbedingt eingeschränkte Erwerbstätigkeit und mögliche Berentung schwer Erkrankter die volkswirtschaftliche Produktivität tangiert wird.

Mit dem Alter steigt das Risiko für eine PAVK an. Jeder Fünfte ab 65 Jahren weist eine PAVK-Erkrankung auf (10). In einer Analyse der epidemiologischen Hamburg City Health Study (HCHS) zur Assoziation zwischen Parodontitis und PAVK wiesen etwa 14% der Probanden:innen zwischen 45 und 74 Jahren einen pathologischen Knöchel-

Arm-Index (engl. ankle-brachial-index, ABI) auf, d.h. hatten per Definition eine PAVK (5). Mit der Diagnose PAVK steigt das Risiko für Amputationen und weitere kardiale Ereignisse, wie Herzinfarkt oder Schlaganfall (11). Die zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland sind seit mehreren Jahren auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen (12). Idealerweise kann durch gezielte Präventionsmaßnahmen wie ausgewogene Ernährung, ausreichende Bewegung und Rauchentwöhnung das Fortschreiten von Volkskrankheiten abgemildert oder gar verhindert werden (13).

Um den Verlauf der PAVK besser vorhersagen zu können, sind Kenntnisse über die Begleiterkrankungen, sogenannte Komorbiditäten, notwendig. Der Verlauf der Multimorbidität, d.h. das verschiedene Komorbiditäten gleichzeitig vorhanden sind, ist entscheidend sowohl für die Anwendung von Präventionsmaßnahmen als auch die invasive Behandlung. Ursachen und mögliche Prognosen des Krankheitsverlaufs sollten im vertraulichen Ärzt:innen-Patient:innen-Gespräch angesprochen und mit Studienevidenz untermauert werden, um positive Verhaltensänderungen wie Medikamentenadhärenz der Patient:innen zu erreichen. Der Zeitverlauf für chronische Erkrankungen ist dabei entscheidend für die differenzierte Aufklärung und Interpretation der Erfolgsaussichten der Maßnahmen.

Diese Arbeit ist eine kumulative Dissertationsschrift, die sich mit folgenden Forschungsfragen beschäftigt:

1. Ist die Inzidenz der PAVK in den letzten Jahren gestiegen?
2. Nehmen die Komorbiditäten bei Erstdiagnose PAVK zu?
3. Können Amputation oder Tod für PAVK-Patient:innen innerhalb von fünf Jahren prognostiziert werden?
4. Lassen sich PAVK-Patient:innen durch geeignete Variablen mit einem Score in Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppen unterscheiden?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden faktisch anonymisierte Routinedaten der BARMER Gesundheitskasse herangezogen, um über einen Zeitraum von mehreren Jahren Patient:innen mit einer PAVK-Diagnose und deren Risikoprofil durch Komorbiditäten beurteilen zu können. Zudem wurde für diese Kohorte ein Prognosemodell zum 5-Jahre amputationsfreien Überleben mit Stratifizierung nach der Schwere der PAVK entwickelt.

In dieser Arbeit werden zunächst die medizinischen Leitlinien, die Evidenz, die verwendeten Daten und die Klassifikation der PAVK in Routinedaten erläutert. Danach werden die Ergebnisse der beiden nachfolgenden Publikationen zu den Zeittrends sowie des Prognosemodells beschrieben. Beide Publikationen wurden in jeweils unabhängigen Gutachterverfahren (Peer Review) beurteilt. Abschließend werden die Ergebnisse mit der bestehenden Literatur verglichen, mit Stärken sowie Limitationen diskutiert und ein Ausblick auf weitere Forschungsprojekte gegeben. Die endgültig publizierten Artikel sind dieser Arbeit als Volltext beigefügt.

Editor's Choice – Comorbidity Patterns Among Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease in Germany: A Trend Analysis of Health Insurance Claims Data.

Thea Kreutzburg, Frederik Peters, Henrik Christian Rieß, Sandra Hischke, Ursula Marschall, Levente Kriston, Helmut L'Hoest, Art Sedrakyan, Eike Sebastian Debus, Christian-Alexander Behrendt, Eur J Vasc Endovasc Surg (2020), 59, 59-66, DOI: 10.1016/j.ejvs.2019.08.006 (*Impact factor: 7.069 (2020)*)

Editor's Choice – The GermanVasc Score: A Pragmatic Risk Score Predicts Five-Year Amputation-Free Survival in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease.

Thea Kreutzburg, Frederik Peters, Jenny Kuchenbecker, Ursula Marschall, Regent Lee, Levente Kriston, Eike Sebastian Debus, Christian-Alexander Behrendt, Eur J Vasc Endovasc Surg (2021), 20, 1078-5884, DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.11.013 (*Impact factor: 7.069 (2020)*)

1.1 Hintergrund

1.1.1 Klassifikation

Die PAVK ist eine chronische progressive Erkrankung und basiert auf der inflammatorischen (entzündlichen) Atherosklerose. An den Gefäßwänden der Arterien, die das sauerstoffreiche Blut transportieren, lagert sich über Jahre Plaque (u.a. Kalk und Fett) an. Durch Plaque verändert sich die Gefäßwand und ihre Elastizität nimmt ab. Die Blutversorgung ist somit gestört bzw. es kann umliegendes Gewebe nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt werden (4). Die verfügbaren therapeutischen Ansätze verfolgen daher primär das Ziel, ein Voranschreiten zu verhindern und die Symptome zu lindern. Teilweise können sich die behandelten Gefäße wieder verschließen. Durch das komplexe Herz-Kreislauf-System können auch andere Gefäße, wie Arterien im anderen Bein betroffen sein und zu Beschwerden führen (4).

Die Diagnostik zur Feststellung des Schweregrades erfolgt durch den ABI mittels Doppler-Sonographie. Der ABI ist der Quotient aus der Messung der Druckwerte in den Arterien im Unterschenkel (untere Extremität) und dem Oberarm (obere Extremität). Ab einem $ABI < 0,9$ liegt gemäß der verfügbaren Konsensus-Empfehlungen eine PAVK vor, während Werte $> 1,3$ als Marker für eine diabetische Mediasklerose angesehen werden (14, 15). Zur weiteren Diagnostik werden häufig bildgebende Verfahren herangezogen, um die Lokalisation der betroffenen Regionen zu identifizieren. Eine besondere Rolle kommt der farbkodierten Duplexsonographie und der Magnetresonanztomografie (MRT) oder Computertomografie (CT) zu (4).

Für die Einteilung der Krankheitsstadien nach klinischen Gesichtspunkten wird im deutschsprachigen Raum vor allem die Fontaine-Klassifikation verwendet. Die asymptotische Form der PAVK wird dabei durch das Fontaine-Stadium I beschrieben (16). Die symptomatische Form umfasst vorübergehende oder dauerhafte Schmerzen in der betroffenen Muskulatur bei Belastung (Fontaine-Stadium II, Claudicatio intermittens, engl. intermittent claudication, IC), in Ruhe (Fontaine-Stadium III) sowie ischämische

Wundheilungsstörungen (Fontaine-Stadium IV, Ulcera, Nekrosen, Gangrän) (16). Die Fontane-Stadien III und IV werden als chronische extremitätengefährdende Ischämie (engl. chronic limb-threatening ischaemia, CLTI) zusammengefasst. Nähere Informationen zur Kodierung der Fontaine-Stadien finden Sie in Kapitel 1.2.4 Kodierung.

Eine andere Systematik, die vor allem im englischsprachigen Raum verwendet wird, ist die Klassifikation nach Rutherford (0 asymptomatisch bis 6 Gangrän) (17). In der gegenwärtigen datenbasierten Registerforschung in Nordamerika hat sich eine modifizierte Rutherford-Klassifikation durchgesetzt, die auch akute Minderdurchblutung und Wundheilungsstörungen von Amputationsstümpfen abbilden kann (18). Darüber hinaus gibt es die Transatlantic Inter-Society Consensus (TASC) II Klassifikation (19) oder Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) (20).

Im folgenden Dokument wird die Fontaine-Klassifikation verwendet.

1.1.2 Epidemiologie

In der Medizin und Epidemiologie wird unterschieden in Hospitalisierung und Prävalenz. Mit der Anzahl an Hospitalisierungen sind die Behandlungseingriffe im Krankenhaus gemeint, wohingegen die Prävalenz die Häufigkeit von Personen mit der Erkrankung PAVK bezogen auf die Bevölkerung beschreibt (21). Wird eine Person mehrfach stationär behandelt (hospitalisiert), steigt die Anzahl an Hospitalisierungen, jedoch ist weiterhin genau eine Person an PAVK erkrankt, d.h. die Prävalenz bleibt stabil. Dieser Unterschied ist eine mögliche Ursache für verzerrte Ergebnisse bei der Nutzung ausschließlich fall- oder prozedurbasierter Datensätze ohne longitudinale Verknüpfung auf Patient:innen-Ebene (z.B. Krankenhausdiagnosestatistik der Forschungsdatenzentren der Statistischen Ämter des Bundes und der Länder oder des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus) (22). Zusätzlich gibt es die Inzidenz, d.h. die Anzahl der an PAVK neuerkrankten Personen, d.h. die in einem bestimmten Zeitraum zuvor keine PAVK-Diagnose aufwiesen (21). Alle drei Kennzahlen sind i.d.R.

Schätzwerte einer beobachteten Stichprobe an Personen (Kohorte) und können nur bei hinreichender Repräsentativität für die Gesamtbevölkerung übernommen werden (23).

Zwischen 2005 und 2009 stieg die Anzahl an Hospitalisierungen mit PAVK in Deutschland an (von 2005: 400.928 auf 2009: 483.961 Behandlungen mit PAVK, +20,7%) (24). Die Gesamtprävalenz liegt weltweit bei 3-10%, ab 70 Jahren bei 15-20% (25, 26). In der Hamburg City Health Study wiesen 14% eine PAVK-Diagnose auf (5). In den aktuellen Leitlinien der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften wird die Prävalenz im Alter zwischen 60 und 69 Jahren mit 6,5% bei Männern und 5,3% bei Frauen, zwischen 70-79 Jahren mit 11,6% und 11,5% und bei über 80-Jährigen mit 29,4% und 24,7% angegeben (6).

In der prospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index (getABI-Studie) mit 6.880 Teilnehmer:innen hatte jeder Fünfte (21,0%) ab 65 Jahren eine PAVK-Diagnose (10). In der Heinz Nixdorf Recall Studie mit 4.814 Teilnehmer:innen zwischen 45-75 Jahren wurde bei 6,4% der Männer bzw. 5,1% der Frauen eine PAVK festgestellt. Unter Berücksichtigung der bereits diagnostizierten symptomatischen PAVK 8,2% bzw. 5,5% (27). In den USA ergab die Studie PAD Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS), dass 29% der Gesamtpopulation einen erniedrigten ABI hatten (≥ 70 Jahre oder 50-69 Jahre mit gleichzeitigem Rauchen oder Diabetes) (28). Zwischen 2000 und 2010 hat sich die Prävalenz in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen um 28,7% erhöht, in Ländern mit hohem Einkommen um 13,1% (29).

Die Angaben zur Prävalenz variieren in der Literatur mitunter stark, da die PAVK abhängig von der Alters- und Geschlechtsverteilung der zugrundeliegenden Population ermittelt wird. Aufgrund der vorgenannten methodischen Einschränkungen von rein fallbasierten Datensätzen (z.B. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (INeK) oder Statistisches Bundesamt (DESTATIS)) bei der Berechnung

epidemiologischer Kennwerte ist zudem von einer verzerrten Prävalenzschätzung in vorhergehenden Studien auszugehen. Zudem wird die Häufigkeit der asymptomatischen Form durch fehlendes Screening oftmals in verfügbaren hospitalisierten Kohorten unterschätzt, da ohne Symptome meist keine Behandlung begonnen wird (28).

1.1.3 Evidenz und Leitlinien

Patient:innen mit einer PAVK-Diagnose sollen gemäß den nationalen und internationalen Leitlinien durch positive Lebensstilveränderungen, strukturiertes Gehtraining sowie medikamentös behandelt werden. Stadiengerecht können auch invasive endovaskuläre oder offen-chirurgische Verfahren zur Verbesserung der Durchblutung durchgeführt werden (4, 6, 30). Behandlungsziele der komplementären konservativen und invasiven Behandlung sind die Reduktion von Schmerzen, die Risikoreduktion kardiovaskulärer und peripherer vaskulärer Ereignisse, die Verhinderung des Fortschreitens der systemischen Atherosklerose (nur durch Best Medical Treatment (BMT) zu erreichen) sowie die Verbesserung der Gehleistung und Lebensqualität (4).

Jedoch sind 54 von 119 Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie das Ergebnis von Konsensus-Verfahren von Expert:innen (4). In der europäischen Leitlinie sind es 33 Konsensus-Empfehlungen (6). Demnach gibt es zu wenige hochwertige Studien, sodass die Leitlinienempfehlungen nicht mit ausreichend empirischer Evidenz belegt werden können. Die PAVK ist im Vergleich zu anderen Volkskrankheiten, wie koronare Herzkrankheit oder Diabetes weniger erforscht. Die Gründe dafür sind vielschichtig und nicht Teil dieser Dissertation.

1.1.4 Medikation

Die Medikation gliedert sich in drei Präventionsformen:

- die Primärprävention, um Erkrankungen gar nicht erst entstehen zu lassen,

- die Sekundärprävention, um eine Krankheit möglichst früh zu erkennen oder das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und
- die Tertiärprävention, der Verhinderung von Komplikationen durch die Erkrankung.

Primärprävention

Zur Vorbeugung der PAVK gelten die Maßnahmen zur Vorbeugung einer Atherosklerose gemäß der Leitlinie der American Heart Association und American College of Cardiology (AHA/ACC) (13). Lipidsenker wie Statine sollten bei einem hohen Cholesterinwert (>190 mg/dl), bei Diabetes (Blutzucker ≥ 126 mg/dl bzw. $\geq 7,0$ mmol/l) oder bei den 40- bis 75-Jährigen eingenommen werden, die ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen (Risikoevaluation gemäß Tabelle 3 (13)). Letzteres gilt ebenfalls für Aspirin (13). Bei Hypertonie ($>130/80$ mmHg) wird die Einnahme von Antihypertensiva und Lipidsenkern empfohlen (13). Eine Einnahme ist jeweils nur in Absprache mit dem/der behandelnden Ärzt:in empfohlen, wenn die Werte nicht durch eine Lebensstilveränderung wie diätische Einstellung, ggf. Gewichtsreduktion oder regelmäßige Bewegung normalisiert werden können.

Sekundär- und Tertiärprävention

Patient:innen mit symptomatischer PAVK sollten Thrombozytenfunktionshemmer (auch Plättchenhemmer genannt, primär Clopidogrel) zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen einnehmen (Empfehlungsgrad A, Evidenzklasse 1, kurz A1) (4, 6, 30, 31). Ebenfalls sollten in allen Krankheitsstadien Lipidsenker (Statine, A1), Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer, 2a) oder Angiotensin II Rezeptorblocker (ARB, 2a) verabreicht werden (4, 6, 30, 31). Diese Medikamentengruppen gehören zur sogenannten optimalen Arzneimitteltherapie (engl. optimal pharmacological treatment, OPT). Zudem sollten häufige Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie durch Antihypertensiva (Beta-Blocker) oder Diabetes durch

entweder eine diätische Einstellung oder ein Antidiabetikum behandelt werden (4, 6, 30, 31).

Weltweit ist die Verschreibungsrate für optimale Arzneimitteltherapie bei PAVK-Patient:innen zu gering. In einer Analyse von 83.867 PAVK-Patient:innen in Deutschland (Durchschnittsalter 71,9 Jahre, 45,8% Frauen) ist die Verschreibung sowohl für Frauen als auch für Männer zu gering (32). Dabei wurden Frauen insbesondere weniger Lipidsenker als Männern verschrieben (52,4% vs. 59,9%), jedoch mehr Antihypertensiva (86,7% vs. 84,1%) (32). Der Anteil bei Antithrombotika hingegen ist nahezu identisch (73,5% vs. 73,8%) (32). Auch im internationalen Vergleich ist die Verschreibungsrate an OPT bei Frauen geringer, jedoch bei Männern jeweils unterschiedlich groß: 3% in Kanada, 6% in den USA und sogar 15% in Italien (33-35).

1.1.5 Revaskularisierung

Die Wiederherstellung oder Verbesserung der Durchblutung des unterversorgten Gewebes wird als Revaskularisierung bezeichnet. Dabei wird zwischen dem ersten Eingriff, also der Index-Revaskularisierung, und Folgeeingriffen, den sogenannten Re-Interventionen unterschieden.

Im klinischen Sprachgebrauch und in Versorgungsforschungsprojekten werden die betroffenen Arterien der unteren Extremitäten häufig in Etagen bzw. Lokalisationen eingeteilt: 1. Aorta/Becken (aortal, aorto-iliakal, iliakal), 2. Leiste/Oberschenkel (infra-inguinal, femoro-popliteal), 3. Unterschenkel (crural, tibial, infra-popliteal) oder 4. Fuß (pedal). Nicht selten sind verschiedene Etagen im Sinne einer Mehretagen-AVK betroffen. Während einer Operation bzw. Intervention können daher auch mehrere Etagen und -seltener- beide Seiten behandelt werden (4).

Liegt eine CLTI vor, wird aufgrund der Beschwerden der Patient:innen und der vitalen Gefahr für das unterversorgte Gewebe eine invasive Revaskularisierung notwendig. Für

IC-Patient:innen ist eine Revaskularisierung ratsam, wenn der Leidensdruck hoch bzw. das tägliche Leben substantiell einschränkt ist (4).

Bei einem rein endovaskulären Verfahren wird eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit Ballon oder Stent durchgeführt. Seltener kommen auch andere Medizinprodukte zur Anwendung, deren technische Details über die vorgenannten Gruppen hinausgehen (z.B. Rotationsthorombektomien). In der Regel wird der Ballon oder Stent drahtgestützt durch das Zugangsgefäß in die betroffene Arterie geschoben. An der gewünschten Stelle angekommen, wird mit dem Ballon dilatiert, d.h. geweitet, und ggf. mit dem Stent, einer Gefäßstütze, für die längerfristige Offenheit der Arterie gesorgt (4).

Bei offen-chirurgischen Prozeduren wird die Stenose oder Okklusion mittels einer Ausschälplastik und einem Patch, d.h. einer künstlichen Erweiterung der Gefäßwand, behoben. Alternativ stehen auch Bypassverfahren, d.h. eine natürliche oder künstliche Umlegung des Blutflusses, zur Verfügung, sodass die Blutversorgung wiederhergestellt wird (4). Endovaskuläre und offen-chirurgische Verfahren können auch miteinander kombiniert werden, ein sogenannter Hybrideingriff (4).

Ob ein Eingriff offen-chirurgisch oder endovaskulär behandelt werden sollte, ist bisher durch die fehlende hochwertige bzw. vergleichende Evidenz nicht eindeutig belegt. Zwar lautet die Empfehlung gemäß S3-Leitlinie, endovaskuläre Verfahren bei kurzfristig und langfristig gleicher symptomatischer Verbesserung zu bevorzugen (Evidenz A1), jedoch bedarf es hier weiterer intensiver Forschung zur Festlegung von kurzfristigen und langfristigen Prognosen (4). Die Prüfung der Läsionscharakteristika, des individuellen Risikoprofils, der Verfügbarkeit einer Spendervene usw. sind vor jedem Eingriff für die Wahl des besten Verfahrens zu berücksichtigen. Für Patient:innen mit Fontaine IV wird oft zusätzlich eine Wundbehandlung durchgeführt (4).

Fakt ist, dass der Anteil an endovaskulären Prozeduren über die Jahre zugenommen hat (24, 36), wobei die etwa 650 an der Versorgung beteiligten Krankenhäuser in Deutschland unterschiedliche Anteile aufweisen (37, 38). Der Einfluss externer Faktoren, z.B. des Erlössystems oder von industriegesponserten Studien, ist bisher in der Literatur noch nicht detailliert beleuchtet worden. Es bedarf weiterer Studien für spezifische Lokalisationen, den Einsatz der Medizinprodukte (u.a. Ballons und Stents) sowie die Einbeziehung vieler Kurzzeit- und Langzeiteffekte neben Offenheitsraten (Offenheit der Arterie und Durchblutung der Gefäße) oder Komplikationsraten, von der Anzahl an Re-Interventionen, von Kosten-Nutzen-Analysen und den Einfluss auf patientenberichtete Outcomes (PROMs) wie Lebensqualität und Schmerz.

Ist eine Revaskularisierung nicht erfolgreich oder nicht mehr durchführbar, kann eine Amputation des betroffenen Beines notwendig werden, entweder als Minoramputation, d.h. unterhalb des Knöchels, oder eine Majoramputation unterhalb bzw. oberhalb des Knies. Eine Amputation hat weitreichende Folgen sowohl für die Mobilität, gesellschaftliche Teilhabe als auch für die Lebensqualität (39).

1.1.6 Lebensstil

Atherosklerotische Volkskrankheiten entstehen multifaktoriell und hängen mitunter mit dem Lebensstil zusammen. Dieser kann mit gezielten Maßnahmen positiv begünstigt werden, insbesondere durch gesunde ausgewogene Ernährung und ggf. Gewichtsreduktion (40), Bewegung, Stressreduktion und Nikotinadhärenz (41). Kurse zu Ernährung, Bewegung, Stressabbau und Suchtmitteln wie Nikotin werden häufig durch gesetzliche Krankenkassen (teil-)finanziert und können in jedem Lebensalter wahrgenommen werden (42, 43). Gemäß der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO) können durch ausgewogene Ernährung, ausreichende Bewegung und Tabakverzicht etwa 80% der Herz-Kreislauf-Erkrankungen, 80% des Diabetes Typ II und 40% der Krebserkrankungen vermieden werden (44). Gewohnheiten oder Verhaltensmuster zu ändern ist jedoch keinesfalls trivial und bedarf u.a.

intrinsischer oder extrinsischer Motivation und regelmäßiger Wiederholung (45, 46). Beim stationären Aufenthalt können Veränderung zwar angeregt, jedoch kaum (über Monate oder Jahre) betreut werden. Ein Anlass zur Veränderung kann ein sogenannter „teachable moment“ sein, indem beim Ärzt:innen-Patient:innen-Gespräch auf die Prognose mit dieser lebensverändernden Erkrankung hingewiesen wird (47) und dass z.B. ein Rauchstopp die Prognose deutlich verbessern würde. Individuelle Gewohnheiten wie Ernährung und Bewegung werden jedoch beim stationären Aufenthalt nicht durch Daten abgebildet, werden hier jedoch zur Vollständigkeit genannt und in der Diskussion Kapitel 1.4 aufgegriffen.

