



Fakultät für Medizin

Klinik und Poliklinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie des Klinikums rechts der Isar der
Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. Hans-Henning Eckstein

**Simulation eines Screeningprogrammes zur Früherkennung von
Stenosen der extrakraniellen Arteria carotis interna**

Rafael Beck

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur
Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Hans-Henning Eckstein
2. Prof. Dr. Claus Zimmer

Die Dissertation wurde am 07.07.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 30.12.2020 angenommen

Zusammenfassung

Ein Screening der Allgemeinbevölkerung auf das Vorliegen einer Verengung der Halsschlagader (Carotisstenose) wird in aktuellen Leitlinien nicht empfohlen. Ein Screening von Risikogruppen wird dagegen als eventuell sinnvoll angesehen, ohne dass diese Risikogruppen näher definiert werden konnten. Rein rechnerisch hängt der tatsächliche Nutzen eines Screeningprogrammes nicht nur vom positiven und negativen prädiktiven Wert des Verfahrens bzw. der positiven Likelihood Ratio, sondern ebenfalls von der A-priori-Wahrscheinlichkeit des zu entdeckenden Zustandes (z.B. einer Krankheit), also hier der Prävalenz der Carotisstenose, ab.

Damit stellte sich die grundlegende Frage: Wie hoch muss die A-priori-Wahrscheinlichkeit (Prävalenz) der Carotisstenose in einer Patientenpopulation (also Risikogruppe) sein, damit unter den gegebenen Rahmenbedingungen ein Screeningprogramm sinnvoll wäre?

Zur Beantwortung dieser Frage wurde ein entscheidungstheoretisches Modell zur möglichst realitätsnahen Simulation eines Screeningprogrammes entwickelt. Studien zur Effektivität und Effizienz von Screeningprogrammen auf das Vorliegen einer Carotisstenose wurden bereits mehrfach veröffentlicht. Die vorliegende Arbeit ist jedoch die erste, welche mehrere methodische Einschränkungen der bisherigen Studien überwindet. Hierzu zählen die feinere Graduierung der Stenosegrade, der Einbezug einer möglichen Progression der ACI-Stenose im Verlauf des Beobachtungszeitraumes, konfirmatorische Untersuchungen durch MR-Angiographie, Re-screening, in der Realität zu erwartende Interventionen in der Kontrollgruppe (z.B. CEA nach TIA) und sekundäre Outcomes wie Herzinfarkte und Hirnnervenläsionen berücksichtigt. Aus klinischer Sicht orientierte sich das Modell an gängigen Leitlinienempfehlungen (Eckstein et al. 2013; Brett AS und Levine JD 2014; Aboyans et al. 2018) sowie Expertenmeinungen. Technisch handelt es sich um eine Markov-Chain Monte-Carlo (MCMC) Simulation, die mit TreeAge Pro Healthcare® modelliert wurde. Die notwendigen Modellparameter sowie deren Schätzunsicherheit (Konfidenzintervall) entstammen einer umfangreichen Literaturrecherche sowie mehreren Metaanalysen. Verglichen wurden die folgenden drei Modelle:

- (1) Gruppe 0: Kontrolle ohne Screening
- (2) Gruppe 1: Einmaliges Screening mit Duplexultraschall und Verifizierung durch MR-Angiographie
- (3) Gruppe 2: Komplexes Screening mit regelmäßigem Re-Screening

Die Analyse ergab, dass ein Screening einer Risikogruppe auf das Vorliegen einer Carotisstenose erst ab einer zu erwartenden A-priori-Wahrscheinlichkeit (Prävalenz) von mindestens 5–8 % effektiv ist,

also netto Schlaganfälle verhindert werden könnten. Ab einer Prävalenz von ca. 5 % fällt die number needed to screen (NNS) auf ca. 500 und darunter. Außerdem zeigt diese Studie, dass ein einmaliges Screeningprogramm in Bezug auf verhinderte Schlaganfälle keinen relevanten Nachteil gegenüber einem komplexen Screeningprogramm hat und dabei den deutlichen Mehraufwand eines komplexen Screeningprogrammes vermeidet.

Trotz Verhinderung von Schlaganfällen führt die hohe Anzahl der dafür notwendigen Carotisendarterektomien (CEA) insgesamt zu einem Verlust von Lebensqualität in beiden simulierten Screeningprogrammen.

In Anbetracht des Verlusts von Lebensqualität, der hohen NNS und der enormen Kosten erscheint ein allgemeines Screening für das Vorliegen einer hochgradigen Carotisstenose als nicht zweckmäßig, während es in Kollektiven mit einer Prävalenz von mehr als 5–8% aus rein klinischer Sicht sinnvoll sein könnte.

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof.-Dr. med. Hans-Henning Eckstein für die Möglichkeit diese Arbeit zu schreiben herzlich bedanken.

Herrn PD. Dr. med. Andreas Kühnl danke ich herzlich für die intensive Betreuung, für die Auswahl des Themas und die Zuversicht, eines Tages das vollendete Werk in den Händen zu halten.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	2
Danksagung	4
Inhaltsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
1 Einleitung.....	11
1.1 Epidemiologie und Krankheitslast.....	11
1.2 Arteriosklerotische Carotisstenose	13
1.2.1 Pathophysiologie	13
1.2.2 Stenosegrad-Definitionen.....	13
1.3 Indikation und Therapieverfahren	14
1.3.1 Konservative Therapie / „best medical treatment“ (BMT).....	14
1.3.2 Indikation zur Revaskularisation.....	15
1.3.3 Carotisendarteriektomie (CEA).....	16
1.3.4 Stentangioplastie („carotid artery stenting“ bzw. CAS)	17
1.4 Screening.....	18
2 Problembeschreibung und Zielsetzung.....	19
2.1 Problembeschreibung	19
2.2 Zielsetzung	20
3 Material und Methoden	21
3.1 Hintergrund und Techniken der gesundheitsökonomischen Evaluation.....	21
3.1.1 Hintergrund	21
3.1.2 Technik: Entscheidungsbaum-Analyse	21
3.1.3 Technik: Markov-Modelle.....	22
3.1.4 Technik: Monte Carlo Mikrosimulation.....	23

3.1.5	Konzept der qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALYs)	24
3.2	Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER).....	25
3.3	Auswahl der Modellierungs-Software	26
3.3.1	Excel/Visual Basic	26
3.3.2	Visual C#	26
3.3.3	TreeAge Pro Healthcare®.....	26
3.4	Grundlegende Modell-Struktur.....	27
3.4.1	Unabhängige Studienvariable	28
3.4.2	Primärer Endpunkt	28
3.4.3	Sekundäre Endpunkte	28
3.4.4	Auflistung der verwendeten technischen Trackervariablen	30
3.5	Modellbeschreibung:	31
3.5.1	Gruppe 0: „Kontrolle“ – Simulation des Spontanverlaufs.....	31
3.5.2	Gruppe 1: „Einmaliges Screening“ – Inkrementelle Unterschiede zu Gruppe 0....	32
3.5.3	Gruppe 2: „Komplexes Screening“ – Inkrementelle Unterschiede zu Gruppe 1....	32
3.6	Modellparameter: Literaturrecherche und Übersicht.....	33
3.7	Modell- bzw. Eingangsparameter: Übersicht.....	33
3.7.1	Statistische Verteilung von Eigenschaften der hypothetischen Kohorte	33
3.7.2	Übergangs- und Ereigniswahrscheinlichkeiten (einmalig)	34
3.7.3	Übergangs- und Ereigniswahrscheinlichkeiten (pro Halbjahr).....	34
3.7.4	Gesundheitsökonomische Evaluationsparameter.....	35
3.8	Modell- und Eingangsparameter: Details	35
3.8.1	Statistische Verteilung von Eigenschaften der hypothetischen Kohorte	35
3.8.2	Übergangs- und Ereigniswahrscheinlichkeiten (einmalig)	36
3.8.3	Übergangs- und Ereigniswahrscheinlichkeiten (pro Halbjahr).....	43
3.8.4	Gesundheitsökonomische Evaluationsparameter.....	51
3.9	Durchführung der Berechnungen	55
3.9.1	Interne Verifizierung der Modellparameter	55