Suchtmittel Tabak

Rauchen ist ein wichtiger Risikofaktor der PAVK (48, 49) sowie weiterer Herz-Kreislauf- sowie Atemwegs- und Krebserkrankungen (44). Laut Tabakatlas 2020 rauchen 26,4% der Männer und 18,6% der Frauen über 15 Jahren in Deutschland, Tendenz fallend (50). Besonders stark sank der Anteil in der Altersgruppe unter 17 Jahren auf 6,4% bzw. 5,0%. Um die indirekten Kosten für das Gesundheitssystem durch das Rauchen kompensieren zu können, müsste basierend auf den Berechnungen des Deutschen Krebsforschungszentrums eine Zigarettschachtel 22,80€ kosten (50).

In einer Beobachtungsstudie haben 28% der PAVK-Patient:innen (204/739) einen aktiven Rauchstatus berichtet (51). Durch Rauchentwöhnung (61/204) konnte eine signifikant niedrigere Mortalität nach fünf Jahren festgestellt werden (14% vs. 31%, Hazard Ratio HR 0,40, 95% Konfidenzintervall, engl. confidence interval, CI, 0,18-0,90). Auch das amputationsfreie Überleben verbesserte sich signifikant (81% vs. 60%, HR 0,43, 95% CI 0,22-0,86) (51). In der GermanVasc-Registerstudie (NCT03098290) berichteten 44% der invasiv revaskularisierten PAVK-Patient:innen einen aktiven Nikotinkonsum (52).

Gemäß AHA/ACC-Leitlinie sollten alle Erwachsenen durch den/die Ärzt:in nach dem Rauchstatus befragt werden (13). Bei Tabakkonsum gilt die Empfehlung aufzuhören (Evidenz A1) (4, 13), denn bei einem Rauchstopp verringert sich das Mortalitäts- und Amputationsrisiko deutlich (48, 51, 53).

Bewegung

Durch ein strukturiertes Gehtraining und moderate Bewegung im Alltag wird der gesamte Blutkreislauf angeregt. Für PAVK-Patient:innen Stadium I und II wird gemäß S3-Leitlinie ein strukturiertes Gehtraining empfohlen, denn die Beschwerden können bei regelmäßigem Training abnehmen (4). In der Empfehlung der WHO werden mindestens 150 Minuten moderate Aktivität pro Woche oder 75 Minuten mit hoher Aktivität für alle Erwachsenen pro Woche empfohlen (13, 54). Insbesondere im hohen Alter sollte regelmäßig leichte und moderate Bewegung in den Alltag integriert werden, um Sitzzeiten zu reduzieren, z.B. durch Spaziergänge oder Treppensteigen (55). Anstrengender Sport sollte im hohen Alter nur in Maßen stattfinden, um Stürze zu verhindern. Einschränkungen in der Mobilität können in allen Altersgruppen zur Reduktion des täglichen Lebens im privaten und sozialen Bereich und ggf. im Arbeitsalltag führen (56).

In einem systematischen Review aus 2019 wurden Bewegungsstudien bei PAVK aus 18 europäischen Ländern verglichen (57). Diese zeigen, dass sich PAVK-Patient:innen deutlich zu wenig bewegen, u.a. in Sieminski et al. im Schnitt 45% Schritte weniger als ohne PAVK (4.737 ± 2.712 vs. 8.672 ± 4.235 Schritte pro Tag) (58).

Ernährung

Eine gezielte Ernährungstherapie und falls nötig Kalorienrestriktion und Gewichtsreduktion können durch optimale Versorgung mit Nährstoffen die Progression der Atherosklerose verlangsamen, was neben der PAVK auch das Risiko für weitere kardiale oder vaskuläre Ereignisse minimieren kann (13, 53). In einem Literaturreview

wurde die Studienlage zu Ernährung und PAVK beschrieben, insbesondere eine mediterrane Ernährungsform mit abwechslungsreicher, pflanzenbetonter Kost mit vitaminreichem und ballaststoffreichem Obst und Gemüse, Nüssen und der Reduktion von Zucker, Salz und Transfetten (53). In der S3-Leitlinie wird bei Fehlernährung eine Lebensstiländerung empfohlen, jedoch ohne Angaben bzgl. der Nährstoffe oder konkreten Maßnahmen wie einer Ernährungsberatung (4).

Suchtmittel Alkohol

In der deutschen S3-Leitlinie sowie der AHA/ACC-Leitlinie wird auf Alkoholkonsum kein Bezug genommen (4, 59). In der europäischen Leitlinie der Society for Vascular Surgery (SVS) und European Society for Vascular Surgery (ESVS) wird auf die inkonsistente Studienlage für Frauen und Männer hingewiesen und eine Analyse zur Rotterdam-Studie von Vliegenthart et al. zitiert, sodass keine abschließende Empfehlung gegeben werden kann (6, 60).

In einem systematischen Review zu kardiovaskulären Erkrankungen mit 84 Studien zeigte ein niedriger Alkoholkonsum (2,5-14,9 g/Tag entspricht maximal 1 Glas/Tag) eine Risikoreduktion von 14-25% für Outcomes bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Vergleich zu Alkoholverzicht. Starker Konsum hingegen stellt ein höheres Risiko für Schlaganfall und Tod dar (61).

1.2 Methoden

1.2.1 BARMER Routinedaten

In Deutschland sind etwa 90% der Bevölkerung bei einer gesetzlichen Krankenkasse versichert (62). Die medizinische Dokumentation über sämtliche Ereignisse der Patient:innen ist verpflichtend für die Abrechnung zwischen den medizinischen Sektoren und der Krankenkasse (63). Bei der BARMER Gesundheitskasse sind 13% der deutschen Bevölkerung versichert. Die Daten bestehen aus folgenden Angaben:

- Versichertenstammdaten (§288 Sozialgesetzbuch, SGB V),

- stationäre und ambulante Versorgung (§301, §115ff SGB V),
- vertragsärztliche Versorgung (§295 SGB V),
- Arzneimittelabrechnungen (§300 SGB V),
- Vorsorge und Rehabilitation (§301 SGB V),
- Arbeitsunfähigkeit (§295 SGB V),
- Heilmittelversorgung (§302 SGB V),
- Versorgung chronisch Kranker (§137f SGB V) und
- Pflege (§§36-38, §41 SGB XI, §37, §43 SGB V) (64, 65).

Die Daten stehen in anonymisierter Form für die wissenschaftliche Nutzung zur Verfügung. Jeder Behandlungsfall wird in sogenannten Diagnosis Related Groups (DRGs) zusammengefasst. DRGs sind Gruppen, in denen eine Vielzahl unterschiedlicher Diagnosen- und Prozeduren-Kombinationen mit vergleichbarem ökonomischem Aufwand während der stationären Krankenhausbehandlung gruppiert werden (66).

Es stehen faktisch anonymisierte Abrechnungsdaten der BARMER für Forschungszwecke zur Verfügung. Diese Daten werden auch Routine- oder Sekundärdaten genannt. Im sogenannten BARMER Wissenschafts-Data-Warehouse (W-DWH) sind Versichertendaten von 2005 bis 2020 gespeichert und können über die Versicherungsjahre longitudinal verknüpft und ausgewertet werden (64, 65). Neben Stichprobenprüfungen erfolgt eine externe Qualitätsprüfung durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) in Deutschland (67).

1.2.2 Ethik und Datenschutz

Durch die Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) der Europäischen Union und entsprechende Bundesgesetze ist das Recht des Einzelnen auf informationelle Selbstbestimmung im BARMER W-DWH gewährleistet. Durch geeignete Maßnahmen der Sozialträger:innen wie Aggregieren oder Zensieren der Daten und Verschiebungen

von Datumsangaben, werden faktisch anonymisierte Daten zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellt. Somit ist ausgeschlossen, dass ein:e Versicherte:r re-identifiziert werden kann. Die k-Anonymität ist gewährleistet, d.h. zu jeder versicherten Person gibt es k-1 weitere Versicherte, wobei k eine natürliche Zahl ($k \in \mathbb{N}$) ist, die durch diese Eigenschaften repräsentiert wird. In den BARMER-Daten gibt es z.B. keine Angabe von Namen, die Postleitzahl besteht lediglich aus drei Ziffern und die Angabe des Geburtsdatums lediglich aus Monat und Jahr zur ausreichenden Vergrößerung. Für die Auswertung von Routinedaten ist daher in Übereinstimmung mit interdisziplinären Konsensus-Leitlinien weder eine explizite Einwilligungserklärung der Versicherten noch eine Konsultation bei der Ethikkommission erforderlich, was in einer Ethikberatung der zuständigen Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg bestätigt wurde (63).

1.2.3 Datenstruktur

Die Datenstruktur des BARMER W-DWH bezieht sich auf eine Person (ID als Identifikator) und einen Fall (Fallnummer). Wenn eine Person drei Fälle hat, sind die drei Fallnummern untereinander und eindeutig voneinander unterscheidbar angeordnet, hingegen dazu sind die ID sowie die Stammdaten mit (vergrößertem) Geburtsdatum und Geschlecht dreimal identisch dupliziert. Die Komplexität der Datenstruktur nimmt zu, wenn jeder Fallnummer alle Informationen über Diagnosen, Prozeduren, Medikamentenverschreibungen und weitere Informationen wie Entlassungsdatum, Verweildauer, Heil- und Hilfsmittel, Lokalisation der Prozedur o.ä. zugeordnet werden.

Die Diagnosen sind kodiert nach der Internationalen Klassifikation von Krankheiten (engl. international classification of diseases, version 10, ICD-10-GM, kurz ICD), die Prozeduren nach den Operationen- und Prozedurenschlüssel (engl. operation and procedure codes, OPS) und die Medikamentenverschreibungen nach der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (engl. anatomical therapeutical chemical classification, ATC). Die Kodierungen werden jeweils von Expert:innen über die Jahre angepasst und verbessert. In Deutschland ist das Deutsche Institut für Medizinische

Dokumentation und Information (DIMDI) für die Versionierung der Klassifikationen verantwortlich. Das DIMDI wurde im Mai 2020 in das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) eingegliedert (68).

Die sogenannte ID als Identifikator ist der notwendige Primärschlüssel, der alle Einzeltabellen verbinden kann und wird so oft wie notwendig dupliziert. Fehlt diese ID (engl. missing) oder ist fehlerhaft, lassen sich Daten nicht miteinander verbinden und können nicht für die Datenanalyse verwendet werden. Die Daten der BARMER besitzen eine vollständige Nachbeobachtungszeit (Follow-up) und eine Missingrate unter 1% (69).

Routinedaten sind nicht primär zu wissenschaftlichem Zwecke erhoben, d.h. sie stellen Sekundärdaten dar. Die Daten besitzen viele Vorteile, aber auch einige Nachteile für wissenschaftliche Analysen, die bei jeder Sekundärdatenanalyse mit zu berücksichtigen sind (Vor- und Nachteile siehe Kapitel 1.4 Diskussion).

In Deutschland wird die PAVK überwiegend im stationären Sektor invasiv behandelt, daher wurden in dieser Analyse ausschließlich stationäre Daten verwendet.

1.2.4 Kodierung

In klinischen Studien oder Registern werden PAVK-Patient:innen meist anhand ihres ABI-Wertes in die Studie eingeschlossen, häufig gilt ein $ABI < 0,9$ als Grenzwert. In Routinedaten ist der ABI-Wert nicht erfasst, er wird jedoch im Krankenhaus (teilweise auch im ambulanten Sektor) regelhaft ermittelt. Das Zusammentreffen eines diagnostischen Nachweises und einer klinischen Symptomatik wird als ICD-Diagnose erfasst.

Die ICD-Codes nach den Fontaine-Stadien sind in der Tabelle 1 erfasst. Ebenfalls ist die Veränderung der Klassifikation zwischen 2014 und 2015 dargestellt, die zu einer Verbesserung der Kodierqualität in Deutschland führen sollte. Man kann Patient:innen entweder nach ihrer ICD-Diagnose oder der durchgeführten Prozedur nach dem OPS-Schlüssel oder beidem gleichzeitig definieren. Die ICD-Diagnose kann sich wiederum in Hauptdiagnose oder Nebendiagnose unterscheiden. Die Hauptdiagnose entspricht dem Hauptgrund des stationären Aufenthaltes und generiert den größten Aufwand während der Behandlung, die Nebendiagnose einer Komorbidität der Patient:innen. Da eine PAVK im stationären Aufenthalt auch häufig als Nebendiagnose, z.B. zu einer Hauptdiagnose Diabetisches Fußsyndrom kodiert wird, haben wir diese Kodierung analog zu Reinecke et al. verwendet (67).

Tabelle 1 Fontaine Stadium I bis IV, ICD Codes und Beschriftung

Fon- taine	ICD	Beschreibung bis 2014	ICD	Beschreibung ab 2015
I	I70.0	Atherosklerose der Aorta	I70.0	Atherosklerose der Aorta
	I70.20	Sonstige und nicht näher bezeichnet, Gehstrecke 200 m und mehr	I70.20	Becken-Bein-Typ, ohne Beschwerden
II	I70.21	Becken-Bein-Typ, mit belastungsinduziertem Ischämieschmerz Gehstrecke weniger als 200 m	I70.21	Becken-Bein-Typ, mit belastungsinduziertem Ischämieschmerz, Gehstrecke 200 m und mehr
			I70.22	Becken-Bein-Typ, mit belastungsinduziertem Ischämieschmerz, Gehstrecke weniger als 200 m
III	I70.22	Becken-Bein-Typ, mit Ruheschmerzen	I70.23	Becken-Bein-Typ, mit Ruheschmerz
IV	I70.23	Becken-Bein-Typ, mit Ulzeration	I70.24	Becken-Bein-Typ, mit Ulzeration, Gewebedefekt begrenzt auf Haut [Kutis] und Unterhaut [Subkutis]
	I70.24	Becken-Bein-Typ, mit Gangrän	I70.25	Becken-Bein-Typ, mit Gangrän, Trockene Gangrän, Feuchte Gangrän
Unspezifisch	I70.9	Generalisierte und nicht näher bezeichnete Atherosklerose	I70.29	Sonstige und nicht näher bezeichnete Atherosklerose der Extremitätenarterien
			I70.9	Generalisierte und nicht näher bezeichnete Atherosklerose

1.2.5 Komorbiditäten

Feinstein definierte Komorbiditäten im Jahr 1970 wie folgt: *“any distinct additional clinical entity that has existed or may occur during the clinical course of a patient who has the index disease”*, übersetzt *„jegliche zusätzliche klinische Entität, die bereits existierte oder während des Indexaufenthaltes der Patient:in erfolgte“* (70). Komorbiditäten sind somit Begleiterkrankungen von Patient:innen vor und während des aktuellen (Index-)Aufenthaltes. Insbesondere im höheren Alter nehmen Komorbiditäten zu, d.h. Patient:innen werden kränker, haben ggf. mehrere chronische Erkrankungen und akute Erkrankungen, die gleichzeitig behandelt werden müssen. Die Komplexität der Behandlung nimmt mit der Anzahl der Komorbiditäten zu, denn eine Therapieform kann eine Kontraindikation einer anderen Erkrankung sein (71). Daher ist eine vollständige Anamnese, also Befragung der Patient:innen nach Krankheiten sowie Tabletteneinnahme inklusive medizinischer Untersuchung, zwingend erforderlich (4).

Zur Beurteilung des Komorbiditätsprofils der Patient:innen in Routinedaten wurden die Elixhauser Komorbiditätsgruppen nach ICD-Code verwendet (72, 73). Elixhauser et al. haben 30 Komorbiditäten u.a. kardiale Arrhythmien, Diabetes, Niereninsuffizienz, Übergewicht und Depression anhand der ICD-Codes zugeordnet, siehe Tabelle 2.

Die Elixhauser-Komorbiditätsgruppen sind ein weitverbreitetes Verfahren für Routinedatenprojekte und werden daher in vielen nationalen und internationalen Publikationen verwendet (74, 75). In einem systematischen Review konnten die Elixhauser-Gruppen in administrativen Routinedaten verglichen und insbesondere für Endpunkte wie Mortalität empfohlen werden (76). Durch den van Walraven Summenscore, welcher für das Outcome Krankenhaussterblichkeit entwickelt wurde, lässt sich für eine Patientenkohorte die Multimorbidität abschätzen, je höher der Score, desto kränker die Kohorte (77). Der van Walraven Summenscore variiert zwischen -19 und +89 Punkten (77).

Tabelle 2 30 Elixhauser Komorbiditäten (72); Erworbenes Immunschwachesyndrom, engl. acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); Humanes Immundefizienz-Virus (engl. human immunodeficiency virus, HIV)

Komorbiditäten	Komorbiditäten
1) Herzinsuffizienz	16) AIDS/HIV
2) Kardiale Arrhythmien	17) Lymphome
3) Herzklappenerkrankungen	18) Krebs, metastasierend
4) Lungendurchblutungsstörungen	19) Krebs, nicht metastasierend
5) Periphere Gefäßerkrankungen	20) Rheumatoide Arthritis/ Kollagenstörungen
6) Hypertonie	21) Blutgerinnungsstörungen
7) Paralyse	22) Übergewicht
8) Neurodegenerative Krankheiten	23) Gewichtsverlust
9) Chronische Lungenkrankheiten	24) Flüssigkeits- und Elektrolytstörungen
10) Diabetes kompliziert	25) Blutungsanämien
11) Diabetes unkompliziert	26) Mangelanämien
12) Schilddrüsenunterfunktion	27) Alkoholabusus
13) Niereninsuffizienz	28) Drogenabusus
14) Leberkrankheit	29) Psychosen
15) Magengeschwür	30) Depression

1.2.6 Internationale Scores

Für IC-Patient:innen existiert lediglich ein Score aus Österreich (78).

Für CLTI-Patient:innen stehen mehrere internationale Scores zur Verfügung, jedoch überwiegend für kurz- und mittelfristige Outcomes wie 30-Tage Mortalität nach Revaskularisierung oder 1-Jahres amputationsfreies Überleben. Zudem schließen einige Scores nur kleine Kohorten mit ein und umfassen nicht die deutsche Versorgungsrealität. Die wichtigsten Scores sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3 Internationale Scores; chronische extremitätengefährdende Ischämie (engl. chronic limb-threatening ischaemia, CLTI); Amputationsfreies Überleben (engl. amputation-free survival, AFS); Comprehensive Risk Assessment for Bypass (CRAB); Großbritannien (engl. United Kingdom, UK); Amerika (engl. United States of America, USA); Vascular Quality Initiative (VQI); Intermittent claudication (IC); Peripheral arterial occlusive disease (PAOD); hoch-sensitives C-reaktives Protein (engl. high sensitivity C reactive protein, hs-CRP); Glomeruläre Filtrationsrate (GFR); Secondary Manifestations of ARterial disease (SMART)

Score	Outcome	Fallzahl	Land	Kohorte	Variablen	Referenz
FINNVASC	30 Tage AFS	3925	Finnland	CLTI	Diabetes, Koronare Herzkrankheit, Gangrän, Dringliche Operation	(79)
PREVENT III	1 Jahres AFS	1404	USA	CLTI	Dialyse, Gewebeverlust, Alter über 75 Jahre, kritischer Hämatokrit (≤ 30), Herzkrankheit: Zustand nach Myokardinfarkt oder instabile Angina	(80)
BASIL	Mortalität und AFS nach 3, 6, 12 und 24 Monaten	342	UK	CLTI	Gewebeverlust, Body-Mass-Index, Kreatinin, Alter, Rauchstatus, Koronare Herzkrankheit	(81)
CRAB	30 Tage Mortalität, Morbidität	4985	USA	CLTI	Alter über 75 Jahre, vorherige Amputation oder Revaskularisierung, Gewebeverlust, Niereninsuffizienz, Myokardinfarkt oder Angina pectoris, Notfall-Operation, funktionelle Abhängigkeit Pflegestufe etc.)	(82)
Soga et al.	2 Jahres Überleben	995	Japan	CLTI	Alter, Body-Mass-Index, stationäre Behandlung, terminale Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Erkrankung, Gewebeverlust, linksventrikuläre Ejektionsfraktion	(83)

VQI	1 Jahres AFS	7754	USA	CLTI	Alter, Gewebeverlust, Diabetes, Herzinsuffizienz, Serum Kreatininfunktion, Mobilität, Dringliche Operation, Gewicht, Bypasskonduit	(84)
VQI	Überleben (30 Tage, 2 und 5 Jahre)	38.470	USA	CLTI	Alter > 80 Jahre, Niereninsuffizienz, Mobilität, Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit, Gewebsverlust, Diabetes, Rauchen, Betablocker-Einnahme	(85)
SMART	10 Jahre vaskuläres Ereignis	5788	Niederlande	Diverse arterielle Erkrankungen	Alter, Cholesterin, Blutdruck, hs-CRP, vaskuläre Vorerkrankungen	(86)
ERICVA	1 Jahres AFS	672	Spanien	CLTI	Dialyse, aktuelle Krebserkrankung, Hämatokrit, Gewebsverlust	(87)
Copart	1-Jahres Überleben oder kardiovaskuläre Ereignisse	184	Österreich	IC	Alter, Zustand nach Myokardinfarkt, CRP, ABI, GFR	(78)
Arruda-Olsen et al.	5-Jahres Überleben	1676	USA	PAOD	Alter, Geschlecht, vorherige Revaskularisierung, ABI, COPD, Herzinsuffizienz, Demenz, Niereninsuffizienz, Statine	(88)

1.2.7 Statistische Datenanalyse

Beide dieser Dissertation zugrunde liegenden Arbeiten sind retrospektive Routinedatenauswertungen (69, 89). Es wurden jeweils PAVK-Patient:innen mit einer stationären Behandlungsdiagnose PAVK im Fontaine-Stadium I bis IV sowie unspezifische Diagnosen einer PAVK eingeschlossen. Die Datenaufbereitung und statistischen Analysen wurden in der SAS-Version 9.4 durchgeführt.