3.9.2	Simulation.....	55
3.9.3	Datenaufbereitung nach Abschluss der Simulation	55
4	Ergebnisse.....	56
4.1	Anzahl der durchgeführten Maßnahmen	56
4.2	Anzahl an Schlaganfällen.....	57
4.3	Anzahl der verhinderten Schlaganfälle in 5 Jahren bei 100 000 gescreenten Personen.....	58
4.3.1	Vergleich Gruppe 1 (einmaliges Screening) mit Gruppe 0 (Kontrolle).....	58
4.3.2	Vergleich Gruppe 2 (komplexes Screening) mit Gruppe 0 (Kontrolle).....	58
4.3.3	Vergleich Gruppe 2 (komplexes Screening) mit Gruppe 1 (einmaliges Screening).....	58
4.4	Number needed to screen (NNS).....	60
4.5	Anzahl der Myokardinfarkte	61
4.6	Nutzwertdifferenz	62
4.7	Kosten und Kosten-Nutzwert-Analyse.....	64
5	Diskussion.....	67
5.1	Häufigkeit der Maßnahmen	67
5.2	Häufigkeit der Schlaganfälle.....	68
5.3	Anzahl der verhinderten Schlaganfälle	69
5.4	Number needed to screen (NNS).....	71
5.5	Nutzwertdifferenz	72
5.6	Limitationen	74
5.7	Abschließende Bewertung	75
6	Literaturverzeichnis.....	76
7	Anhang	89
7.1	Anhang A: Eingangsparameter, Formeln und Abbildungen.....	89
7.2	Anhang B: Verwendete TreeAge Pro Healthcare® -Datei (Download unter https://rafaelbeck.de/Dissertation).....	89

Abkürzungsverzeichnis

ACAS	Asymptomatic Carotid Artery Study
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
ACST	Asymptomatic Carotid Surgery Trial
AHA	American Heart Association
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASA	American Stroke Association
BMT	Best medical treatment
CAS	Stentangioplastie („carotid artery stenting“)
CEA	Carotisendarteriektomie
Ce-MRA	Contrast-enhanced magnetic resonance angiography
CI	Confidence Interval (Konfidenz-Intervall)
CREST	Carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial
CTA	CT-Angiografie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DSA	Digitale Subtraktions-Angiografie
DUS	Duplex Ultrasound
ECST	European Carotid Surgery Trial
ESVS	European Society for Vascular Surgery
HR	Hazard-Ratio
ICSS	International Carotid Stenting Study
KI	Konfidenzintervall
MRA	Magnetresonanz-Angiografie
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Skala
NNS	number needed to screen
NNT	number needed to treat
OR	Odds-Ratio
QALY	qualitätskorrigierte Lebensjahre
RCT	Randomized Controlled Trial
RRR	Relative Risikoreduktion
SAPPHIRE	Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for
SGB	Sozialgesetzbuch
SPACE	Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
ÜW	Übergangswahrscheinlichkeit in einem Markovmodell von einem Zustand in
VA Study No.309	Veteran Affairs Trial No. 309