Zeittrends | Editor's Choice – Comorbidity Patterns Among Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease in Germany: A Trend Analysis of Health Insurance Claims Data.

Im folgenden Unterkapitel werden die statistischen Methoden dieses Papers aufgeführt (89).

Für die Datenanalyse wurden Daten von 2008 bis 2016 ausgewählt. Hierbei wurde für die Identifizierung von Komorbiditäten eine Rückschauzeit (engl. Lookback) von drei Jahren angewandt (90). Durch einen langen Lookback wird sichergestellt, dass keine IC/CLTI-Diagnose in den letzten drei Jahren kodiert wurde. Für die Alters- und Geschlechtsstandardisierung wurde das Referenzjahr 2008 der BARMER-Kohorte angenommen. Mit einer Standardisierung kann man bei gleichbleibendem Verhältnis der Bevölkerungsstruktur für Alter und Geschlecht Trends darstellen. Hierbei wird angenommen, dass sich die Alters- und Geschlechtsstruktur nicht verändert hat. Für die Zeittrends wurde der Jonckheere-Terpstra-Test anhand von standardisierten Raten durchgeführt (91).

Risikoscore | Editor's Choice - The GermanVasc score: A pragmatic risk score predicts five-year amputation-free survival in patients with peripheral arterial occlusive disease.

Im folgenden Unterkapitel werden die statistischen Methoden dieses Papers aufgeführt (69). Die Zielvariable (engl. outcome) für den Risikoscore stellt das 5-Jahre amputationsfreie Überleben (engl. amputation-free survival, AFS) dar. AFS ist ein zusammengesetzter Endpunkt (engl. composite endpoint) bestehend aus dem Ereignis

(engl. event) A. Amputation oder B. Tod eingetreten bzw. nicht eingetreten (dichotom 1/0) sowie der Zeit vom stationären Aufenthalt bis zum Eintreffen des Ereignisses innerhalb von fünf Jahren (entspricht 0 bis 1.825 Tagen). Das Ziel ist, einen Risikoscore und fünf Risikogruppen datenbasiert zu identifizieren, die einen guten Vorhersagewert für das Outcome 5-Jahres-AFS besitzen. Mit einer Cox-Regression wurde das AFS-Risiko für den zusammengesetzten Endpunkt ermittelt. Für Patient:innen, für die bis Ende der Beobachtungszeit das Ereignis nicht eingetroffen ist, wurde eine Zensierung vorgenommen. Die Daten wurden nach 5 Jahren zensiert, um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit der Daten über die Jahre und deren Prognose zu erreichen. Es wurden Patient:innen mit Index-Aufenthalt IC oder CLTI zwischen 2008 bis 2016 mit einem 3-Jahres Lookback verwendet (90). Durch eine Quantilbildung wurden die fünf gleichgroßen Risikogruppen (niedrig, niedrig-moderat, moderat, moderat-hoch und hoch) identifiziert. Mittels Kaplan Meier Kurven wurde der Verlauf für IC und CLTI über fünf Jahre dargestellt (92). Das Verfahren wurde anhand von Trainingsdaten entwickelt und mithilfe von Validierungsdaten die Diskriminierung evaluiert.

Mit der LASSO-Methode (engl. least absolute shrinkage and selection operator method (93)) werden anhand eines Strafterms λ und durch 10-fach Kreuzvalidierung Variablen algorithmenbasiert ausgeschlossen ($\lambda=0$). Der GermanVasc Risikoscore beschreibt einen Summenscore als Gewichtung der Top 10 Variablen, die einzelnen Punktwerte des Scores ergeben sich aus den beta-Werten (β) der Cox Regression. Um die Top 10 Variablen zu identifizieren, wurde ein Simulationsverfahren für Überlebenszeitanalysen nach Breiman verwendet (Implementierung (94)). In dieser Simulation wird der Mittlere Quadrate Fehler (engl. mean squared error, MSE) des Modells jeweils berechnet. Dabei werden die Variablen (Prädiktoren) zufällig permutiert und die MSE-Werte miteinander verglichen und die Relative Wichtigkeit (engl. relative importance) ausgegeben. Die Variablen mit den 10 größten Importance-Werten stellen die Top 10 Variablen nach

Breiman dar (95). Als Sensitivitätsanalyse wurde ein Elastisches Band (engl. elastic net) verwendet ($\lambda=0,5$) (96).

Die Vorhersagekraft des Scores wird anschließend bewertet mit Hilfe der Kalibrierung und Diskriminationsfähigkeit. Mit der Kalibrierung (engl. calibration) werden das beobachtete und erwartete Risiko des Summenscores in Kalibrierungskurven (engl. calibration plots) dargestellt (97, 98). Die Diskriminationsfähigkeit (engl. discrimination) der fünf Risikogruppen wird mit der C-Statistik bewertet (99). Je höher der c-Wert zwischen 0 und 1, desto besser die Vorhersagefähigkeit, wobei ein Wert von über 0,5 erreicht werden sollte. Ab etwa 0,7 spricht man von einem guten Vorhersagemodell.

Die Datenaufbereitung im BARMER Wissenschafts-Data-Warehouse erfolgte mit der Software SAS Version 9.04 (SAS Institute, North Carolina, USA). Für das Prognosemodell des Risikoscores wurde R 3.3 mit den Packages „survival“ und „glmnet“ verwendet (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich, <http://www.R-project.org>). Die R Syntax ist im Appendix der Publikation Kreuzburg et al. einsehbar (69).

1.2.8 Guidelines

Für die Berichtserstattung zu Routinedaten wurde die Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (63) der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP), das RECORD (100), STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) (101), The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) (102) sowie Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD) verwendet (103).

1.3 Ergebnisse

Im nachfolgenden Kapitel werden die Ergebnisse der dieser Dissertation zugrundeliegenden Erst-Publikationen dargestellt. Die Volltexte der Publikationen sind in Kapitel 2 Publikationen dargestellt.

1.3.1 Zeittrends

Editor's Choice – Comorbidity Patterns Among Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease in Germany: A Trend Analysis of Health Insurance Claims Data.

Thea Kreutzburg, Frederik Peters, Henrik Christian Rieß, Sandra Hischke, Ursula Marschall, Levente Kriston, Helmut L'Hoest, Art Sedrakyan, Eike Sebastian Debus, Christian-Alexander Behrendt, Eur J Vasc Endovasc Surg (2020), 59, 59-66, DOI: 10.1016/j.ejvs.2019.08.006 (*Impact factor: 7.069 (2020)*)

Studienpopulation

Für die Untersuchung des zeitlichen Verlaufs der Versorgungsrealität von Patient:innen mit PAVK in Deutschland wurde zwischen Hospitalisierungen (Behandlungsfällen), Prävalenz (Anzahl Patient:innen) sowie Krankenhausinzidenz pro Jahr (Patient:innen mit stationärer Erstdiagnose) unterschieden. Es wurden 202.961 Hospitalisierungen bei 156.217 PAVK-Patient:innen eingeschlossen (1,3 Fälle pro Patient:in) (89).

Der Frauenanteil war nahezu stabil, im Jahr 2008 vs. 2016 (46,0% vs. 47,3%), siehe Tabelle 4. Die Patient:innen bei stationärer Erstdiagnose wurden durchschnittlich ein Jahr älter (71,4±11,7 vs. 72,3±11,5). Im Vergleich zwischen den Altersgruppen 0-50, 51-60, 61-70 usw. bis 90 Jahre und älter konnte ein Zuwachs insbesondere bei der Altersgruppe 71-80 Jahre festgestellt werden (2.962 (26,5%) vs. 3.262 (30,5%) für die stationär erstdiagnostizierten Patient:innen). Im Verhältnis der Fontaine-Stadien wurden

am meisten Patient:innen im Stadium II erstbehandelt, im Vergleich von 2008 vs. 2016:
45,7% vs. 47,6% (+1,9%), III 12,7% vs. 11,0% (-1,7%) und IV 37,8% vs. 38,4% (-2,9%).
Der Anteil von asymptomatischer und unspezifischer Form beträgt lediglich 3-4% (89).

Tabelle 4 Studienpopulation der PAVK-Kohorte des BARMER Wissenschafts-Data-Warehouses; chronische extremitätengefährdende Ischämie (engl. chronic limb-threatening ischaemia, CLTI); Interquartilsabstand (engl. interquartile range, IQR)

										Veränderung		
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Absolut n ₂₀₁₆ - n ₂₀₀₈	Relativ [(n ₂₀₁₆ - n ₂₀₀₈)/n ₂₀₀₈]	Prozentual p ₂₀₁₆ -p ₂₀₀₈
Hospitalisierungen, n	19.655	20.582	21.308	22.361	22.748	23.243	24.280	24.199	24.585	+4.930	+25,1%	/
Prävalente Patient:innen, n	15.292	15.906	16.484	17.192	17.560	17.909	18.567	18.490	18.817	+3.525	+23,1%	/
Inzidente Patient:innen, n	11.172	10.843	10.815	10.984	10.801	10.806	10.837	10.599	10.680	-492	-4,4%	/
Geschlecht												
Frauen, n (%)	5.141 (46,0)	4.943 (45,6)	4.855 (44,9)	5.095 (46,4)	4.984 (46,1)	5.001 (46,3)	5.107 (47,1)	5.038 (47,5)	5.055 (47,3)	-86	-1,7%	-1,3%
Alter in Jahren												
Mittelwert (Standardabweichung)	71,4 (11,7)	71,5 (11,8)	71,4 (11,7)	71,6 (11,6)	71,6 (11,6)	71,6 (11,8)	72,0 (11,7)	71,8 (11,6)	72,3 (11,5)	+0,9	/	/
0-50, n (%)	434 (3,9)	456 (4,2)	405 (3,7)	406 (3,7)	404 (3,7)	409 (3,8)	329 (3,0)	366 (3,5)	302 (2,8)	-132	-30,4%	-1,1%
51-60, n (%)	1.588 (14,2)	1.520 (14,0)	1.562 (14,4)	1.550 (14,1)	1.510 (14,0)	1.570 (14,5)	1.514 (14,0)	1.496 (14,1)	1.379 (12,9)	-209	-13,5%	-1,3%
61-70, n (%)	2.987 (26,7)	2.770 (25,6)	2.811 (26,0)	2.625 (23,9)	2.571 (23,8)	2.512 (23,3)	2.555 (23,6)	2.499 (23,6)	2.612 (24,5)	-375	-12,6%	-2,2%
71-80, n (%)	2.962 (26,5)	2.946 (27,2)	2.947 (27,3)	3.288 (29,9)	3.351 (31,0)	3.377 (31,3)	3.387 (31,3)	3.316 (31,3)	3.262 (30,5)	+300	+10,1%	+4,0%

81-90, n (%)	2.793 (25,0)	2.769 (25,5)	2.722 (25,2)	2.708 (24,7)	2.532 (23,4)	2.417 (22,4)	2.502 (23,1)	2.437 (23,0)	2.572 (24,1)	-221	-7,9%	-0,9%
90 Jahre und älter, n (%)	408 (3,7)	382 (3,5)	368 (3,4)	407 (3,7)	433 (4,0)	521 (4,8)	550 (5,1)	485 (4,6)	553 (5,2)	+145	+35,5%	+1,5%
Fontaine-Stadien, n (%)												
I	382 (3,4)	354 (3,3)	377 (3,5)	401 (3,7)	347 (3,2)	360 (3,3)	379 (3,5)	171 (1,6)	160 (1,5)	-222	-58,1%	-1,9%
II	5.110 (45,7)	4.909 (45,3)	4.965 (45,9)	5.062 (46,1)	4.953 (45,9)	4.874 (45,1)	5.033 (46,4)	5.024 (47,4)	5.079 (47,6)	-31	-0,6%	+1,9%
III	1.422 (12,7)	1.388 (12,8)	1.374 (12,7)	1.406 (12,8)	1.354 (12,5)	1.335 (12,4)	1.263 (11,7)	1.249 (11,8)	1.173 (11,0)	-249	-17,5%	-1,7%
IV	4.226 (37,8)	4.156 (38,3)	4.083 (37,8)	4.096 (37,3)	4.125 (38,2)	4.216 (39,0)	4.143 (38,2)	4.025 (38,0)	4.105 (38,4)	-121	-2,9%	+0,6%
III-IV (CLTI)	5.648 (50,6)	5.544 (51,1)	5.457 (50,5)	5.502 (50,1)	5.479 (50,7)	5.551 (51,4)	5.406 (49,9)	5.274 (49,8)	5.278 (49,4)	-370	-6,6%	-1,2%
Unspezifisch	32 (0,3)	36 (0,3)	16 (0,2)	19 (0,2)	22 (0,2)	21 (0,2)	19 (0,2)	130 (1,2)	163 (1,5)	+131	+409,8%	+1,2%
Van Walraven Score, Median, IQR	5 (2-12)	5 (2-12)	5 (2-12)	5 (2-12)	7 (2-12)	7 (2-12)	7 (2-12)	7 (2-13)	7 (2-13)	+2	-	-
Amputationen (n, %)												
Major (OPS 5-864)	1.051 (6,9)	1.102 (6,9)	1.043 (6,3)	979 (5,7)	951 (5,4)	908 (5,1)	968 (5,2)	926 (5,0)	892 (4,7)	-159	-15,1%	-2,2%
Minor (OPS 5-865)	1.787 (11,7)	1.932 (12,2)	2.004 (12,2)	1.997 (11,6)	2.084 (11,9)	2.194 (12,3)	2.295 (12,4)	2.352 (12,7)	2.294 (12,2)	-507	+28,4%	+0,5%
Revaskularisierung, n (%)												

Endovaskulär (OPS 5-38a)	6.842 (44,7)	7.457 (46,9)	7.987 (48,5)	8.852 (51,5)	9.136 (52,0)	9.661 (53,9)	10.312 (55,5)	10.537 (57,0)	11.020 (58,6)	+4.178	+61,1%	+13,9%
Offen- chirurgisch (OPS 5-384)	5.325 (34,8)	5.489 (34,5)	5.531 (33,6)	5.762 (33,5)	5.402 (30,8)	5.572 (31,1)	5.726 (30,8)	5.603 (30,3)	5.578 (29,6)	-507	+4,8%	-5,2%
Mortalität												
Krankenhaus- mortalität (n, %)	1.167 (7,6)	1.209 (7,6)	1.184 (7,2)	1.193 (6,9)	1.225 (7,0)	1.253 (7,0)	1.265 (6,8)	1.307 (7,1)	1.250 (6,6)	+83	+7,1%	-1,0%
30-Tage- Mortalität	787 (5,2)	800 (5,0)	781 (4,7)	791 (4,6)	866 (4,9)	885 (4,9)	897 (4,8)	935 (5,1)	940 (5,0)	+153	+19,4%	-0,2%
90-Tage- Mortalität	1.447 (9,5)	1.525 (9,6)	1.457 (8,8)	1.469 (8,5)	1.602 (9,1)	1.648 (9,2)	1.717 (9,3)	1.726 (9,3)	1.710 (9,1)	+263	+18,2%	-0,4%
Verweildauer (Tagen)												
Median (IQR)	10 (3-20)	10 (3,5- 21)	10 (3-21)	9 (3-20)	9 (3-19)	9 (3-18)	8 (3-18)	8 (3-18)	8 (3-17)	-2	/	/
Behandlungs- kosten (€)												
Median (IQR)	4.630 (2.331- 8.092)	5.030 (2.644- 8.620)	562 (2.681- 8.581)	5.108 (2.735- 8.957)	4.879 (2.780- 8.766)	5.087 (2.947- 9.075)	5.406 (3.049- 9.746)	5.628 (3.048- 9.853)	6.076 (3.215- 10.146)	+1.446	/	/

Hospitalisierung, Prävalenz und Inzidenz

Die Hospitalisierungen stiegen von 19.655 auf 24.585 (+25,1%). Die Prävalenz stieg von 15.292 auf 18.817 (+23,1%). Dagegen dazu sank die Inzidenz, d.h. die neu diagnostizierten PAVK-Patient:innen von 11.172 auf 10.680 (-4,4%), siehe Tabelle 4. Die Zeittrends für die unstandardisierten und standardisierten Kurven sind in Abbildung 1 dargestellt (89). Nach Alters- und Geschlechtsstandardisierung bezogen auf das Referenzjahr 2008 ergab sich für alle drei Kurven ein jeweils niedrigerer Verlauf, siehe Abbildung 1 (89).

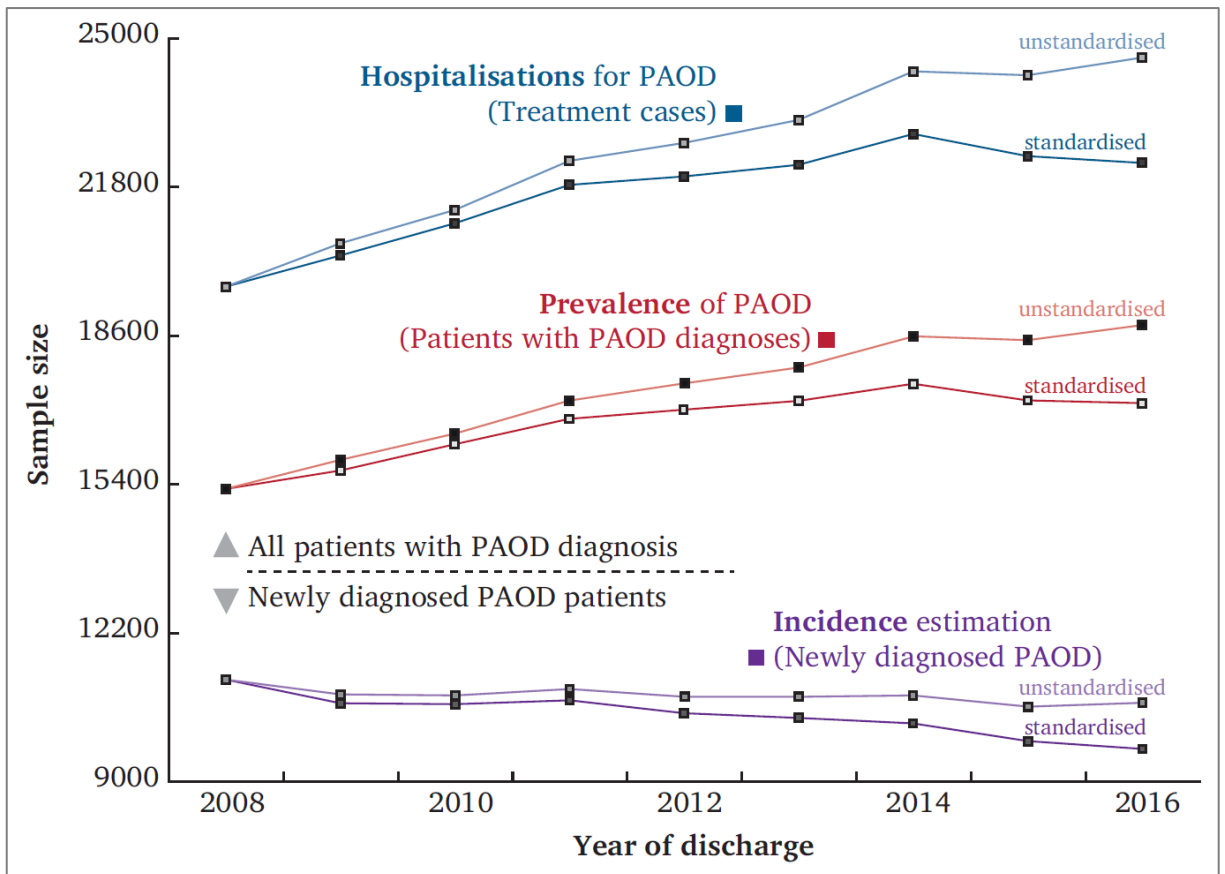


Abbildung 1 Jährliche Anzahl an Hospitalisierungen (Behandlungsfälle) für periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK, engl. PAOD) (blau), die Prävalenz (rot) und Inzidenz für neu diagnostizierte PAVK (violett) im Zeitraum 2008 bis 2016.

Trends der Elixhauser-Komorbiditäten

Die Elixhauser Gruppen wurden für alle inzidenten Fälle nach Alters- und Geschlechtsstandardisierung im Zeitraum 2008 bis 2016 inklusive Jonckheere-Terpstra-Test analysiert. Die 12 Elixhauser-Gruppen mit den größten zeitlichen Trends sind in der Publikation dargestellt (89). Die drei größten Anstiege betragen für Hypertonie von +6,6% (65,6% vs. 72,2%, $p < 0,001$), Niereninsuffizienz +6,2% (21,8% vs. 28,0%, $p = 0,002$) und Schilddrüsenunterfunktion +5,8% (6,2% vs. 12,0%, $p < 0,001$), siehe Tabelle 5. Ein Absinken wurde festgestellt bei Diabetes -4,4% (29,8% vs. 25,4%, $p = 0,002$) und Übergewicht -1,4% (14,6% vs. 13,2, $p = 0,350$), siehe Tabelle 5. Die weiteren Elixhauser-Komorbiditätsgruppen variieren um 1,3% bzw. sind nahezu stabil (siehe Appendix der Publikation) (89). Der van Walraven Score (vWS) stieg im Median von 5 auf 7, siehe Tabelle 4.

Revaskularisierung, Amputationen und Sterblichkeit

Die Anzahl an endovaskulären Revaskularisierungen (engl. peripheral vascular intervention, PVI, OPS 5-38a) stieg deutlich von 44,7% auf 58,6% (+13,9%). Hingegen sank die offen-chirurgische Revaskularisierung (OPS 5-384) von 34,8% auf 29,6% (-5,2%), siehe Tabelle 4.

Die Verweildauer (in Tagen, inklusive Interquartilsabstand, engl. interquartil range, IQR) nahm um -2 Tage ab (10 [3-20] vs. 8 [3-17]). Die Behandlungs-Kosten stiegen seit 2008 an (4.630 € [2.331-8.092] vs. 6.076 € [3.215-10.146], +1.446 €).

Die Krankenhaussterblichkeit sank im Beobachtungszeitraum von 7,6% auf 6,6%. Die Majoramputation sank von 6,9% auf 4,7%. Die gegenläufigen Trends von endovaskulären Verfahren und Majoramputationen zwischen 2008 und 2016 sind in Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 5 Elixhauser Kodierungsgruppen mit den höchsten Raten in 2016 als Alters- und Geschlechts-standardisierte relative Häufigkeiten (Angabe in %) inklusive des Trends von 2008 zu 2016 und p-Wert des Jonckheere-Terpstra Trend-Tests.

	2008	2016	Veränderung 2008-2016	p-Wert Jonckheere -Terpstra Test
Inzidente Patient:innen (standardisiert, n)	11.172	9.701	-13,2%	-
Arterieller Hypertonie	65,6	72,2	+6.6%	<0,001
Flüssigkeits- und Elektrolytstörung	24,6	29,0	+4.4%	0,010
Niereninsuffizienz	21,8	28,0	+6.2%	0,002
Diabetes	29,8	25,4	-4.4%	0,002
Kardiale Arrhythmien	20,0	22,4	+2.4%	0,001
Herzinsuffizienz	19,6	17,8	-1.8%	0,090
Übergewicht	14,6	13,2	-1.4%	0,350
Schilddrüsenunterfunktion	6,2	12,0	+5.8%	<0,001
Neurodegenerative Erkrankungen	10,2	11,8	+1.6%	0,070
Blutgerinnungsstörung	5,6	8,2	+2.6%	0,001
Depression	6,4	8,0	+1.6%	0,004
Herzklappenerkrankungen	6,2	7,6	+1.4%	0,004

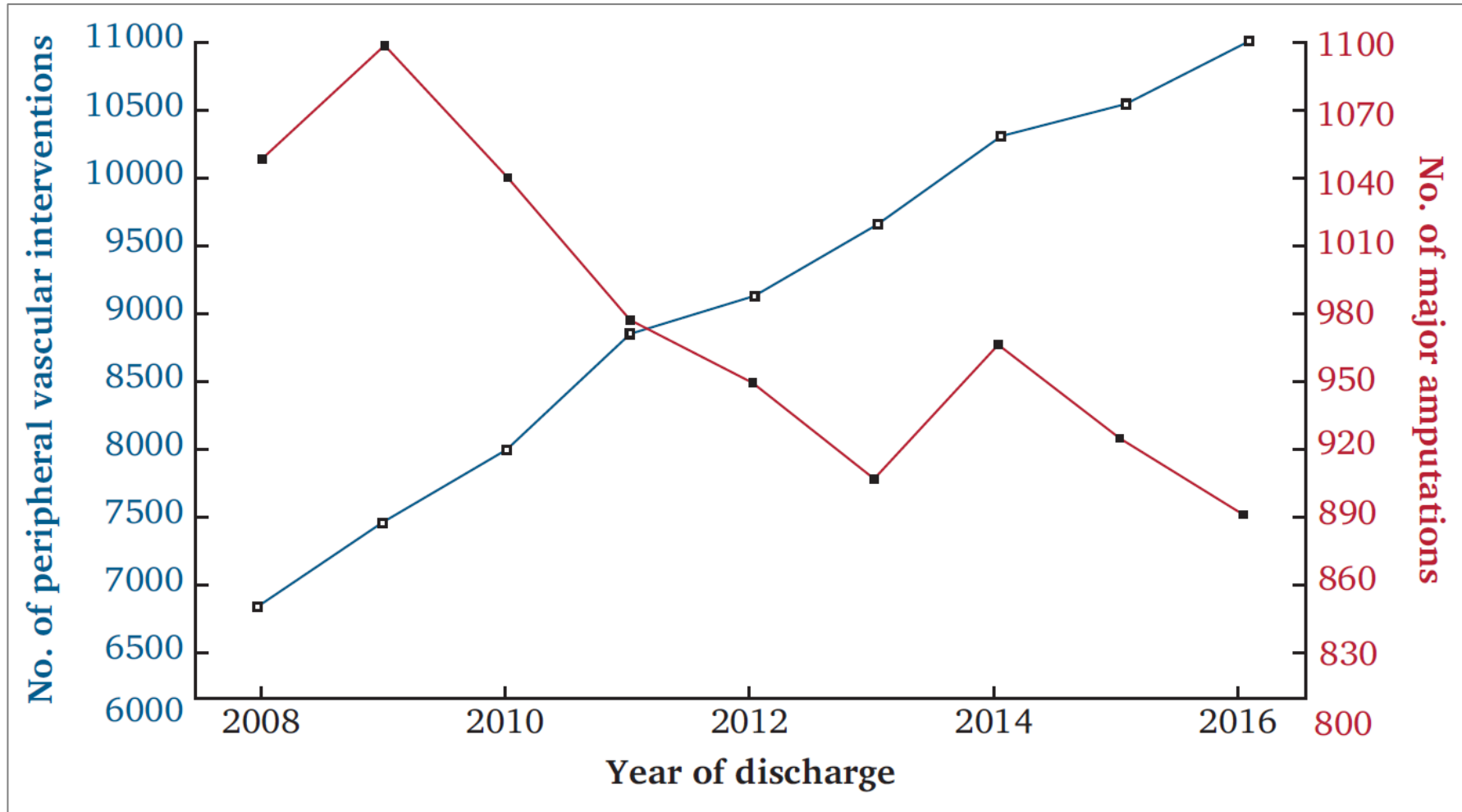


Abbildung 2 Jährliche Anzahl (x-Achse Jahr der Entlassung, engl. year of discharge) an endovaskulären Prozeduren (y-Achse engl. peripheral vascular interventions, blau) und Majoramputationen (engl. major amputations, rot).

1.3.2 Risikoscore

Editor's Choice – The GermanVasc Score: A Pragmatic Risk Score Predicts Five-Year Amputation-Free Survival in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease. Thea Kreuzburg, Frederik Peters, Jenny Kuchenbecker, Ursula Marschall, Regent Lee, Levente Kriston, Eike Sebastian Debus, Christian-Alexander Behrendt, *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2021), 20, 1078-5884, DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.11.013 (*Impact factor: 7.069 (2020)*)

Studienpopulation

Es wurden 46.703 IC und 40.590 CLTI Patient:innen im Zeitraum von 2008 bis 2016 eingeschlossen. 45,3% waren weiblichen Geschlechts. Die Patient:innen wurden in folgende Altersgruppen kategorisiert, um einen möglichst pragmatischen Ansatz zur Berechnung des Scores zu erzielen: 40-60, 61-70, 71-80, und 80 Jahre und älter.

Die Daten wurden in Test- und Trainingsdaten unterschieden, die jeweils dieselbe Alters- und Geschlechtsstruktur innerhalb der IC oder CLTI Kohorte aufweisen, siehe Tabelle 6.

Elixhauser-Komorbiditäten

Zwischen der IC und CLTI hingegen gibt es Unterschiede. 16% der IC-Patient:innen haben kardiale Arrhythmien, während der Anteil bei CLTI mit 34% etwa doppelt so hoch ist. Ebenfalls bei Niereninsuffizienz sehen wir eine zweifach so hohe Rate bei CLTI Patient:innen (19% vs. 37%). Bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (engl. chronic obstructive pulmonary disease, COPD) sahen wir einen Unterschied von 13% vs. 16%, siehe Tabelle 6.

5-Jahres Amputationsfreies Überleben

Das 5-Jahre Amputationsfreie Überleben (engl. amputation-free survival, AFS) war für IC und CLTI deutlich verschieden. Den Composit-Endpunkt der IC-Patient:innen erreichten 20% innerhalb von 5 Jahren, während es bei den CLTI-Patient:innen hingegen 53% waren. Unter den IC-Patient:innen hatten 1,4% eine Majoramputation, bei CLTI deutlich mehr mit 8,8%, siehe Tabelle 6.

Risikogruppen

Durch die Quantilbildung sahen wir für IC etwa gleich große Gruppenstärken zwischen Niedrig- und Hochrisikogruppe. Für IC war das Niedrigrisiko von 0 bis 7 definiert, die Hochrisikogruppe von 20 bis 49. Bei CLTI waren es die Bereiche von 0 bis 7 bzw. 21 bis 41 Summenscorepunkten. Die Gruppenstärke und deren Spannbreite ist in Abbildung 3 tabellarisch aufgeführt. Der Verlauf der Kaplan Meier Kurven in Abbildung 3 unterscheidet sich deutlich voneinander, die IC-Kurven haben ein deutlich höheres Niveau. Die fünf Kurven und Konfidenzintervalle sind bis auf Niedrig- und Niedrig-moderat gut voneinander getrennt. Bei CLTI ist die Trennung aller fünf Kurven bereits nach 100 Tagen deutlich ersichtlich.

In Tabelle 7 und Tabelle 8 sind die TOP 10 Variablen des LASSO Verfahrens, die entsprechenden Hazard Ratios (HR) und 95% Konfidenzintervalle (engl. confidence interval, CI), die Breiman-Importance und die Punktsummenscores dargestellt. Das Alter über 80 Jahren hat mit 16 bzw. 11 Punkten den größten Einfluss auf das AFS Outcome. Bei IC ist die Dialyse mit 12 Punkten und bei CLTI die vaskuläre Demenz zweitstärkster Faktor, siehe Tabelle 7 und Tabelle 8.

Zudem sind in diesen Tabellen im unteren Bereich die HR der Risikogruppen, der Summenscore-Wertebereich und die C Statistik dargestellt. Die Ergebnisse der Risikogruppen aus den Cox-Regression unterscheiden sich deutlich voneinander: für Niedrig-moderat HR 1,54 (95% CI 1,32-1,79) jeweils zur Referenz Niedrig-Risiko und für

Hoch-Risiko HR 7,48 (6,63-8,45) für IC. Die C Statistik für IC beträgt $c=0,70$ (0,69-0,71) und der Gesamtbereich für den Summenscore 0 bis 49 Punkte, siehe Tabelle 7. Der. Für CLTI wird das Niedrig-moderate Risiko mit HR 2,06 (1,89-2,24) geschätzt, hingegen für Hoch-Risiko. 7,83 (7,24-8,48). Der Gesamtbereich für den Summenscore für CLTI beträgt 0 bis 41 Punkte. Für CLTI ist der C Statistikwert $c=0,69$ (0,68-0,70), siehe Tabelle 8. In beiden Tabellen ist erkennbar, dass das HR jeweils ansteigt, je höher die Risikogruppe, siehe Tabelle 7 und Tabelle 8.

Die Ergebnisse des Risikoscores sind zudem in Abbildung 4 dargestellt sowie die Berechnung als Summenscore (Σ). Das amputationsfreie Überleben schwankt zwischen den Risikogruppen IC von 9% zu 48%, hingegen bei CLTI von 25% zu 88%, siehe Abbildung 4.

Die Ergebnisse des sogenannten elastic net sind im Supplement der Publikation aufgeführt, wobei die Ergebnisse der LASSO-Methode im Wesentlichen bestätigt wurden (69).

Tabelle 6 Patient:innencharakteristika von Trainings- und Validierungsdatensatz der Patient:innen mit Claudicatio intermittens (engl. intermittent claudication, IC) und chronischer extremitätengefährdende Ischämie (engl. chronic limb-threatening ischaemia, CLTI); Interquartilsabstand (engl. interquartile range, IQR)

	Total N= 87.293	IC Training N=28,021	IC Validierung N=18,682	CLTI Training N=24,354	CLTI Validierung N=16,236
Alter in Jahren (Mittelwert±Standard- abweichung)	71,4±11,1	68,8±10,1	69,0±10,2	74,5±11,3	74,4±11,3
Weibliches Geschlecht (%)	39.545 (45,3)	12.046 (43,0)	8.050 (43,1)	11.684 (48,0)	7.765 (47,8)
Elixhauser Gruppen (Lookback 3 Jahre)					
Herzinsuffizienz (%)	20.399 (23,4)	4.081 (14,6)	2.698 (14,4)	8.200 (33,7)	5.420 (33,4)
Kardiale Arrhythmien (%)	21.351 (24,5)	4.530 (16,2)	3.081 (16,5)	8.205 (33,7)	5.535 (34,1)
Hypertonie (%)	68.384 (78,3)	21.437 (76,5)	14.316 (76,6)	19.587 (80,4)	13.044 (80,3)
Diabetes, kompliziert (%)	24.004 (27,5)	4.116 (14,7)	2792 (14,9)	10.268 (42,2)	6.828 (42,1)
Niereninsuffizienz (%)	23.728 (27,2)	5.045 (18,0)	3.533 (18,9)	9.074 (37,3)	6.076 (37,4)
Lungendurchblutungs- störung (%)	12.634 (14,5)	3.655 (13,0)	2.507 (13,4)	3.915 (16,1)	2.557 (15,7)
Übergewicht (%)	11.656 (13,4)	3.237 (11,6)	2.073 (11,1)	3.813 (15,7)	2.533 (15,6)
Rauchen (%)	15.330 (17,6)	5.919 (21,1)	3.880 (20,8)	3.385 (13,9)	2.146 (13,2)
Vorheriger/Zustand nach Myokardinfarkt (%)	7.465 (8,6)	2.218 (7,9)	1.499 (8,0)	2.274 (9,3)	1.474 (9,1)

Vorheriger/Zustand nach Schlaganfall (%)	7.307 (8,4)	1.545 (5,5)	1.031 (5,5)	2.846 (11,7)	1.885 (11,6)
Vorhofflimmern (%)	12.801 (14,7)	2.379 (8,5)	1.580 (8,5)	5.303 (21,8)	3.539 (21,8)
Pflegebedürftigkeit (Entlassungsgrund) (%)	2.076 (2,4)	119 (0,4)	86 (0,5)	1141 (4,7)	730 (4,5)
Rehabilitation (Entlassungsgrund) (%)	5.367 (6,1)	1.147 (4,1)	761 (4,1)	2.109 (8,7)	1.350 (8,3)
Dialyse (%)	1.812 (2,1)	180 (0,6)	122 (0,7)	880 (3,6)	630 (3,9)
Weitere Diagnosen (Indexaufenthalt)					
Dyslipidämie (E78, %)	28.580 (32,7)	10.812 (38,6)	7.111 (38,1)	6.399 (26,3)	4.258 (26,2)
Demenz (F03, %)	1.711 (2,0)	107 (0,4)	73 (0,4)	918 (3,8)	613 (3,8)
Polypharmazie im Median [IQR]	9 [5, 13]	8 [5, 11]	8 [5, 12]	11 [7, 16]	11 [7, 16]
Follow-up-Zeit im Median [IQR]	1.503 [83, 1825]	1.825 [1134, 1825]	1.804 [1127, 1825]	1.131 [481, 1825]	1.144 [475, 1.825]
Antithrombotika (%)	40.437 (46,3)	11.760 (42,0)	8.018 (42,9)	12.353 (50,7)	8.306 (51,2)
Lipidsenker (%)	39.431 (45,2)	14.271 (50,9)	9.546 (51,1)	9.280 (38,1)	6.334 (39,0)
Antihypertensiva (%)	6.256 (7,2)	1.832 (6,5)	1.213 (6,5)	1.936 (7,9)	1.275 (7,9)
Eventrate innerhalb von 5 Jahren					
Composit-Endpunkt: Tod oder Majoramputation (%)	30.635 (35,1)	5.514 (19,7)	3.728 (20,0)	12.852 (52,8)	8.541 (52,6)

Tod (%)	29.129 (33,4)	5.323 (19,0)	3.592 (19,2)	12.118 (49,8)	8.096 (49,9)
Majoramputation (%)	4.256 (4,9)	401 (1,4)	255 (1,4)	2.169 (8,9)	1.431 (8,8)
Myokardinfarkt (%)	10.180 (11,7)	3.073 (11,0)	2.142 (11,5)	3.007 (12,3)	1.958 (12,1)
Schlaganfall (%)	11.874 (13,6)	3.541 (12,6)	2.295 (12,3)	3.596 (14,8)	2.442 (15,0)

Tabelle 7 Prognosemodell mit Cox-Regression zum 5-Jahre amputationsfreien Überleben für Claudicatio intermittens: LASSO-Methode mit Hazard Ratio (HR) und 95% Konfidenzintervall (engl. confidence intervals, CI); die Top 10 Variablen und Risikoscore sortiert nach der höchsten Breiman-Importance (*multipliziert mit 10.000)

Top 10 Variablen	HR (95% CI)	Breiman*	GermanVasc Score
1) Alter > 80 Jahre (Referenz: 40-60)	4,80 (4,35-5,30)	1168	16
Alter 71-80 Jahre	2,21 (2,02-2,43)	552	8
Alter 61-70 Jahre	1,50 (1,36-1,66)	144	4
2) Männliches Geschlecht	1,33 (1,26-1,41)	73	3
3) Krebs	1,62 (1,48-1,77)	69	5
4) Keine Dyslipidämie (ICD E78)	1,21 (1,14-1,27)	44	2
5) Alkoholabusus	1,75 (1,56-1,97)	33	6
6) Lungendurchblutungsstörung	1,56 (1,46-1,67)	31	4
7) Vorheriger Krankenhausaufenthalt	1,25 (1,18-1,32)	27	2
8) Diabetes	1,46 (1,38-1,55)	26	4
9) Dialyse	3,31 (2,74-3,98)	17	12
10) Flüssigkeits- und Elektrolytstörung	1,61 (1,51-1,71)	16	5
Risikogruppe, C Statistik (95% CI)	HR (95% CI)	Amputation oder Tod nach 5 Jahren (%)	Bereich
<i>c=0,70 (0,69-0,71)</i>			0 - 49
Niedrig	Referenz	8,7	0 - 7
Niedrig-moderat	1,54 (1,32-1,79)	13,0	8 - 10
Moderat	2,37 (2,07-2,70)	19,1	11 - 14
Moderat-hoch	3,82 (3,37-4,34)	28,9	15 - 19
Hoch	7,48 (6,63-8,45)	47,6	20 - 49

Tabelle 8 Prognosemodell mit Cox-Regression zum 5-Jahre amputationsfreien Überleben für chronische extremitätengefährdende Ischämie: LASSO-Methode mit Hazard Ratio (HR) und 95% Konfidenzintervall (engl. confidence intervals, CI); die Top 10 Variablen und Risikoscore sortiert nach der höchsten Breiman-Importance (*multipliziert mit 10.000)

Top 10 Variablen	HR (95% CI)	Breiman*	GermanVasc Score
1) Alter > 80 Jahre (Referenz 40-60)	2,94 (2,72-3,17)	1339	11
Alter 71-80 Jahre	1,84 (1,70-1,99)	341	6
Alter 61-70 Jahre	1,39 (1,28-1,51)	76	3
2) Gangrän	1,55 (1,48-1,62)	148	4
3) Unspezifische Demenz (F03)	1,87 (1,74-2,01)	46	6
4) Dialysepflichtigkeit	1,74 (1,61-1,88)	41	6
5) Herzinsuffizienz	1,37 (1,32-1,43)	38	3
6) Vaskuläre Demenz (F01)	2,02 (1,84-2,21)	31	7
7) Krebs	1,47 (1,39-1,57)	31	4
8) Flüssigkeits- und Elektrolytstörung	1,34 (1,29-1,39)	29	3
9) Niereninsuffizienz	1,26 (1,21-1,31)	20	2
10) Kardiale Arrhythmien	1,23 (1,18-1,28)	17	2
Risikogruppe, C Statistik (95% CI)	HR (95% CI)	Amputation oder Tod	Bereich
c=0,69 (0,68-0,70)		nach 5 Jahren (%)	0 - 41
Niedrig	Referenz	25,2	0 - 7
Niedrig-moderat	2,06 (1,89-2,24)	45,5	8 - 12
Moderat	3,06 (2,81-3,33)	59,1	13 - 15
Moderat-hoch	4,61 (4,26-4,99)	73,7	16 - 20
Hoch	7,83 (7,24-8,48)	88,2	21 - 41

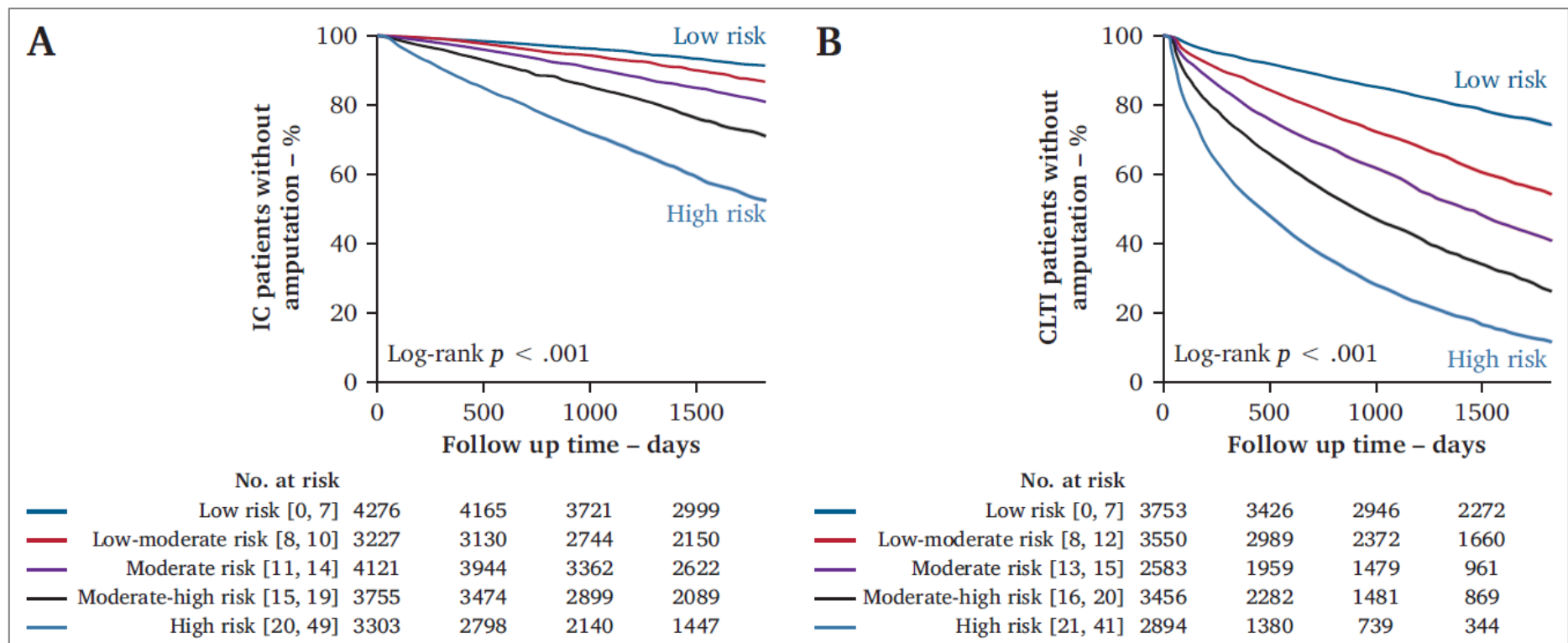


Abbildung 3 Kaplan Meier Kurven und Risikotabelle des GermanVasc Risikoscores für das 5-Jahre amputationsfreie Überleben stratifiziert nach Claudicatio intermittens (engl. intermittent claudication, IC) und chronische extremitätengefährdende Ischämie (engl. chronic limb-threatening ischaemia, CLTI) der fünf Risikogruppen: Niedriges Risiko (engl. low risk), moderates Risiko (moderate risk), und hohes Risiko (high risk) inklusive p-Wert des Log-Rank-Test.