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnisse der Global Burden of Disease Study 2016. Todesursachen (oben) und Krankheitslast (unten, qualitätsadjustierte Lebensjahre DALY)	12
Abbildung 2: Stenosegrad-Definition gemäß NASCET und ECST Methode eigene Illustration nach (Widder et al. 1986)	14
Abbildung 3: Beispiel für eine Entscheidungsbaumanalyse. (gemeinfrei, Creative Commons Lizenz, modifiziert nach https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Entscheidungsbaum.svg).....	22
Abbildung 4: Beispiel für ein Markov-Modell. (gemeinfrei Creative Commons Lizenz, modifiziert nach https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hidden_markov_model.svg)	23
Abbildung 5: Beispiel für eine Monte-Carlo Microsimulation. Eigene Illustration nach (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012, Abb. 3.19).....	24
Abbildung 6: Modellstruktur	29
Abbildung 7: Übersicht statistischer Verteilungen (Grafiken wurden selbst mit R erstellt (R Core Team 2019))	43
Abbildung 8: Ausschnittsweise grafische Darstellung der Übergangswahrscheinlichkeiten in Gruppe 0 (Kontrolle)	44
Abbildung 9: Ausschnittsweise grafische Darstellung der Übergangswahrscheinlichkeiten in Gruppe 1 und 2	44
Abbildung 10: Anzahl an Schlaganfällen in einer simulierten Kohorte von 100 000 Menschen.	57
Abbildung 11: Nutzendifferenz (Δ -Schlaganfälle, 95 %-Toleranzintervall) in einer simulierten Kohorte von 100 000 Menschen.....	59
Abbildung 12: Number needed to screen um 1 Schlaganfall in 5 Jahren zu verhindern (Median und 95 %-Toleranzintervall).	60
Abbildung 13: Anzahl der Myokardinfarkte in einer simulierten Kohorte von 100 000 Menschen. Das Hintergrundrisiko wird durch die Gruppe 0 (Kontrolle) dargestellt.	62
Abbildung 14: Nutzwertdifferenz (Δ -QALY, 95 %-Toleranzintervall) pro Person.....	63
Abbildung 15: Kosten in Euro pro Person je Screeningstrategie.....	64
Abbildung 16: Kosten in Euro pro verhinderten Schlaganfall	65
Abbildung 17: Kosten in Euro pro QALY	66

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Eigenschaften der drei simulierten Screeningstrategien	27
Tabelle 2: Prävalenzdaten (in %) zur Verteilung der 5 Stenosegruppen in unterschiedlichen Kollektiven.....	36
Tabelle 3: Kontingenztafel DUS	37
Tabelle 4: Kontingenztafel MRA.....	37
Tabelle 5: Rohquellen zu den perioperativen Risiken asymptomatischer Patienten	39
Tabelle 6: Rohquellen zu den perioperativen Risiken symptomatischer Patienten	39
Tabelle 7: Quellen und Rohdaten zur Häufigkeit von nach CEA postoperativ beobachteten Hirnnervenverletzungen	41
Tabelle 8: Quellen und Rohdaten zu Risiken innerhalb 30 Tage nach Re-CEA.....	41
Tabelle 9: Quellen und Rohdaten zur Häufigkeit von nach CEA beobachteten ipsilateralen Schlaganfällen bei asymptomatischen Patienten	50
Tabelle 10: Rohquellen zur Häufigkeit von nach CEA beobachteten ipsilateralen Schlaganfällen bei symptomatischen Patienten	50
Tabelle 11: Kosten für Schlaganfall im 1. Jahr und in den Folgejahren (Scheuringer et al. 2012)	52
Tabelle 12: Geschätzte jährliche Kosten eines Schlaganfalles nach Schweregrad.....	52
Tabelle 13: Geschätzte jährliche Kosten eines Myokardinfarktes	53
Tabelle 14: Nutzwerte	53
Tabelle 15: Anzahl der durchgeführten Maßnahmen in einer simulierten Kohorte von 100 000 Menschen.....	56
Tabelle 16: Anzahl an Schlaganfällen in 5 Jahren bei 100 000 gescreenten Personen (% am Gesamtkollektiv)	57
Tabelle 17: Anzahl an verhinderten Schlaganfällen	58
Tabelle 18: Kosten in Euro pro Person je Screeningstrategie	64
Tabelle 19: Kosten in Euro pro verhinderten Schlaganfall nach Screeningstrategie im Median	65
Tabelle 20: Kosten in Euro pro QALY nach Screeningstrategie im Median.....	66