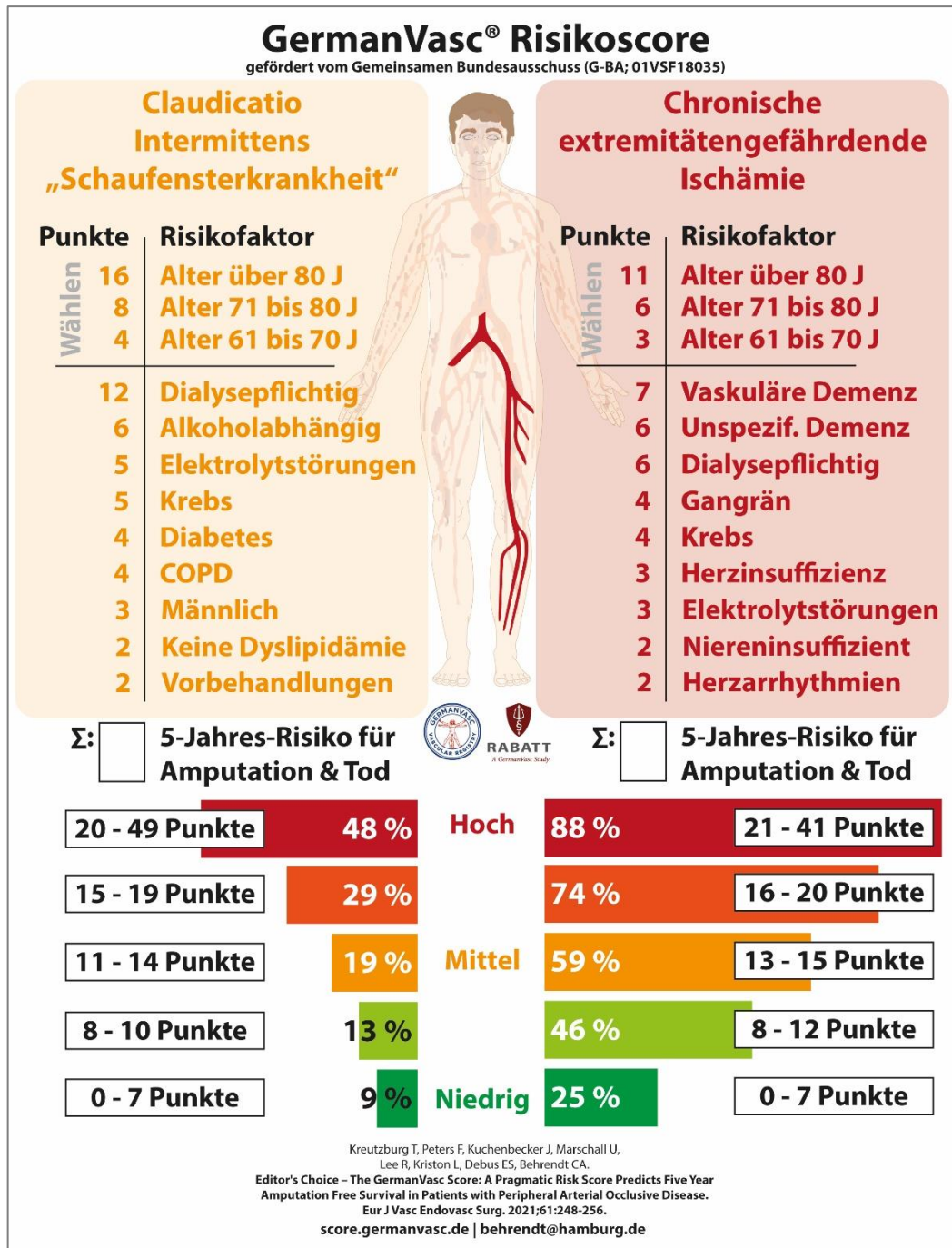


Abbildung 4 Der GermanVasc Risikoscore jeweils für Patient:innen mit Intermittens Claudicatio (Fontaine II) und chronische extremitätengefährdende Ischämie (Fontaine III-IV); Chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (engl. chronic obstructive pulmonary disease, COPD)

1.4 Diskussion

Die vorliegende kumulative Dissertationsschrift beschäftigt sich mit der Versorgungsforschung zum Langzeitverlauf von Patient:innen mit PAVK nach invasiver stationärer Behandlung anhand von bundesweiten Routinedaten in Deutschland. Hierbei wurden faktisch anonymisierte Forschungsdaten durch eine bundesweite gesetzliche Krankenversicherung genutzt. In den beiden dieser Arbeit zugrundeliegenden Erstpublikationen konnte ein Überblick über das Komorbiditätsprofil und den langfristigen Behandlungsverlauf der PAVK gegeben werden.

Mit der ersten Publikation konnte gezeigt werden, dass Routinedaten der BARMER-Krankenkasse geeignet sind, um Zeittrends zu standardisierten PAVK-Hospitalisierungen, Prävalenzen und Inzidenzen abzuschätzen (89). Zur populationsbasierten Prävalenz- und Inzidenzschätzung der PAVK stehen bisher kaum verfügbare bzw. vergleichbare Analysen aus Deutschland zur Verfügung. Die Komorbiditätsraten sind dagegen vergleichbar mit früheren Routinedatenanalysen anderer Arbeitsgruppen (24, 67).

Des Weiteren konnte mit der zweiten Publikation ein auf dem Machine Learning-Verfahren basierender Score zur 5-Jahres-Prognose von amputationsfreiem Überleben nach stationärem Indexaufenthalt entwickelt werden (69). Dieser pragmatische Risikoscore für Claudicatio Intermittens und chronische extremitätengefährdende Ischämie (IC und CLTI) kann Patient:innen in fünf Gruppen von niedrigem bis hohem Risiko in Bezug auf Tod oder Amputation einordnen. Dafür werden lediglich zehn im klinischen Alltag anwendbare Variablen benötigt. Der Risikoscore konnte für beide Gruppen einen guten Vorhersagewert (C Statistik) erzielen. Die Ergebnisse zum Langzeitverlauf bestätigten dabei aktuelle Analysen großer Versorgungsdaten aus den Vereinigten Staaten und Australien (104-107). Durch die freie Bereitstellung des

Risikoscores über eine Website mit Online-Kalkulator wird eine Anwendung in der klinischen Praxis unterstützt (<https://score.germanvasc.de>).

1.4.1 Zeittrends

Die Trends der stationären Behandlung wurden für den Zeitraum von 2008 bis 2016 ermittelt (89). Es wurde ein Anstieg der Hospitalisierungen, der Prävalenz und der endovaskulären Verfahren nach Alters- und Geschlechtsstandardisierung festgestellt, hingegen ein leichtes Sinken der Inzidenzen und der Majoramputationen (89). Der Anteil an IC- und CLTI-Patient:innen ist nahezu gleich (47% bzw. 49%). Im Schnitt waren die Patient:innen bei ihrer Erstdiagnose in 2016 ein Jahr älter im Vergleich zu Jahr 2008, davon 46% der Patient:innen weiblich. Die Komorbiditätsraten konnten über die Zeit im Bereich von -4% und +6% als relativ stabil eingeschätzt werden (89).

Hospitalisierung

Die beobachtete Zunahme der Hospitalisierungen bestätigt vorhergehende Analysen von Versorgungsdaten (104-107) und lässt sich zum Teil durch den chronischen und progressiven Charakter dieser atherosklerotischen Erkrankung aber auch durch Änderungen der Patient:innenselektion sowie demographische Veränderungen erklären. Die PAVK gilt bisher als unheilbar, sodass Patient:innen teilweise über die Jahre mehrfach behandelt werden müssen. Die relevante Rate an Re-Interventionen, also erneuten invasiven Prozeduren im Verlauf, wird derzeit kontrovers diskutiert. In der prospektiven GermanVasc-Kohortenstudie, die zwischen 2018 und 2020 etwa 5.600 Patient:innen mit invasiven Behandlungen der symptomatischen PAVK in Deutschland eingeschlossen hat, wurden etwa die Hälfte der Patient:innen in der Vorgeschichte bereits invasiv revaskularisiert oder amputiert (52). In der Sekundärdatenanalyse von Malyar et al. mit fall- bzw. prozedurbezogenen Daten des Statistischen Bundesamtes zur Krankenhaussterblichkeit wurde ebenfalls über einen Anstieg der Hospitalisierungen berichtet (24). Die aktuelle Analyse ergänzt diese ersten Hinweise durch longitudinal

verknüpfte Daten. Erst dadurch kann der individuelle Behandlungsverlauf der Patient:innen dargestellt werden (69).

Prävalenz und Inzidenz

Es sind ein Anstieg der Prävalenz und leichtes Sinken der Inzidenz, d.h. der neu diagnostizierten PAVK-Patient:innen, pro Jahr festgestellt worden (89). In der Global Burden of Disease Study bestätigte sich ein Sinken der Inzidenz in 15 europäischen Ländern von 1990 bis 2017 (108). Interessanterweise stehen diese Ergebnisse aktuellen Analysen entgegen, die nicht selten von einem dramatischen Anstieg der Prävalenz aber auch der Inzidenz, sogar von einer Pandemie der PAVK berichten (29, 109). Eine mögliche Erklärung der diskrepanten Studiendaten liegt in der Auswertemethodik, da entweder Re-Operationen mehrfach gezählt wurden oder aber die Diagnostik und damit Identifikation einer PAVK verbessert wurde. Somit stiege die Anzahl der neudiagnostizierten PAVK, obwohl diese vermutlich lediglich in einem früheren Stadium entdeckt wurde (Screening-Effekt).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die epidemiologischen Begriffe Prävalenz und Inzidenz in der verfügbaren Literatur zur PAVK nicht immer eindeutig verwendet wurden. Es wird empfohlen, stets zwischen Hospitalisierungen, prävalenten sowie inzidenten Patient:innen in den Zielpopulationen zu unterscheiden und diese Kennwerte nach epidemiologischen Standards zu erheben, um die Versorgungsrealität adäquat beurteilen zu können (110). Zudem ist bei der Nutzung longitudinaler Versorgungsdaten zur Inzidenzschätzung auf eine ausreichende Rückschauzeit (Lookback) zu achten, was insbesondere bei der Forschung zu chronischen Erkrankungen eine maßgebliche Rolle zu spielen scheint (23). Die erste Forschungsfrage, ob die Inzidenz gestiegen ist, lässt sich für unseren Beobachtungszeitraum für die BARMER-Routinedaten somit mit Nein beantworten. Vielmehr ließ sich die Hypothese generieren, dass die beobachteten Zeittrends aufgrund der Behandler:innen-Präferenz bzw. Patient:innen-Selektion mitverursacht wurden.

Alter und Geschlecht

In den Trendanalysen wurde ein Alterseffekt beobachtet, der diese Aussage stützt (89). Insbesondere die Altersgruppe 70-80 Jahre wies einen Zuwachs bei Index-Aufenthalten im Krankenhaus auf. Atherosklerotische Erkrankungen, wie die PAVK, hängen stark vom Alter ab, was in dieser Analyse bestätigt werden konnte. In einem systematischen Review von Song et al. wurden Prävalenzen der PAVK aus 118 Artikeln und 15 Ländern verglichen (111). Auch hier stieg die Prävalenz mit dem Alter an (111). Der beobachtete Alterseffekt lässt sich vor allem durch den demografischen Wandel erklären. Immer mehr Menschen werden älter bzw. die Lebenserwartung steigt. Entsprechend werden künftig die PAVK-bedingten Hospitalisierungen der Gesamtbevölkerung zunehmen (49, 112, 113).

Der Anteil der stationär behandelten Frauen bei Erstdiagnose war in 2009 46,0% (89). Malyar et al. berichtete in einer fallbezogenen Analyse jedoch nur von 35,2% (24). Der Unterschied könnte an der abweichenden Kohortenstruktur liegen. Werden Männer häufiger re-interveniert, gehen diese mehrfach, Frauen jedoch nur einfach in einer fallbezogenen Analyse mit ein (24). Frauen sind zudem in den RCTs unterrepräsentiert (114). Während in einer systematischen Literaturrecherche mit 37 Beobachtungsstudien von 40% Frauenanteil für die PAVK berichtet wurde, konnten hingegen in den RCTs lediglich 22% Frauen eingeschlossen werden (114, 115). Die Gründe dafür sind vielschichtig, denn die Symptome von Frauen können atypisch oder asymptomatisch sein. Frauen werden daher weniger von Ärzt:innen für einen möglichen Einschluss in eine Studie erkannt (116-119). Insbesondere Herzerkrankungen und Herzinfarkte werden bei Frauen seltener oder später erkannt und behandelt, u.a. bei Arzneimittelverschreibungen (32, 120, 121). Auch ist der Frauenanteil in den Studien von 1994 bis 2017 kaum gestiegen, sodass hier Handlungsbedarf besteht. Dies wäre in zukünftigen Studien genauer zu beachten (115). Mögliche Geschlechtsunterschiede sollten bei Herzkreislauf- und weiteren Krankheiten sowohl bei der Diagnostik und dem

Studieneinschluss als auch bei der Behandlung mehr in den Fokus rücken (Gendermedizin).

Elixhauser

Die Elixhauser-Komorbiditätsgruppen sind ein weit verbreitetes Verfahren zur Kategorisierung der Komorbiditäten in Routinedaten anhand der ICD-Codes (72, 73, 122). Die Komorbiditätsraten von 2008 bis 2016 sind in dieser Analyse im Bereich von -4% bis +6% stabil (89). Der Anteil der häufigsten Komorbiditäten, insbesondere weitere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, ist mit Malyar et al. vergleichbar (24). Der Anteil an arterieller Hypertonie von 69% und in dieser Arbeit mit 66% in 2008 ist nahezu identisch, der von Diabetes bzw. chronischer Niereninsuffizienz etwas niedriger (Diabetes 35% vs. 30%, Niereninsuffizienz 29% vs. 22%) (24). Auch mit weiteren Publikationen sind die Raten an arterieller Hypertonie, Diabetes und Übergewicht mit unserer Analyse vergleichbar (67, 123). In der PSI-Studie (engl. percutaneous infrainguinal stent, PSI) ist der Anteil an Diabetiker:innen mit 32% bei IC und 57% bei CLTI höher, wobei in beiden Studien das Alter im Median 71 Jahre betrug (124).

Bemerkenswert ist grundsätzlich der Umstand, dass die verfügbaren Registerstudien in Deutschland in der Regel endovaskulär behandelte Kohorten einschlossen, womit ein direkter Vergleich mit dieser weniger selektiven Kohorte nicht ohne weiteres möglich erscheint. Für die Beurteilung der Komorbiditäten ist jedoch zum einen in (prospektiven) Studien eine Definition der Erkrankung oder des Schwellwerts (z.B. Blutzuckerwert des Hämoglobins, HbA1C bei Diabetes) und zum anderen in Routinedaten eine transparente Darstellung der verwendeten Codierungen erforderlich, um Vergleiche ziehen zu können.

Die zeitlichen Veränderungen der Komorbiditätsraten über acht Jahre ist mit -4% bis +6% als gering für alle PAVK-Patient:innen mit stationärer Erstdiagnose einzuschätzen und vergleichbar mit vorhandener Fachliteratur. Die zweite Forschungsfrage, ob die

Komorbiditäten im Verlauf gestiegen sind, lässt sich somit für die meisten Elixhausergruppen ebenfalls mit Nein beantworten. Für arterielle Hypertonie (+6%) und Schilddrüsenunterfunktion (+5%) wären weitere Analysen über die Folgejahre zur Beantwortung dieser Frage notwendig.

Amputation

Das Sinken der Majoramputationen bei gleichzeitigem Anstieg der Minoramputationen wurde ebenfalls von Kröger et al. berichtet (125). Auch in den USA wurde dieser Trend bei gleichzeitigem Anstieg der endovaskulären Verfahren festgestellt (126). Eine populationsbasierte Beobachtungsstudie konnte ein leichtes Sinken der Amputationsraten feststellen, der Trend war allerdings nicht signifikant (127). Im internationalen Vergleich gibt es große Unterschiede in der Amputation je 100.000 Einwohner:innen. Am höchsten war die Rate in Ungarn (41,4) und in der Slowakei (29,1). In Deutschland waren es 18,7 je 100.000 Einwohner:innen und damit deutlich höher als in Neuseeland (7,2) und Spanien (7,7) (128). Mögliche Ursachen könnten ein Unterschied im Lebensstil und in der Verteilung der Risikofaktoren, der Struktur der gefäßchirurgischen Kliniken oder das generell abweichende Gesundheits- bzw. Erlössystem im jeweiligen Land sein. Auch in Moxey et al. wurden große Unterschiede zwischen den Ländern berichtet, insbesondere durch diabetische Fußkliniken konnte ein Rückgang von Amputationsraten verzeichnet werden (129). In Hughes et al. wurden die Amputationsraten von 19 Ländern von 1990 mit 2017 verglichen (130). Auch hier zeigten sich ein Rückgang der Majoramputation und eine Zunahme der Minoramputationen unterhalb des Knöchels. In den USA gab es den größten Rückgang um -22%. In Australien hingegen ist das Amputationsrisiko weiterhin sehr hoch mit sogar einem Anstieg bis 2017, am geringsten ist es in den Niederlanden (130). Obwohl das Gesundheitssystem vermehrte Kosten durch chronische Erkrankungen aufweist (131), können schwere Folgeschäden wie Majoramputationen verzögert oder sogar verhindert werden. Die individuellen Folgeschäden einer Amputation für die Mobilität mit Rollstuhl

oder Prothese und damit der Lebensqualität sind weitreichend. Sowohl die Pflegebedürftigkeit als auch mögliche Änderung der Wohnsituation bedeuten Verluste des gewohnten Umfeldes und dramatische Einschränkungen der persönlichen Unabhängigkeit der Patient:innen (125, 132, 133). Eine Amputation kann als beklemmend wahrgenommen werden, einhergehend mit einer Sorge vor Schmerzen oder vermehrten Krankenhaus- oder Rehabilitations-Aufenthalten (133). Die insgesamt sinkenden Amputationsraten deuten auf eine positive Entwicklung hin, dass Amputationen der unteren Extremitäten durch gefäßmedizinische Komplementärbehandlungen vermieden werden können. Diese sind daher im internationalen Konsens als wichtiger Ergebnisqualitätsindikator anzusehen.

Mortalität

Für die Krankenhaussterblichkeit konnte von 2008 bis 2016 ebenfalls ein Sinken von -1% festgestellt werden (89). Dieser Trend wurde auch in Malyar et al. berichtet (2005 zu 2009: -0.4%) (24). Grundsätzlich steigt die Mortalität mit der Schwere der PAVK an, wobei das klinische Stadium der Erkrankung in Routinedaten als entsprechender Proxy genutzt werden kann (134). Agnelli et al. berichteten in einem systematischen Review eine Mortalität von 113 pro 1.000 Personenjahre für IC und 183 pro 1.000 Personenjahre für CLTI. Somit weist CLTI eine deutlich höhere Mortalität auf (135, 136).

Die Ursachen sowohl für das Sinken der Amputationen als auch der Krankenhaussterblichkeit sind als Erfolge zu bewerten. Die Ursachen können jedoch nicht eindeutig erklärt werden. Die Behandlungsverfahren und Innovationen in der Medizintechnik sind mögliche Ursache, auch die vermehrt durchgeführten (endovaskulären) Revaskularisierungen mit guten Offenheitsraten. Darüber hinaus existieren eine generelle Verbesserung der medikamentösen Behandlung oder individuelle Lebensstilveränderung. Die Kausalität zu den Revaskularisierungen konnte in dieser Arbeit aufgrund des Studiendesigns einer retrospektiven Beobachtungsstudie nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Stationäre Kosten

Mit unserer Analyse konnten wir einen Kostenanstieg bis zum Jahr 2016 (6.000€) feststellen (89), dieser deckt sich mit den Ergebnissen von Malyar et al. (24). Mit anderen Ländern sind stationäre Kosten nicht unbedingt vergleichbar, da z.B. in den USA die Kosten einer Prozedur doppelt so hoch sind wie in Deutschland (137).

Die Behandlung von PAVK ist sowohl durch die hohe Fallzahl als auch die hohen individuellen Kosten ein großer Budgetfaktor für das Gesundheitssystem. Zum einen die medizinischen Eingriffe und der stationäre Aufenthalt selbst, als auch mögliche Wiederaufnahmen, insbesondere von CLTI-Patient:innen sowie zusätzliche medikamentöse Behandlungen (24, 131, 138, 139). Wichtig wäre somit auch ein Vergleich der Kosteneffektivität von verschiedenen Behandlungsverfahren wie endovaskulärer vs. offener Chirurgie.

1.4.2 Risikoscore

Der GermanVasc Score ist geeignet, um stationär behandelte Patient:innen mit nur zehn Variablen in fünf Risikogruppen einzuteilen und somit den Verlauf über fünf Jahre zum amputationsfreien Überleben vorherzusagen. Die 5-Jahres-Prognose ist ein weit verbreitetes Verfahren zur Abschätzung der Mortalität einer Erkrankung oder Erfolgchance für eine Behandlung, wie z.B. einer Chemotherapie in der Onkologie (140). Mithilfe der beiden Scores können Patient:innen gezielt schon beim Aufklärungsgespräch informiert werden. Für den Risikoscore ist die Stratifizierung in Patient:innen mit Claudicatio intermittens und chronischer extremitätengefährdender Ischämie (IC und CLTI) entscheidend, da sich die Symptomatik, Behandlung und auch die Prognose von IC und CLTI unterscheiden. Die Kurven weisen ein deutlich anderes Niveau und einen anderen Verlauf zwischen diesen beiden Kohorten auf (69). Im Vergleich zu anderen Scores gibt es den Vorteil, dass auch ein Risikoscore für IC-Patient:innen entwickelt wurde, während vorhergehende Scores primär fortgeschrittene Stadien eingeschlossen haben.

Alter und Geschlecht

Für beide Kohorten IC und CLTI gilt, dass das Alter den stärksten Einfluss auf das amputationsfreie Überleben hat. Da der Zusammenhang nicht linear ist, haben wir uns für eine Gruppierung im 10-Jahresabstand entschieden, je älter das Individuum, desto höher der Punktwert (69). Das Alter ist auch jeweils eine Variable des Scores PREVENT III, CRAB, Smart, VQI und Soga et al. (80, 83-86, 141).

Für IC wurde das männliche Geschlecht ausgewählt, für CLTI hingegen nicht. Nur der Score von Arruda-Olson et al. berücksichtigt geschlechtsspezifische Unterschiede (88). Das Geschlecht sollte für derartige Analysen somit mehr Berücksichtigung finden. Insbesondere bei früheren Krankheitsstadien, wie IC, wenn die Erkrankung noch nicht durch offene Wunden oder ischämische Ruheschmerzen auffällt, können Frauen einen Nachteil durch atypische klinische Symptomatik haben (115-119, 142). Idealerweise werden Frauen und Männer jedes Stadiums berücksichtigt, um mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Versorgung aufdecken zu können. Nur so kann man dem sogenannten „gender health gap“, also einer möglichen Benachteiligung durch das Geschlecht, z.B. durch Verzögerung des Therapiebeginns durch eine fehlende Diagnosestellung, entgegenwirken (32, 115, 116, 143).

Dialyse, Krebs und Elektrolytstörung

Neben dem Alter sind folgende Variablen für beide Gruppen ausgewählt worden: Dialysepflichtigkeit, Krebs und Elektrolytstörung. Die Dialysepflichtigkeit beschreibt eine terminale Niereninsuffizienz und verschlechtert die Prognose bei PAVK (144). Krebs hat eine hohe Mortalität, etwa jeder vierte Tod ist durch Krebs verursacht und ist damit nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache Deutschlands (145). Für unterschiedliche Krebsformen gibt es allerdings unterschiedliche Schätzungen für das 5-Jahres-Überleben, wie Haberland et al. dargestellt haben (146). Sowohl für PAVK als auch für Krebs gilt: je früher die Krankheit erkannt und behandelt wird, desto besser die Prognose (147). Krebs ist ebenfalls ein Prädiktor in ERICVA, jedoch in keinem anderen

Score (87). Eine Elektrolytstörung wurde bisher bei keinem anderen Score als Prädiktor identifiziert. Diese Elixhauser-Gruppe ist eine Zusammenfassung von mehreren Erkrankungen wie Überfunktion der Hypophyse, Volumenmangel, Störungen wie des Natrium- oder Kaliumspiegels oder des Säure-Basen-Gleichgewichts (72). Diese Störungen werden vermutlich kodiert, weil diese auch stationär im Bluttest auffällig und behandlungswürdig waren. Inwiefern dies Einfluss auf das amputationsfreie Überleben hat, bedarf weiterer Forschung.

COPD und Alkohol

Für IC wurden die chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (COPD) und der Alkoholabusus ausgewählt (69). Diese können Prädiktoren für eine Tabak- oder Alkoholsucht bzw. einen (langjähriger) ungünstigen Lebensstil sein.

COPD ist stark mit dem Rauchen und PAVK assoziiert (148). Für beide Erkrankungen ist ein Rauchstopp auf dem Boden hochwertiger Evidenz empfehlenswert (51). Auch besteht für das Rauchen und die Entstehung von PAVK ein Dosis-Wirkungs-Prinzip, d.h. je stärker und je mehr Jahre geraucht wird, desto höher das Risiko an einer PAVK zu erkranken (149). Die beste und kostengünstigste Präventionsmaßnahme ist demnach, gar nicht erst mit dem Rauchen zu beginnen.

Hoher Alkoholkonsum bei PAVK ist ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, da es insbesondere der Leber schadet. Somit kann die Leber keine anderen Schadstoffe mehr aus dem Körper herausfiltern (61). Weitere Erklärungsansätze ergeben sich aus der geringeren Adhärenz bzw. Compliance der abhängigen Patient:innen, den evidenzbasierten Empfehlungen und Arzneimitteltherapien zu folgen.

Dyslipidämie

Die Dyslipidämie ist vermutlich ein Prädiktor für die Verschreibung von Lipidsenkern wie Statinen, d.h. die Überlebenschance verbessert sich bei Einnahme dieser Medikamente (32). Der Überlebensvorteil bei Einnahme von Lipidsenkern wie Statinen konnte auch in

anderen Beobachtungsstudien gezeigt werden (Überleben HR 0.80 bzw. 0.83, Amputation HR 0.81) (150-152).

Früherer Krankenhausaufenthalt

Der frühere Krankenhausaufenthalt wird als Prädiktor für weitere behandlungsbedürftige Erkrankungen und somit für Multimorbidität angenommen. Diese beeinflusst die Progression von atherosklerotischen Erkrankungen und das 5-Jahres-Überleben negativ (143). Diese können wiederum nur in longitudinalen Daten gemessen und für Analysen mit einbezogen werden.

Diabetes und Dialyse

Die Variablen Diabetes und Dialyse wurden für den Risikoscore ausgewählt, genauso wie in FINNVASC sowie PREVENT III (79, 80). Der Zusammenhang zwischen Diabetes und PAVK wurde in einem systematischen Review aufgearbeitet. Für PAVK-Patient:innen mit Diabetes sind Outcomes wie perioperative Komplikationen, Amputationsraten und Mortalität höher im Vergleich zu Nicht-Diabetikern (7). Diabetes und insbesondere ein Typ-2-Diabetes kann Folge einer ungünstigen Ernährung, aufgrund Bewegungsmangels oder zum Teil genetisch bedingt sein. Diabetes kann die Behandlung erschweren, was eine ungünstigere Prognose zur Folge haben kann.

Die ausgewählten Variablen für IC können somit als plausibel angesehen werden und sind geeignet für eine externe Validierung, da diese häufig in weiteren Registern oder Studiendaten zur Verfügung stehen. Gegenwärtig findet vor diesem Hintergrund allerdings eine kontroverse Diskussion statt, ob Diabetes als typischer Risikofaktor oder komplementäre Entität anzusehen ist (7).

Gangrän

Für die CLTI-Kohorte konnte neben dem Alter der Schweregrad in Form von Gangrän als Variable identifiziert werden. Gangrän ist ebenfalls bei den Scores FINNVASC, PREVENT III, CRAB, BASIL, Soga et al. und VQI in Form von Gewebeverlust enthalten und stark mit dem amputationsfreien Überleben assoziiert (79, 80, 84).

Demenz

Des Weiteren ist Demenz, insbesondere die vaskuläre Demenz, eine prädiktive Variable für altersbedingte Gebrechlichkeit (englisch frailty) (83, 153). Kardiale Arrhythmien und Herzinsuffizienz wurden als Prädiktoren identifiziert und sind ein Indikator für die Bedeutung der polyvaskulären Erkrankung, also dem Befall unterschiedlicher Gefäßregionen. Falls zusätzlich eine Herzerkrankung vorliegt, wird die 5-Jahres-Prognose negativ beeinflusst. Demenz sollte für Herzkreislaufstudien aber auch in weiteren Studienprojekten bei einer Studienpopulation 65 Jahre oder älter stets miterfasst werden.

Niereninsuffizienz

Das Vorhandensein einer Niereninsuffizienz wurde ebenfalls in CRAB, VQI und Soga et al. identifiziert (82, 83, 85). Die GermanVasc Risikoscores weisen somit zum Teil dieselben Variablen analog den bisherigen Scores in der Literatur auf. Allerdings sind einige der Scores aus der Literatur nur für die 30-Tage-Mortalität entwickelt worden, wie der van Walraven Score oder CRAB (77, 82). Prädiktoren für kurzzeitige Ereignisse sind nur zum Teil auf langfristige Prognosen anwendbar. Im Vergleich zur Literatur erscheinen somit auch die Variablen des CLTI-Scores plausibel.

Aufgrund der bemerkenswert unterschiedlichen Basisparameter sowie langfristigen Behandlungsergebnisse ist auch in zukünftigen Projekten eine Stratifizierung für Vorhersagemodelle nach bestehendem PAVK-Schweregrad sinnvoll.

Zwischenfazit

Die resultierenden fünf Risikogruppen des GermanVasc Scores erzielten eine hohe Diskriminierung, sodass diese für zukünftige patient:innenzentrierte Aufklärungsgespräche zum stationären Aufenthalt Anwendung finden könnten. Der Score kann PAVK-Patient:innen helfen, die schwerwiegende Bedeutung ihrer Erkrankung und deren langfristigen Verlauf besser zu verstehen. Die dritte Forschungsfrage kann somit mit Ja beantwortet werden, denn es konnte eine Vorhersage für Tod oder Amputation getroffen werden. Die vierte Forschungsfrage zur Unterscheidung in Niedrig- bis Hochrisikogruppen lässt sich ebenfalls mit Ja beantworten.

1.4.3 Stärken

Routinedaten haben vier große Vorteile:

- die longitudinale Datenstruktur (sofern über die gewählte Krankenkasse und Dateninfrastruktur verfügbar),
- die große Fallzahl,
- eine gute Vollständigkeit wesentlicher Variablen und
- die rasche Verfügbarkeit mit nur geringem Datenverzug.

Durch den longitudinalen Verlauf sind patient:innenbasierte Inzidenzschätzungen, wie in dieser Arbeit erst möglich. Außerdem lässt sich eine Verzerrung bei der Abschätzung epidemiologischer Kennwerte in rein prozedur- bzw. fallbasierten Datensätzen vermeiden. In Malyar et al. zur Sterbestatistik werden lediglich Behandlungsfälle (Hospitalisierungen) analysiert, sodass Mehrfachaufnahmen und Re-Interventionen an derselben Person als mehrere Fälle gewertet werden und es somit zu einer Verzerrung der tatsächlichen Versorgungsrealität kommen kann (24). In der kürzlich abgeschlossenen GermanVasc-Registerstudie zur Versorgungsrealität der PAVK in 31 deutschen Gefäßzentren konnte dargestellt werden, dass etwa 50% aller invasiv

revaskularisierten Patient:innen zuvor bereits weitere Behandlungen aufwiesen, was diesen Aspekt unterstreicht (52). Eine Verknüpfung auf Personenebene, falls es mit den Daten möglich ist, sollte favorisiert werden, um eben diese Verzerrungen zu vermeiden. Mithilfe eines Lookbacks lassen sich prävalente von inzidenten, d.h. erkrankten von neu erkrankten Patient:innen unterscheiden. Dabei gilt je länger der Lookback ist, desto genauer wird die Inzidenzschätzung (90).

Die BARMER ist eine der größten gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland und ermöglicht eine Darstellung des bundesweiten Geschehens. Andere Krankenkassen, wie etwa die AOK mit ihrem wissenschaftlichen Institut (WIdO) ermöglichen dagegen zusätzlich eine regionale Darstellung des Versorgungsgeschehens. Durch das Wissenschafts-Data-Warehouse der BARMER stehen diese Daten zu Forschungszwecken zur Verfügung. Häufige Erkrankungen, wie die PAVK, können durch die große Fallzahl differenziert dargestellt werden und somit eine gute Annäherung für Analysen für ganz Deutschland sein (65).

Prospektive Langzeitstudien zur PAVK in Deutschland gibt es bisher nicht, sodass es keine adäquate Inzidenzschätzung aus Kohortenstudien gibt. Auch für die Gutenberg Health Study als deutsche Kohorte mit 15.010 Patient:innen wurde eine Inzidenzschätzung nur allgemein für Events mit kardiovaskulären Erkrankungen durchgeführt, nicht separat für PAVK (154).

Dadurch, dass diese Daten zu Abrechnungszwecken erhoben werden, besteht eine hohe Vollständigkeit. Es liegen sowohl Stammdaten als auch medizinische Daten aus den ambulanten, stationären und weiteren Sektoren zur Verfügung. Durch den Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) in Deutschland sind diese intersektoralen Daten extern geprüft und wissenschaftlich validiert worden, insbesondere für harte Endpunkte wie Mortalität (67).

Die Abrechnungsraten der BARMER stehen bereits bei der Festlegung der Fragestellung zur Verfügung. Im Vergleich zu prospektiven (randomisierten kontrollierten) Studien sind keine Rekrutierung und damit keine langen Wartezeiten sowie Kosten für Studienpersonal etc. bis zur Auswertung notwendig (65). Auch gibt es einen geringeren Selektionsbias bzw. keine weitere Verzerrung durch einen Rekrutierungsprozess oder während der Datenerhebung, sogenannter „Recall bias“. Insbesondere aufgrund der geringen Kosten sind Routinedaten eine effektive Datenquelle für weitere Qualitätssicherungen in der Medizin und für populationsbasierte Versorgungsforschungsprojekte.

Routinedaten stellen somit eine Erweiterung der Evidenzbasis von prospektiven, randomisierten Studien dar. Teilweise können Ergebnisse von RCTs mit Beobachtungsstudien reproduziert werden, teilweise sind die Ergebnisse jedoch konträr, wie in Agnelli et al. berichtet (135). In diesem Paper wurden die Outcomes von CLTI-Patient:innen dargestellt. In RCTs wurde eine höhere Amputationsrate (142 vs. 99 pro 1.000 Personenjahre) berichtet, in Beobachtungsstudien hingegen eine höhere Mortalitätsrate (88 vs. 184) was auf die unterschiedliche Follow-up-Zeit und damit einhergehender Erfassung von Outcomes hindeutet (135).

Zusammengefasst konnten für diese Analysen Längsschnittanalysen mit guter Validität durchgeführt werden. Durch das statistische Verfahren der Alters- und Geschlechtsstandardisierung für die Zeittrends konnte eine verbesserte Vergleichbarkeit zu zukünftigen Prävalenz- und Inzidenzschätzungen erreicht werden. Durch das LASSO-Verfahren konnte für den Risikoscore ein datenbasiertes und weit verbreitetes Verfahren zur Variablenselektion angewendet werden. Durch die Breiman-Importance wurde zusätzlich ein datenbasiertes Bewertungsverfahren für die wichtigsten Modellvariablen verwendet.

1.4.4 Limitationen

Zu berücksichtigen ist, dass der GermanVasc Risikoscore auf der Konstitution bzw. den Komorbiditäten der Patient:innen bei deren Aufnahme basiert, d.h. bevor die stationäre Intervention durchgeführt wird. Veränderliche Risikofaktoren im weiteren Zeitverlauf nach der stationären Entlassung erhalten daher keine spezifische Berücksichtigung. Obwohl teilweise komplexe zeitabhängige Verfahren zur Modellierung von Risiken existieren, gibt es aber auch Hinweise darauf, dass die hier gewählten Modelle gleichermaßen robuste und valide Vorhersagen ermöglichen.

Abrechnungsdaten werden nicht primär für die Forschung gesammelt, sondern zumeist erst sekundär zu Forschungszwecken bereitgestellt. Dadurch müssen alle Vorteile und Nachteile dieser Datenquellen je nach Forschungsfrage abgewogen werden. Es muss allerdings angemerkt werden, dass der historische Grund der strukturierten Datensammlung auch die Darstellung der Versorgungsrealität und deren Qualitätssicherung umfasste, weshalb die oft beschriebene exklusive Erlösorientierung nicht korrekt erscheint. In der Praxis werden routinemäßig erhobene und an die Kostenträger übermittelte Daten mittlerweile auch in der Fläche für Projekte der Versorgungsforschung und Qualitätsentwicklung genutzt. Eine Beurteilung der Validität muss dennoch grundsätzlich kontextspezifisch erfolgen und sollte gezielt auch mögliche Erlösanreize bei der Kodierung beurteilen. Bemerkenswert ist vor diesem Hintergrund die Tatsache, dass ein mögliches Upcoding in Abrechnungsdaten von einer Unterrepräsentation von unerwünschten Outcomes in Primärdaten gespiegelt wird, was die Bedeutung der Validierung für die Forschung in ihrer Gesamtheit unterstreicht. Die BARMER-Gesundheitskohorte ist außerdem nicht ohne weitere Maßnahmen repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung, was sich aus immanenten Unterschieden bei der Alters-, Geschlechts- und Komorbiditätsverteilung ergibt. Hierfür stehen Methoden und komplementäre Datensätze zur Verfügung. Zudem konnten die in dieser Arbeit verfügbaren Daten lediglich für eine retrospektive Beobachtungsstudie

verwendet werden. Kausalität lässt sich bisher aufgrund des residuellen Confoundings in retrospektiven Beobachtungsstudien nicht valide nachweisen. Deshalb können keine prospektiven Studien wie RCTs ersetzt werden. Der primäre Zweck von Routinedatenanalysen sollte daher die Hypothesengenerierung und Qualitätsentwicklung bleiben.

Speziell für die PAVK gab es in 2014/2015 einen ICD-Codingwechsel. Die Anpassung der Codings wird durch das DIMDI umgesetzt, um Missverständnissen der Klassifikationsregeln vorzubeugen. Es ist wichtig, dass das DIMDI diese Codingwechsel transparent berichtet und idealerweise bei der elektronischen Datenerfassung Eingabefehler direkt angezeigt werden bzw. im Klinikbereich Schulungen mögliche Eingabefehler verhindern.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist, dass die Komorbiditäten lediglich anhand der Elixhauser-Gruppen als Sammelkategorien klassifiziert wurden (72). Dies schafft zwar eine gute Vergleichbarkeit zur bestehenden Literatur, aber weitere Aspekte, wie durchgeführte Prozeduren oder der Schweregrad einer Erkrankung, kann im DRG-System nicht immer adäquat unterschieden werden.

Zusätzlich könnte man die Komorbiditäten als zeitveränderliche Variablen im Cox-Modell berücksichtigen (155, 156). Dies hätte den Vorteil, dass speziell die nicht chronischen Komorbiditäten zu einem bestimmten Zeitpunkt Berücksichtigung finden und das Modell möglicherweise genauer geschätzt wird. Aufgrund des möglichst pragmatischen Ansatzes wurde in dieser Publikation jedoch darauf verzichtet.

Bei großen Datensätzen sollte stets beachtet werden, dass Ergebnisse oft signifikant sein können. Daher sollte für diese Größenordnung, wie bei Volkskrankheiten, in Routinedaten stets die klinische Relevanz und Effektstärke der Ergebnisse mit einbezogen werden. Ein interdisziplinäres Team aus methodenkompetenten Kliniker:innen, Statistiker:innen und Epidemiolog:innen, wie in der Forschungsgruppe

GermanVasc, kann für die valide Bewertung der Ergebnisse und Generierung zentraler Schlussfolgerungen für die medizinische Versorgung hilfreich sein.

In Routinedaten nicht näher erfasst bzw. durch Datenschutzaspekte vergrößert sind Informationen zu den Lebensumständen der Patient:innen wie Wohnort, Ein- oder Mehrfamilienhaus, Ernährung, Bewegung, Häufigkeit des Alkoholkonsums oder Rauchens durch z.B. Anzahl der Verpackungen im Laufe der Jahre (engl. pack years). Die Medikamentencompliance ist lediglich als Proxy durch die Verschreibung pro Quartal in den Daten vorhanden. Für das Rauchen und den Alkoholabusus existieren zwar ICD-Codes, aber diese sind vermutlich nicht ausreichend codiert, d.h. nur bei schweren Fällen erfasst. Bei Suchtkrankheiten besteht zusätzlich das Problem der sozialen Erwünschtheit (157-159). Die Gesamtbevölkerung ab auch im Alter von 65 Jahren und älter kann eine Kombination aus Tabakkonsum, Bewegungsmangel, ungünstiger Ernährung oder übermäßiger Alkoholkonsum den Verlauf der PAVK negativ beeinflussen. In der EPIC Norfolk Studie konnte gezeigt werden, dass vier ungünstige Lebensgewohnheiten im Schnitt zu 14 Jahren geringerer Lebenserwartung führt (42).