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Krankheitslast

In Deutschland erleiden pro Jahr ca. 270 000 Menschen einen Schlaganfall. Bei etwa 70 000 Fällen handelt es sich um ein Schlaganfall-Rezidiv (Heuschmann et al. 2010). Ein Schlaganfall ist verantwortlich für ca. 6,2 % aller Todesfälle in Deutschland (Statistisches Bundesamt 2017). Weltweit sterben jährlich etwa 5,9 Millionen Menschen an der Folge eines Schlaganfalles, das entspricht etwa 11,1 % aller Todesfälle (Lozano et al. 2012). Schlaganfälle sind weltweit hinter der koronaren Herzkrankheit die zweithäufigste Todesursache (Lozano et al. 2012) und die zweitgrößte Gruppe in Bezug auf die Krankheitslast (Kassebaum et al. 2016).

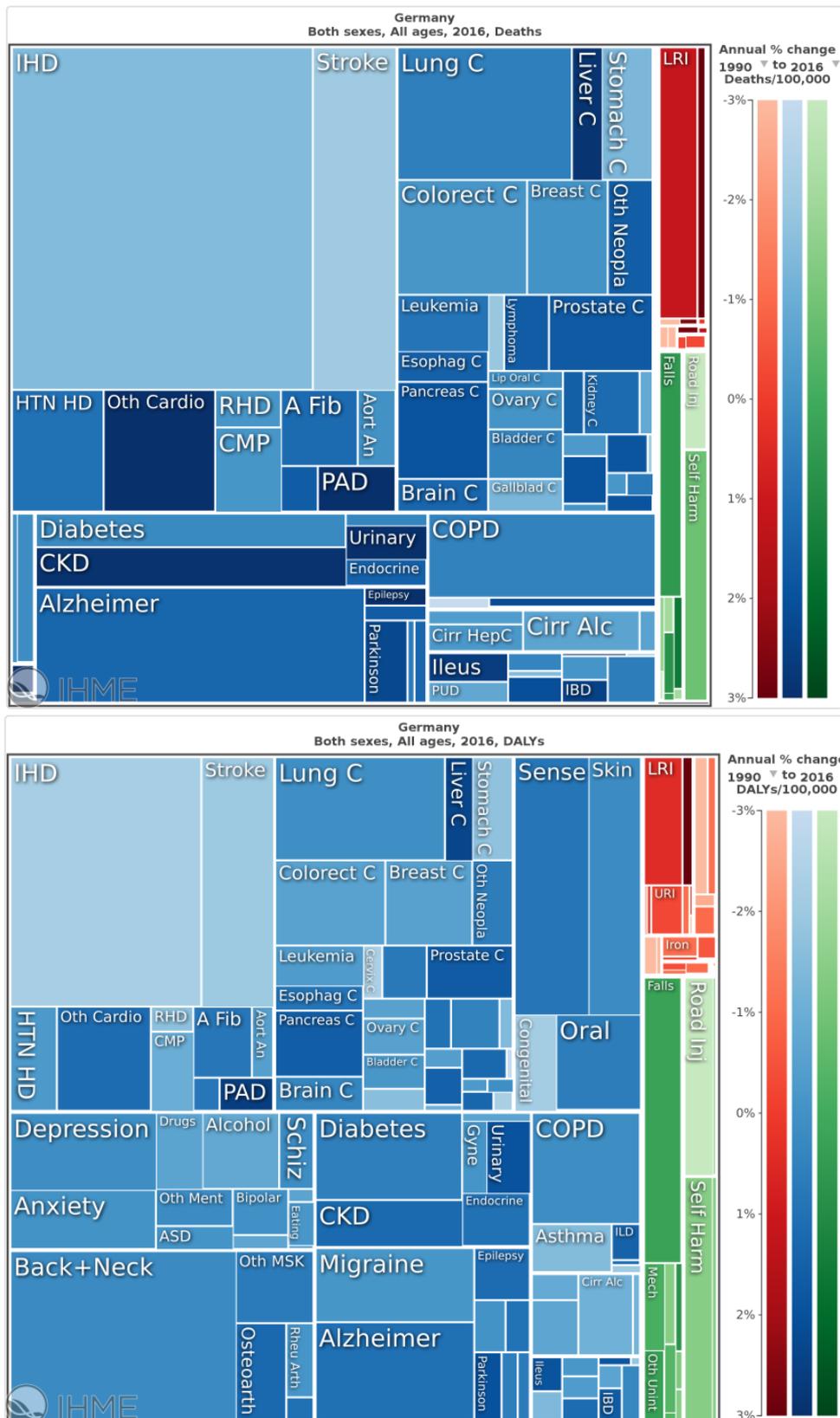
In Deutschland liegt der Schlaganfall auf Platz 3 der häufigsten Todesursachen, Demenzen inklusive Morbus Alzheimer auf Platz 2 und die koronare Herzkrankheit auf Platz 1. In Bezug auf die Krankheitslast rangiert der Schlaganfall auf Platz 4 der in Deutschland hinter der koronaren Herzkrankheit, Rücken- und Nackenschmerzen und Erkrankungen der Sinnesorgane (siehe Ergebnisse der Global Burden of Disease Study 2016 in Abbildung 1).