Zudem gibt es in Routinedaten keine konkreten Laborwerte, sodass z.B. Cholesterinwerte, das metabolische Syndrom oder genetische Zusammenhänge nur über Proxies (z.B. Stadium der Niereninsuffizienz als Proxy für die glomeruläre Filtrationsrate) mit Routinedaten untersucht werden können. Weitere Laborwerte bezogen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie ABI-Messwerte oder Ergebnisse der Echokardiographie sind ebenfalls nicht als metrische Variablen enthalten.

1.4.5 Ausblick

Idealerweise können diese Dissertation und die zugrundeliegenden Publikationen einen Beitrag dazu leisten, die zeitlichen Entwicklungen bei der Behandlung von Patient:innen mit PAVK besser einzuordnen. Auch wäre eine breite Verwendung und kontinuierliche Verbesserung des Prognosescores für zukünftige Ärzt:innen-Patient:innen-Gespräche wünschenswert.

Gleichwohl ist die Validierung mit internationalen Datensätzen dieser hier dargestellten Ergebnisse und des Prognosescores noch ausstehend, und bereits durch die Forschungsgruppe GermanVasc in Planung. Eine sinnvolle Erweiterung des Prognosescores könnte zukünftig die Auswahl der verfügbaren Therapieverfahren, z.B. endovaskuläre oder offen-chirurgische Eingriffe umfassen. Außerdem könnten die Verweildauer, Struktur des Krankenhauses wie Fallvolumen, die ambulante Versorgung, Aspekte der Beurteilung der Behandlungsqualität durch selbstberichtete Outcomes eine bessere Berücksichtigung finden. Diese Aspekte im Entscheidungsprozess der Behandlung mit den Patient:innen mit berücksichtigen zu können, ist ein Ziel der patient:innenzentrierten Versorgung. Auch könnte der Kenntnisstand der Patient:innen über ihre Erkrankung selbst damit verbessert werden.

Zudem müssen weitere individuelle Faktoren, wie der Lebensstil, mehr Beachtung in der klinischen Forschung finden als auch die Initiierung von Präventionsmaßnahmen, wie der Verbesserung der Medikamentencompliance oder Inanspruchnahme von strukturierten Gehtrainings. Viele dieser Aspekte stehen in Sekundärdatenquellen nicht immer zur Verfügung und müssen daher zumeist in Primärdaten valide erhoben werden, z.B. in prospektiven Registerstudien.

Die Arzneimittelverschreibung für PAVK-Patient:innen ist nachweislich nicht optimal. In einer Analyse von Peters et al. wurde bei den Verschreibungen lediglich eine Rate von 52% bei Frauen und 60% bei Männern festgestellt (32). Gemäß den Leitlinien müsste die Rate deutlich höher liegen. Die Compliance bzw. das Verhindern des Absetzens der Medikamente durch Nebenwirkungen sollte stärker forciert werden, sowohl im stationären Aufenthalt als auch im ambulanten Sektor oder Rehabilitationsbereich.

Weltweit herrscht eine Zunahme an Übergewicht, Adipositas und Diabetes (160). In vielen Nationen, insbesondere Industriestaaten, gibt es neben dem demografischen Wandel zunehmende Volkskrankheiten, die die Gesundheitssysteme, auch ohne eine grassierende Covid-19-Pandemie an ihre Belastungsgrenzen bringen (109). Durch

veränderte Lebensgewohnheiten, Arbeitsverhältnisse, eine überkalorische Ernährungsweise und überwiegend sitzende Tätigkeit ist das Risiko für viele Volksleiden mittlerweile stark erhöht (42, 160, 161).

Daher sollte auch der modifizierbare Lebensstil von PAVK-Patient:innen in Studien besser untersucht werden. Weltweit stellt die PAVK-Behandlung für das Gesundheitswesen und dessen Finanzierung ein immenses Problem dar, das sich in Zukunft noch verstärken könnte (111). Gesundes vollwertiges Krankenhaus-Essen und eine umfassende Ernährungsberatung könnte für alle stationär behandelten Patient:innen angeboten werden (162).

Besonders wichtig ist Betroffenen ihre Krankheit bewusst zu machen sowie deren progressiven Charakter. Zudem kann durch Primärprävention atherosklerotischen Erkrankungen gezielt entgegengewirkt werden, um diese gar nicht erst entstehen zu lassen (13).

Neben bisherigen Präventionsmaßnahmen wie Bildern auf Tabakpackungen können weitere Maßnahmen wie Verbote von Werbungen für Suchtmittel, Steuererhöhungen z.B. auf Zucker und mehr Anreize zur eigenen Fortbewegung im öffentlichen Raum angestrebt werden, die durch Programme der Krankenkassen zusätzlich unterstützt werden.

In zukünftigen Forschungsprojekten zur PAVK sollten Präventionsprogramme zum Verlangsamen des Fortschreitens der PAVK auf Inanspruchnahme und Effektivität wissenschaftlich überprüft werden. Im Tabakatlas zeigt sich eine eindeutige Tendenz, dass immer weniger junge Menschen, insbesondere unter 30 Jahren, aktive Raucher:innen sind (50). Die Forschungsgruppe der Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg erforscht das sogenannte Nudging mit positiven Anreizen zur Ernährungsumstellung (163). In der HCHS wird das Ernährungsverhalten der Studienteilnehmer:innen untersucht (164). Im GermanVasc-Register in der prospektiven

IDOMENEO-Studie mit 5.608 Patient:innen wurde das Ernährungsverhalten durch einen Fragebogen mit 26 Fragen erfasst und wird derzeit analysiert (52). Die politischen und gesellschaftlichen Maßnahmen zur Verhinderung der lebensstilbedingten Volkskrankheiten sollte neben abschreckenden Tabakschachtelbildern konsequent fortgeführt werden. Prävention ist neben dem Erhalt der Lebensqualität im hohen Alter auch aus Kostensicht sinnvoll, um kostspielige Folgeerkrankungen zu vermeiden.

Neue Erkenntnisgewinne müssen stets als sogenannte Translation in der Praxis umgesetzt werden. Im Studium der Humanmedizin wäre ein stärkerer Fokus auf die Prävention von Volksleiden wie der PAVK für eine bessere patient:innenzentrierte Versorgung empfehlenswert und sollte durch regelmäßige Schulungen für praktizierende Ärzt:innen ergänzt werden. Auf diese Weise können Erkenntnisse nachhaltig an die Gesamtbevölkerung herangetragen werden.

2. Publikationen

2.1 Editor's Choice – Comorbidity Patterns Among Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease in Germany: A Trend Analysis of Health Insurance Claims Data

Thea Kreuzburg¹, Frederik Peters¹, Henrik C. Rieß¹, Sandra Hischke^{1,2}, Ursula Marschall³, Levente Kriston², Helmut L'Hoest³, Art Sedrakyan⁴, Eike S. Debus¹, Christian-Alexander Behrendt¹

¹ Department of Vascular Medicine, Research Group GermanVasc, University Heart and Vascular Centre Hamburg, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

² Department of Medical Psychology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

³ BARMER, Wuppertal, Germany

⁴ Healthcare Policy and Research, Weill Cornell Medical College, New York City, NY, USA

Eur J Vasc Endovasc Surg (2020)

What this paper adds | A large scale retrospective cohort study was conducted to highlight trends in treatment patterns and comorbidities in peripheral arterial occlusive disease. To date, the knowledge base remains limited and valid comprehensive patient related data from Germany are lacking. In this study, it was noted that increasing numbers of peripheral vascular interventions were performed on ageing and sicker patients, resulting in increasing costs but correlating with decreasing major amputation rates. These findings generate additional hypotheses for future studies aiming to identify clusters of comorbidities for comparative outcomes and quality improvement projects.

Abstract

Objective | Patients suffering from peripheral arterial occlusive disease (PAOD) are a central target population for multidisciplinary vascular medicine. This study aimed to

highlight trends in treatment patterns and comorbidities using up to date longitudinal patient related data from Germany.

Methods | This study is a retrospective health insurance claims data analysis of patients insured by the second largest health insurance provider in Germany, BARMER. All PAOD patient hospitalisations between 2008 and 2016 were included. The comorbidities were categorised with Elixhauser groups using WHO ICD-10 codes and summarised as the linear van Walraven score (vWS). A trend analysis of the comorbidities was performed after standardisation by age and sex.

Results | A total of 156 217 patients underwent 202 961 hospitalisations (49.4% for chronic limb threatening ischaemia in 2016) with PAOD during the study period. Although the estimated annual incidence of PAOD among the BARMER cohort decreased slightly (-4.4%), an increase was observed in the prevalence of PAOD (+23.1%), number of hospitalisations (+25.1%), peripheral vascular interventions (PVI, +61.1%), and disease related reimbursement costs (+31%) from 2008 to 2016. Meanwhile, the number of major amputations decreased (-15.1%). The proportion of patients aged 71–80 years increased about +10% among PAOD patients and the mean vWS also increased by two points during the study period. Considerable increases were found in the rates of hypertension, renal failure, and hypothyroidism, whereas the rates of diabetes and congestive heart failure decreased over time.

Conclusion | Increasing numbers of PVI performed on these ageing and sicker patients lead to rising costs but correlate with decreasing major amputation rates.

Keywords: Chronic limb threatening ischaemia, Comorbidity, Elixhauser coding, Health insurance claims data, Peripheral arterial disease, van Walraven score

2.2 Editor's Choice – The GermanVasc Score: A Pragmatic Risk Score Predicts Five Year Amputation Free Survival in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease

Thea Kreuzburg¹, Frederik Peters¹, Jenny Kuchenbecker¹, Ursula Marschall², Regent Lee³, Levente Kriston⁴, E. Sebastian Debus¹, Christian-Alexander Behrendt¹

¹ Department of Vascular Medicine, Research Group GermanVasc, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

² BARMER, Wuppertal, Germany

³ Nuffield Department of Surgical Sciences, University of Oxford, Headington, UK

⁴ Department of Medical Psychology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Eur J Vasc Endovasc Surg (2021)

What this paper adds | The first prediction score has been developed using machine learning techniques for long term outcomes in patients with a symptomatic peripheral arterial occlusive disease. The model exhibited high accuracy and adequate discrimination. The five-year risk of amputation or death varied between 9% and 48% in patients with intermittent claudication, and between 25% and 88% in patients with chronic limb threatening ischaemia. In the routine clinical setting, the pragmatic score presented can help identify patients in need of intensified medical care and support decision making on invasive revascularisation opportunities.

Abstract

Objective | Patients with peripheral arterial occlusive disease (PAOD) face an increased risk of both lower limb amputation and death. To date, it has been challenging to predict the long term outcomes for PAOD. The aim was to develop a risk score to predict worse five year amputation free survival (AFS).

Methods | In this retrospective analysis of claims data, symptomatic PAOD patients were split into training and validation sets. Variables in the model were patient age and sex, Elixhauser comorbidities, and the 190 most common secondary diagnoses. Penalised

Cox regression (least absolute shrinkage and selection operator [LASSO]) with tenfold cross validation for variable selection was performed and patients were categorised into five risk groups using the ten most important variables. All analyses were stratified by intermittent claudication (IC) and chronic limb threatening ischaemia (CLTI).

Results | In total, 87 293 patients with PAOD (female 45.3%, mean age 71.4 ± 11.1 years) were included in the analysis. The most important variable predicting worse five year AFS was patient age >80 years. The GermanVasc score exhibited good predictive accuracy both for IC (c statistic = 0.70, 95% confidence interval [CI] 0.69–0.71) and CLTI (c statistic = 0.69, 95% CI 0.68–0.70) with adequate calibration due largely to alignment of observed and expected risk. Depending on the cumulative point score, the five year risk of amputation or death ranged from 9% (low risk) to 48% (high risk) for IC, and from 25% to 88% for CLTI.

Conclusion | The GermanVasc score predicts worse five-year AFS stratified for inpatients suffering from IC and CLTI, with good predictive accuracy. By separating low from high-risk patients, the GermanVasc score may support patient centred consent.

Keywords | Chronic limb-threatening ischaemia, Elastic net, Elixhauser comorbidity groups, Intermittent claudication, LASSO, Peripheral arterial occlusive disease

3. Zusammenfassung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ist eine chronische Erkrankung der Beinarterien mit progressivem Verlauf. Zu den Behandlungszielen gehören die Reduktion von Schmerzen beim Gehen, die Risikoreduktion kardiovaskulärer und peripherer vaskulärer Ereignisse und die Verhinderung des Fortschreitens der systemischen Atherosklerose. Um die Prävalenz und Inzidenz der PAVK in Deutschland abzuschätzen, wurden Routinedaten der BARMER Gesundheitskasse von 2008 bis 2016 verwendet. Es zeigte sich ein Anstieg in den Hospitalisierungen und leichter Anstieg der Prävalenz im Gegensatz zu einem leichten Absinken der Inzidenz nach Alters- und Geschlechtsstandardisierung (89). Die Elixhauser-Komorbiditätsgruppen waren stabil und damit geeignet zur Abschätzung des Komorbiditätsprofils dieser Kohorte (72, 89). Während die Mortalität und die Majoramputationen abnahmen, zeigte sich eine Zunahme in den Minoramputationen sowie endovaskulär durchgeführter Verfahren. Basierend auf diesen Ergebnissen konnte stratifiziert nach dem Schweregrad (Fontaine II sowie III/IV) ein Prognosemodell für den Composit-Endpunkt Amputationsfreies Überleben erstellt und intern anhand der BARMER Routinedaten validiert werden (69). Das Prognosemodell mit je zehn Variablen für die Einteilung in je fünf Risikogruppen (niedriges bis hohes Risiko) zeigte eine gute Diskriminierung (C-Statistik) (69). Für Fontaine II wurden u.a. Alter, Geschlecht, Diabetes und Dialyse identifiziert. Hingegen wurde bei Fontaine III/IV u.a. Demenz, Niereninsuffizienz und kardiale Arrhythmien ausgewählt. Eine externe Validierung ist noch ausstehend. Individuelle Präventionsansätze sollten in Zukunft mehr in der Forschung berücksichtigt werden, um die Versorgungsrealität und Prognose von PAVK-Patient:innen zu verbessern.

4. Summary

The peripheral arterial occlusive disease (PAOD) is a chronic disease of the arteries in the legs with progressive character. The treatment aims are pain reduction during walking, the risk reduction of cardiovascular and lower limb events and to prevent the progression of systemic atherosclerosis. For the prevalence and incidence estimation the BARMER health insurance data 2008 to 2016 was used. An increase in hospitalisations and in prevalence was observed, in contrast for the age- and sex-adjusted incidence and increase was recognized (89). The Elixhauser comorbidity groups were stable over time to estimate cohorts' comorbidity profile (72, 89). The mortality and major amputations decreased, meanwhile the minor amputations and endovascular interventions increased. A prognostic model was built for the composite endpoint amputation-free survival stratified for disease severity (Fontaine stage II versus III/IV). The model was validated with BARMER health insurance data internally (69). The prognostic model with ten variables to separate patients into five risk groups (low to high) achieved good discrimination (c-statistics) (69). Age, male sex, diabetes, and dialyses were identified for Fontaine stage II. In contrast dementia, renal insufficiency, and cardiac arrhythmias were identified. An external validation is still outstanding. Individual prevention potential should be focused in research in future, to enhance the actual medical care situation and prognosis of PAOD patients.

5.Danksagung

Die Danksagung wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

6. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

7. Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: _____

8. Referenzen

1. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*. 2019;48(Suppl 102):1-79.
2. Diehm C, Kareem S, Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasa*. 2004;33(4):183-9.
3. Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nature reviews Cardiology*. 2017;14(3):156-70.
4. Lawall H, Huppert P, G. R. S3-Leitlinie PAVK – Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit AWMF online: Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2015 [updated 07.05.2020. AWMF 065 - 03]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheit_2020-05.pdf.
5. Jacobi N, Walther C, Borof K, Heydecke G, Seedorf U, Lamprecht R, et al. The Association of Periodontitis and Peripheral Arterial Occlusive Disease in a Prospective Population-Based Cross-Sectional Cohort Study *Journal Clinical Medicine*. 2021;10(10):2048.
6. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc*. 2019;58(1):S1-+.
7. Stoberock K, Kaschwich M, Nicolay SS, Mahmoud N, Heidemann F, Rieß HC, et al. The interrelationship between diabetes mellitus and peripheral arterial disease - a systematic review. *Vasa*. 2020:1-8.
8. Statistisches Bundesamt (Destatis). Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Kosten. Pressemitteilung Nr. 347 vom 29. September 2017 2017 [Available from: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2017/09/PD17_347_236.html].
9. Meier T, Senftleben K, Deumelandt P, Christen O, Riedel K, Langer M. Healthcare Costs Associated with an Adequate Intake of Sugars, Salt and Saturated Fat in Germany: A Health Econometrical Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0135990.
10. Meves SH, Diehm C, Berger K, Pittrow D, Trampisch HJ, Burghaus I, et al. Peripheral arterial disease as an independent predictor for excess stroke morbidity and mortality in primary-care patients: 5-year results of the getABI study. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(6):546-54.

11. Slovut DP, Sullivan TM. Critical limb ischemia: medical and surgical management. *Vasc Med*. 2008;13(3):281-91.
12. Destatis. Sterbefälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt 2019 Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2020 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html>].
13. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):1376-414.
14. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2013;29(4):492-8.
15. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909.
16. Fontaine R, Kim M, Bollack C, Kieny R. [Peripheral vascular grafts; historical remarks]. *J Chir (Paris)*. 1954;70(10):713-41.
17. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26(3):517-38.
18. Behrendt CA, Bertges D, Eldrup N, Beck AW, Mani K, Venermo M, et al. International Consortium of Vascular Registries Consensus Recommendations for Peripheral Revascularisation Registry Data Collection. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;56(2):217-37.
19. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1-75.
20. Mills JL, Sr., Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014;59(1):220-34.e1-2.
21. Bonita R, Beaglehole R, Kjellstrom T. Einführung in die Epidemiologie. Bern: Hans Huber, Hogrefe AG; 2008.
22. Statistisches Bundesamt. Krankenhäuser. Krankenhausstatistik: DESTATIS; 2021 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Methoden/krankenhausstatistik.html#:~:text=Als%20dezentrale%20Statistik%20konzipiert%2C%20wird%20die%20Kranken%C2%ADhaus%C2%A>].

23. Abbas S, Ihle P, Koster I, Schubert I. Estimation of disease incidence in claims data dependent on the length of follow-up: a methodological approach. *Health Serv Res.* 2012;47(2):746-55.
24. Malyar N, Furstenberg T, Wellmann J, Meyborg M, Luders F, Gebauer K, et al. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *European Heart Journal.* 2013;34(34):2706-14.
25. Criqui MH, Coughlin SS, Fronck A. Noninvasively diagnosed peripheral arterial disease as a predictor of mortality: results from a prospective study. *Circulation.* 1985;72(4):768-73.
26. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2004;172(1):95-105.
27. Kroger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A, et al. Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol.* 2006;21(4):279-85.
28. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama.* 2001;286(11):1317-24.
29. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382(9901):1329-40.
30. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763-816.
31. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):e71-e126.

32. Peters F, Kreutzburg T, Rieß HC, Heidemann F, Marschall U, L'Hoest H, et al. Editor's Choice - Optimal Pharmacological Treatment of Symptomatic Peripheral Arterial Occlusive Disease and Evidence of Female Patient Disadvantage: An Analysis of Health Insurance Claims Data. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;60(3):421-9.
33. Sigvant B, Hasvold P, Thuresson M, Jernberg T, Janzon M, Nordanstig J. Myocardial infarction and peripheral arterial disease: Treatment patterns and long-term outcome in men and women results from a Swedish nationwide study. *Eur J Prev Cardiol.* 2019:2047487319893046.
34. Paquet M, Pilon D, Tetrault JP, Carrier N. Protective vascular treatment of patients with peripheral arterial disease: guideline adherence according to year, age and gender. *Can J Public Health.* 2010;101(1):96-100.
35. McDermott MM, Greenland P, Reed G, Mazor KM, Merriam PA, Graff R, et al. Gender differences in cholesterol-lowering medication prescribing in peripheral artery disease. *Vasc Med.* 2011;16(6):428-35.
36. Kühnl A, Knipfer E, Lang T, Bohmann B, Trenner M, Eckstein HH. Krankenhausinzidenz, stationäre Versorgung und Outcome der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und arteriellen Thrombose/Embolie in Deutschland von 2005 bis 2018. *Gefäßchirurgie.* 2020;25:433–45.
37. Statistisches Bundesamt. Gesundheit. Krankenhäuser: DESTATIS; 2021 [Available from: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/_inhalt.html].
38. Behrendt CG, A. Jedes Bein zählt – Die zentrale Rolle der Gefäßchirurgie bei der Behandlung einer Volkskrankheit. *Gefäßchirurgie.* 2020;25:313-4.
39. Fortington LV, Rommers GM, Geertzen JH, Postema K, Dijkstra PU. Mobility in elderly people with a lower limb amputation: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13(4):319-25.
40. Wolfram G, Bechthold A, Boeing H, Ellinger S, Hauner H, Kroke A, et al. Evidence-Based Guideline of the German Nutrition Society: Fat Intake and Prevention of Selected Nutrition-Related Diseases. *Annals of nutrition & metabolism.* 2015;67(3):141-204.
41. Ludt S, Angelow A, Baum E, Chenot J-F, Donner-Banzhoff N, Egidi G, et al. Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention 2017. Available from: <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html>.
42. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med.* 2008;5(1):e12.
43. GKV Spitzenverband. Präventionsangebote der Krankenkassen 2020 [updated 11.12.2020. Available from: <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/service/versicherten_service/praeventionskurse/primaerpraeventionskurs_e.jsp](https://www.spitzenverband.de/service/versicherten_service/praeventionskurse/primaerpraeventionskurs_e.jsp).