Etwa 10–15 % aller Schlaganfälle sind auf eine Thromboembolie einer zuvor asymptomatischen Carotisstenose von größer als 50 % zurückzuführen (Naylor 2015). Exakte Daten zur Inzidenz des carotisbedingten Schlaganfalles liegen nicht vor. Die Ursachen für einen ischämischen Schlaganfall im Versorgungsbereich der Arteria carotis sind zu 25 % eine Thromboembolie der Arteria carotis interna oder der Arteria cerebri media, zu 25 % eine zerebrale Mikroangiopathie, zu 20 % eine kardiale Embolie, zu 5 % spezifische seltene Ursachen und 25 % bleiben trotz ausführlicher Untersuchung unklar (Ay et al. 2014; Aboyans et al. 2018).

Der carotisbedingte Schlaganfall ist eine volkswirtschaftlich relevante Erkrankung mit hoher Krankheitslast, die insbesondere Männer ab einem Alter von 60 Jahren mit Nikotinabusus und vaskulären Risikofaktoren betrifft. Die Prävalenz für das Vorliegen einer asymptomatischen Carotisstenose ist abhängig von Alter und Geschlecht. In einer Metanalyse lag die Prävalenz für > 50 %ige Stenosen von Männern bei 0,2 % (95 % KI, 0,0–0,4 %) und von Frauen bei 0 % (95 % KI, 0,0–0,2 %) unter dem 50. Lebensjahr und stieg nahezu linear auf 7,5 % (95 % KI, 5,2–10,5 %) und 5 % (95 % KI, 3,1–7,5 %) nach Erreichen des 80. Lebensjahres an. Bei 70 %igen Stenosen überwog die Anzahl der männlichen Betroffenen deutlich. In der Altersgruppe der 60–69 Jährigen fand sich eine Prävalenz von 0,8 % bei Männern und 0,2 % bei Frauen, welche bei 70–79 Jährigen auf 2,1 % bei Männern und 1 % bei Frauen und bei über 80 Jährigen auf 3,1 % respektive 0,9 % anstieg. Das Verhältnis zwischen Männern und Frauen mit einer 70 %igen Stenose schwankte zwischen 2:1 und 4:1 (de Weerd et al. 2010).