44. World Health Organization. Unhealthy diets & physical inactivity 2009. Available from: https://www.who.int/nmh/publications/fact_sheet_diet_en.pdf.
45. Kwasnicka D, Dombrowski SU, White M, Sniehotta F. Theoretical explanations for maintenance of behaviour change: a systematic review of behaviour theories. *Health Psychol Rev.* 2016 10(3):277–96.
46. Gardner B, Lally P. Does intrinsic motivation strengthen physical activity habit? Modeling relationships between self-determination, past behaviour, and habit strength. *J Behav Med.* 2013;36(5):488-97.
47. Lawson PJ, Flocke SA. Teachable moments for health behavior change: a concept analysis. *Patient Educ Couns.* 2009;76(1):25-30.
48. Lu JT, Creager MA. The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease. *Rev Cardiovasc Med.* 2004;5(4):189-93.
49. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015;116(9):1509-26.
50. Deutsches Krebsforschungszentrum. Tabakatlas Deutschland 2020. 2020. Available from: <https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Tabakatlas-Deutschland-2020.pdf?m=1606813115&>.
51. Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, Dawson DL, Pevac WC, Amsterdam EA, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2014;60(6):1565-71.
52. Kotov A, Peters F, Debus ES, Zeller T, Heider P, Stavroulakis K, et al. The prospective GermanVasc cohort study. *VASA.* 2021.
53. Nosova EV, Conte MS, Grenon SM. Advancing beyond the "heart-healthy diet" for peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2015;61(1):265-74.
54. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health 2010 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599979>].
55. Rütten A, Pfeifer K. Nationale Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung 2016 [cited 2021 07.01.2021]. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/B/Bewegung/Nationale-Empfehlungen-fuer-Bewegung-und-Bewegungsfoerderung-2016.pdf.
56. Treat-Jacobson D, McDermott MM, Bronas UG, Campia U, Collins TC, Criqui MH, et al. Optimal Exercise Programs for Patients With Peripheral Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(4):e10-e33.

57. Heikkilä K, Coughlin PA, Pentti J, Kivimäki M, Halonen JI. Physical activity and peripheral artery disease: Two prospective cohort studies and a systematic review. *Atherosclerosis*. 2019;286:114-20.
58. Sieminski DJ, Cowell LL, Montgomery PS, Pillai SB, Gardner AW. Physical activity monitoring in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 1997;17(1):43-7.
59. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(11):e71-e126.
60. Vliegenthart R, Geleijnse JM, Hofman A, Meijer WT, van Rooij FJ, Grobbee DE, et al. Alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease: the Rotterdam study. *Am J Epidemiol*. 2002;155(4):332-8.
61. Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2011;342:d671.
62. GKV Spitzenverband. Die gesetzlichen Krankenkassen 2021 [Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/kv_grundprinzipien/alle_gesetzlichen_krankenkassen/alle_gesetzlichen_krankenkassen.jsp].
63. Swart EG, H; Geyer, S; Jaunzeme, J; Maier, B; Grobe, T G; Ihle, P. Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen. *Gesundheitswesen*. 2015;77(2):120-6.
64. Nimptsch U, Bestmann A, Erhart M, Dudey S, Marx Y, Saam J, et al. Routinedaten im Gesundheitswesen. *Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven*. . Bern: Huber Verlag; 2014.
65. Behrendt CA, Heidemann F, Riess HC, Stoberock K, Debus SE. Registry and health insurance claims data in vascular research and quality improvement. *Vasa*. 2017;46(1):11-5.
66. Vera A. [The "Industrialisation" of the hospital sector by DRG-based prospective payment systems--an interdisciplinary analysis]. *Gesundheitswesen*. 2009;71(3):e10-7.
67. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Luders F, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *European Heart Journal*. 2015;36(15):932-8a.
68. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Aktuelles: BfArM Dienstsitz Köln 2021 [cited 2021. Available from: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/das-dimdi/>].

69. Kreutzburg T, Peters F, Kuchenbecker J, Marschall U, Lee R, Kriston L, et al. Editor's Choice - The GermanVasc Score: A Pragmatic Risk Score Predicts Five Year Amputation Free Survival in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61(2):248-56.
70. Feinstein AR. THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF CO-MORBIDITY IN CHRONIC DISEASE. *Journal of chronic diseases.* 1970;23(7):455-68.
71. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):Cd006211.
72. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity measures for use with administrative data. *Med Care.* 1998;36(1):8-27.
73. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care.* 2005;43(11):1130-9.
74. Schermerhorn ML, Buck DB, O'Malley AJ, Curran T, McCallum JC, Darling J, et al. Long-Term Outcomes of Abdominal Aortic Aneurysm in the Medicare Population. *N Engl J Med.* 2015;373(4):328-38.
75. Geisbüsich S, Kuehnl A, Salvermoser M, Reutersberg B, Trenner M, Eckstein HH. Editor's Choice - Hospital Incidence, Treatment, and In Hospital Mortality Following Open and Endovascular Surgery for Thoraco-abdominal Aortic Aneurysms in Germany from 2005 to 2014: Secondary Data Analysis of the Nationwide German DRG Microdata. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(4):488-98.
76. Yurkovich M, Avina-Zubieta JA, Thomas J, Gorenchtein M, Lacaille D. A systematic review identifies valid comorbidity indices derived from administrative health data. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(1):3-14.
77. van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. A modification of the Elixhauser comorbidity measures into a point system for hospital death using administrative data. *Med Care.* 2009;47(6):626-33.
78. Hackl G, Jud P, Avian A, Gary T, Deutschmann H, Seinost G, et al. COPART Risk Score, Endothelial Dysfunction, and Arterial Hypertension are Independent Risk Factors for Mortality in Claudicants. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(2):211-7.
79. Biancari F, Salenius JP, Heikkinen M, Luther M, Ylonen K, Lepantalo M. Risk-scoring method for prediction of 30-day postoperative outcome after infrainguinal surgical revascularization for critical lower-limb ischemia: a Finnvasc registry study. *World J Surg.* 2007;31(1):217-25; discussion 26-7.
80. Schanzer A, Mega J, Meadows J, Samson RH, Bandyk DF, Conte MS. Risk stratification in critical limb ischemia: derivation and validation of a model to predict

- amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data. *J Vasc Surg.* 2008;48(6):1464-71.
81. Moxey PW, Brownrigg J, Kumar SS, Crate G, Holt PJ, Thompson MM, et al. The BASIL survival prediction model in patients with peripheral arterial disease undergoing revascularization in a university hospital setting and comparison with the FINNVASC and modified PREVENT scores. *J Vasc Surg.* 2013;57(1):1-7.
 82. Meltzer AJ, Graham A, Connolly PH, Meltzer EC, Karwowski JK, Bush HL, et al. The Comprehensive Risk Assessment for Bypass (CRAB) facilitates efficient perioperative risk assessment for patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2013;57(5):1186-95.
 83. Soga Y, Iida O, Takahara M, Hirano K, Suzuki K, Kawasaki D, et al. Two-year life expectancy in patients with critical limb ischemia. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(12):1444-9.
 84. Simons JP, Goodney PP, Flahive J, Hoel AW, Hallett JW, Kraiss LW, et al. A comparative evaluation of risk-adjustment models for benchmarking amputation-free survival after lower extremity bypass. *J Vasc Surg.* 2016;63(4):990-7.
 85. Simons JP, Schanzer A, Flahive JM, Osborne NH, Mills JL, Sr., Bradbury AW, et al. Survival prediction in patients with chronic limb-threatening ischemia who undergo infrainguinal revascularization. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(1s):S120-S34.e3.
 86. Dorresteijn JA, Visseren FL, Wassink AM, Gondrie MJ, Steyerberg EW, Ridker PM, et al. Development and validation of a prediction rule for recurrent vascular events based on a cohort study of patients with arterial disease: the SMART risk score. *Heart.* 2013;99(12):866-72.
 87. Brizuela Sanz JA, Gonzalez Fajardo JA, Taylor JH, Rio Sola L, Munoz Moreno MF, Vaquero Puerta C. Design of a New Risk Score in Critical Limb Ischaemia: The ERICVA Model. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(1):90-9.
 88. Arruda-Olson AM, Afzal N, Priya Mallipeddi V, Said A, Moussa Pacha H, Moon S, et al. Leveraging the Electronic Health Record to Create an Automated Real-Time Prognostic Tool for Peripheral Arterial Disease. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(23):e009680.
 89. Kreutzburg T, Peters F, Riess HC, Hischke S, Marschall U, Kriston L, et al. Editor's Choice - Comorbidity Patterns Among Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease in Germany: A Trend Analysis of Health Insurance Claims Data. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(1):59-66.
 90. Czwikla J, Jobski K, Schink T. The impact of the lookback period and definition of confirmatory events on the identification of incident cancer cases in administrative data. *BMC Med Res Methodol.* 2017;17(1):122.

91. Jonckheere AR. A TEST OF SIGNIFICANCE FOR THE RELATION BETWEEN m RANKINGS AND k RANKED CATEGORIES. *British Journal of Statistical Psychology*. 1954;7:93-100.
92. Kaplan EM, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 1958;53:457–81.
93. Tibshirani R. Regression Shrinkage and Selection via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society*. 1996;58(1):267-88.
94. Gelissen S. R code for computing variable importance for a survival model 2016 [Available from: https://blogs2.datall-analyse.nl/2016/02/19/rcode_variable_importance_survival_model/].
95. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning* 2001.
96. Zou HH, Trevor Regularization and variable selection via the elastic net. *Journal of the Royal Statistical Society*. 2005;67(2):301–20.
97. Van Calster B, Nieboer D, Vergouwe Y, De Cock B, Pencina MJ, Steyerberg EW. A calibration hierarchy for risk models was defined: from utopia to empirical data. *J Clin Epidemiol*. 2016;74:167-76.
98. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128-38.
99. Van Calster B, McLernon DJ, van Smeden M, Wynants L, Steyerberg EW. Calibration: the Achilles heel of predictive analytics. *BMC Med*. 2019;17(1):230.
100. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Med*. 2015;12(10):e1001885.
101. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D, et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. A Consensus German Reporting Standard for Secondary Data Analyses, Version 2 (STROSA-STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten-Analysen). *Gesundheitswesen* 2016;78.
102. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):344-9.
103. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD). *Ann Intern Med*. 2015;162(10):735-6.
104. Redberg RF, McDermott MM. High Mortality Rates in Medicare Patients After Peripheral Artery Disease Revascularization. *JAMA Intern Med*. 2021.

105. Behrendt CA. Higher long-term mortality after endovascular vs. open-surgical revascularization of peripheral artery disease in Australia and New Zealand? *Eur Heart J*. 2021.
106. Parvar SL, Ngo L, Dawson J, Nicholls SJ, Fitridge R, Psaltis PJ, et al. Long-term outcomes following endovascular and surgical revascularization for peripheral artery disease: a propensity score-matched analysis. *Eur Heart J*. 2021.
107. Schramm KM, DeWitt PE, Dybul S, Rochon PJ, Patel P, Hieb RA, et al. Recent Trends in Clinical Setting and Provider Specialty for Endovascular Peripheral Artery Disease Interventions for the Medicare Population. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2020;31(4):614-21.e2.
108. Goodall R, Saliccioli JD, Davies AH, Marshall D, Shalhoub J. Trends in peripheral arterial disease incidence and mortality in EU15+ countries 1990-2017. *Eur J Prev Cardiol*. 2020:2047487319899626.
109. Hirsch AT, Duval S. The global pandemic of peripheral artery disease. *Lancet*. 2013;382(9901):1312-4.
110. Hoffmann W, Latza U, Baumeister SE, Brünger M, Buttman-Schweiger N, Hardt J, et al. Guidelines and recommendations for ensuring Good Epidemiological Practice (GEP): a guideline developed by the German Society for Epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2019;34(3):301-17.
111. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *The Lancet Global health*. 2019;7(8):e1020-e30.
112. Nowossadeck E, Prütz F, Teti A. Population change and the burden of hospitalization in Germany 2000-2040: Decomposition analysis and projection. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243322.
113. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation*. 2006;114(7):688-99.
114. Mayor J, Preventza O, Mills Sr. JL, Montero-Baker M, Gilani R, Pallister Z, et al. Persistent Underrepresentation of Female Patients in US Trials of Common Vascular Diseases Since 2008. *Journal of Vascular Surgery*. 2021;73(1).
115. Jelani QU, Petrov M, Martinez SC, Holmvang L, Al-Shaibi K, Alasnag M. Peripheral Arterial Disease in Women: an Overview of Risk Factor Profile, Clinical Features, and Outcomes. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(8):40.
116. Tomczyk S, Treat-Jacobson D. Claudication symptom experience in men and women: Is there a difference? *J Vasc Nurs*. 2009;27(4):92-7.
117. Kieback AG, Espinola-Klein C, Lamina C, Moebus S, Tiller D, Lorbeer R, et al. One simple claudication question as first step in Peripheral Arterial Disease (PAD) screening: A

- meta-analysis of the association with reduced Ankle Brachial Index (ABI) in 27,945 subjects. *PLoS One*. 2019;14(11):e0224608.
118. McDermott MM, Ferrucci L, Simonsick EM, Balfour J, Fried L, Ling S, et al. The ankle brachial index and change in lower extremity functioning over time: the Women's Health and Aging Study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(2):238-46.
119. Schramm K, Rochon PJ. Gender Differences in Peripheral Vascular Disease. *Semin Intervent Radiol*. 2018;35(1):9-16.
120. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(9):916-47.
121. Hussain MA, Lindsay TF, Mamdani M, Wang X, Verma S, Al-Omran M. Sex differences in the outcomes of peripheral arterial disease: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. 2016;4(1):E124-31.
122. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted in-hospital mortality. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(12):1288-94.
123. Ciocan RA, Bolboacă SD, Rădulescu Ș, Stancu B, Ciocan A, Gherman CD. Demographic and Comorbidity Pattern of Patients with Critical Limb Ischemia. *Folia Med (Plovdiv)*. 2017;59(1):14-22.
124. Behrendt CA, Heidemann F, Haustein K, Grundmann RT, Debus ES. Percutaneous endovascular treatment of infrainguinal PAOD: Results of the PSI register study in 74 German vascular centers. *Gefasschirurgie*. 2017;22(Suppl 1):17-27.
125. Kroger K, Berg C, Santosa F, Malyar N, Reinecke H. Lower Limb Amputation in Germany An Analysis of Data From the German Federal Statistical Office Between 2005 and 2014. *Deutsches Arzteblatt International*. 2017;114(8):130-+.
126. Goodney PP, Beck AW, Nagle J, Welch HG, Zwolak RM. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations. *J Vasc Surg*. 2009;50(1):54-60.
127. Hussain MA, Al-Omran M, Salata K, Sivaswamy A, Forbes TL, Sattar N, et al. Population-based secular trends in lower-extremity amputation for diabetes and peripheral artery disease. *Cmaj*. 2019;191(35):E955-e61.
128. Behrendt CA, Sigvant B, Szeberin Z, Beiles B, Eldrup N, Thomson IA, et al. International Variations in Amputation Practice: A VASCUNET Report. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;56(3):391-9.
129. Moxey PW, Gogalniceanu P, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Jones KJ, Thompson MM, et al. Lower extremity amputations--a review of global variability in incidence. *Diabet Med*. 2011;28(10):1144-53.

130. Hughes W, Goodall R, Saliccioli JD, Marshall DC, Davies AH, Shalhoub J. Editor's Choice - Trends in Lower Extremity Amputation Incidence in European Union 15+ Countries 1990-2017. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;60(4):602-12.
131. Barshes NR, Chambers JD, Cohen J, Belkin M. Cost-effectiveness in the contemporary management of critical limb ischemia with tissue loss. *J Vasc Surg.* 2012;56(4):1015-24.e1.
132. Remes L, Isoaho R, Vahlberg T, Viitanen M, Koskenvuo M, Rautava P. Quality of life three years after major lower extremity amputation due to peripheral arterial disease. *Aging Clin Exp Res.* 2010;22(5-6):395-405.
133. Davie-Smith F, Coulter E, Kennon B, Wyke S, Paul L. Factors influencing quality of life following lower limb amputation for peripheral arterial occlusive disease: A systematic review of the literature. *Prosthet Orthot Int.* 2017;309364617690394.
134. Malyar N, Freisinger E, Reinecke H. [Peripheral Arterial Disease - Trends in Morbidity and Mortality]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2018;143(11):766-70.
135. Agnelli G, Belch JJF, Baumgartner I, Giovass P, Hoffmann U. Morbidity and mortality associated with atherosclerotic peripheral artery disease: A systematic review. *Atherosclerosis.* 2020;293:94-100.
136. Zierfuss B, Catalano M, Schernthaner GH. Finally, the big picture of morbidity and mortality in peripheral arterial disease? *Atherosclerosis.* 2020;293:92-3.
137. Fanari Z, Weintraub WS. Cost-effectiveness of medical, endovascular and surgical management of peripheral vascular disease. *Cardiovasc Revasc Med.* 2015;16(7):421-5.
138. Dua A, Lee CJ. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2016;19(2):91-5.
139. Kolte D, Kennedy KF, Shishehbor MH, Abbott JD, Khera S, Soukas P, et al. Thirty-Day Readmissions After Endovascular or Surgical Therapy for Critical Limb Ischemia: Analysis of the 2013 to 2014 Nationwide Readmissions Databases. *Circulation.* 2017;136(2):167-76.
140. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391(10125):1023-75.
141. Meltzer AJ, Sedrakyan A, Isaacs A, Connolly PH, Schneider DB, Vascular Study Group of Greater New Y. Comparative effectiveness of peripheral vascular intervention versus surgical bypass for critical limb ischemia in the Vascular Study Group of Greater New York. *J Vasc Surg.* 2016;64(5):1320-6 e2.

142. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg.* 2007;45(6):1185-91.
143. Vavra AK, Kibbe MR. Women and peripheral arterial disease. *Womens Health (Lond).* 2009;5(6):669-83.
144. Morooka H, Tanaka A, Inaguma D, Maruyama S. Peripheral artery disease at the time of dialysis initiation and mortality: a prospective observational multicenter study. *BMJ Open.* 2020;10(12):e042315.
145. DESTATIS. Krebs war 2019 für ein Viertel aller Todesfälle in Deutschland verantwortlich 2021 [Available from: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/02/PD21_N010_231.html].
146. Haberland J, Bertz J, Wolf U, Ziese T, Kurth BM. German cancer statistics 2004. *BMC Cancer.* 2010;10:52.
147. Kaschwich M, Peters F, Hischke S, Rieß HC, Gansel M, Marschall U, et al. Long-term incidence of cancer after index treatment for symptomatic peripheral arterial disease - a health insurance claims data analysis. *Vasa.* 2020;49(6):493-9.
148. Pecci R, De La Fuente Aguado J, Sanjurjo Rivo AB, Sanchez Conde P, Corbacho Abelaira M. Peripheral arterial disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int Angiol.* 2012;31(5):444-53.
149. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, et al. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2004;40(6):1158-65.
150. Reynolds K, Mues KE, Harrison TN, Qian L, Chen S, Hsu JY, et al. Trends in statin utilization among adults with severe peripheral artery disease including critical limb ischemia in an integrated healthcare delivery system. *Vasc Med.* 2019:1358863x19871100.
151. Arya S, Khakharia A, Binney ZO, DeMartino RR, Brewster LP, Goodney PP, et al. Association of Statin Dose With Amputation and Survival in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation.* 2018;137(14):1435-46.
152. Peters F, Kuchenbecker J, Kreutzburg T, Marschall U, Debus ES, Behrendt CA. Long-Term Effectiveness and Safety of Initiating Statin Therapy After Index Revascularization In Patients With Peripheral Arterial Occlusive Disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(22):e018338.
153. Ambler GK, Brooks DE, Al Zuhir N, Ali A, Gohel MS, Hayes PD, et al. Effect of frailty on short- and mid-term outcomes in vascular surgical patients. *Br J Surg.* 2015;102(6):638-45.

154. Schnabel RB, Magnussen C, Schulz A, Ojeda FM, Schmitt VH, Arnold N, et al. Noninvasive peripheral vascular function, incident cardiovascular disease, and mortality in the general population. *Cardiovasc Res*. 2021.
155. Zhang Z, Reinikainen J, Adeleke KA, Pieterse ME, Groothuis-Oudshoorn CGM. Time-varying covariates and coefficients in Cox regression models. *Annals of translational medicine*. 2018;6(7):121.
156. Fisher LD, Lin DY. Time-dependent covariates in the Cox proportional-hazards regression model. *Annu Rev Public Health*. 1999;20:145-57.
157. Davis CG, Thake J, Vilhena N. Social desirability biases in self-reported alcohol consumption and harms. *Addictive behaviors*. 2010;35(4):302-11.
158. Vesely S, Klöckner CA. Social Desirability in Environmental Psychology Research: Three Meta-Analyses. *Front Psychol*. 2020;11:1395.
159. Alamar B, Glantz SA. Effect of increased social unacceptability of cigarette smoking on reduction in cigarette consumption. *Am J Public Health*. 2006;96(8):1359-63.
160. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-81.
161. Stamatakis E, Ekelund U, Ding D, Hamer M, Bauman AE, Lee IM. Is the time right for quantitative public health guidelines on sitting? A narrative review of sedentary behaviour research paradigms and findings. *Br J Sports Med*. 2019;53(6):377-82.
162. Gemeinsamer Bundesausschuss. Innovationsfonds 2021 [Available from: <https://innovationsfonds.g-ba.de/>].
163. Rossi CD, Pfannes U, Adam S. The World of Nudging. *Ernährungsumschau*. 2020;67(11):M673–7.
164. Jagodzinski A, Johansen C, Koch-Gromus U, Aarabi G, Adam G, Anders S, et al. Rationale and Design of the Hamburg City Health Study. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(2):169-81.