Neben dem Stenosegrad beeinflusst die Plaquemorphologie das von einer Carotisstenose ausgehende Schlaganfallrisiko. Plaques, die in der Duplex-Sonographie echoarm imponieren, sind mit einem bis zu 4,6 fach erhöhtem Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert (Mathiesen et al. 2001). Im Jahr 2015 konnte in einem systematischen Review dieser Zusammenhang bestätigt werden. Für über 50 %ige Stenosen wurde ein relatives Risiko von 2,61 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,47–4,63 angegeben (Gupta et al. 2015).

Abbildung 1: Ergebnisse der Global Burden of Disease Study 2016. Todesursachen (oben) und Krankheitslast (unten, qualitätsadjustierte Lebensjahre DALY) ^a



^a Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington, 2016. <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. (Abgerufen 01.10.2018)

Rauchen ist als Risikofaktor assoziiert mit einer signifikanten Erhöhung der Prävalenz einer 50 %igen (OR 2,3; 95 % CI 1,8–2,8) und 70 %igen (OR 3,0; 95 % CI 2,1–4,4) Carotisstenose. Daneben konnten eine arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus als Risikofaktor identifiziert werden (de Weerd et al. 2014).

1.2 Arteriosklerotische Carotisstenose

1.2.1 Pathophysiologie

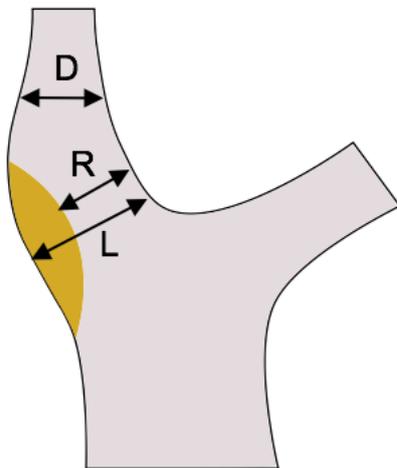
Stenosen der Arteria carotis interna sind in 90 % durch atherosklerotische Plaques bedingt (Sacco 2001; U-King-Im et al. 2009). Die WHO definiert die Atherosklerose als eine „(...) variable Kombination von Veränderungen der Arterienintima, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Media in großen und mittleren elastischen und muskulären Arterien“ (World Health Organization 1958). Trotz zunehmenden Wissens über molekulare Mechanismen ist die Pathogenese der Atherosklerose nicht vollumfänglich geklärt. Die aktuellsten Kenntnisse zur Pathophysiologie wurden von Peter Libby et al. zusammengefasst und diskutiert (Libby et al. 2011). Bekannt ist, dass am Anfang eine Endotheldysfunktion durch Scherbeanspruchung im Blutfluss, (Hahn und Schwartz 2009) pro-inflammatorische Mediatoren und metabolische Faktoren (Hansson 2005) stehen. Diese führen zu einer Ansammlung von lipidbeladenen Makrophagen (Schaumzellen) und T-Zellen unter dem Endothel (sog. Fatty Streaks). Diese Fatty Streaks können sich zu atherosklerotischen Plaques weiterentwickeln oder sich im frühen Stadium auch auflösen (Ikeda und Torii 2005). Im Zentrum einer atherosklerotischen Plaque befinden sich Schaumzellen, die sich aus lipidbeladenen Makrophagen und lipidbeladenen glatten Muskelzellen zusammensetzen. Die atherosklerotische Plaque wird von einer Kappe aus glatten Muskelzellen und einer kollagenreichen Matrix begrenzt. Die unregelmäßige Aufnahme von modifiziertem LDL und Schaumzellbildung führt zu einer sterilen entzündlichen Reaktion, die zu einer Infiltration der Läsion mit weiteren T-Zellen und Makrophagen bzw. Mastzellen führt. Diese Immunzellen produzieren inflammatorische Zytokine, die zu einer Proliferation der Intima und zunehmenden Stenosierung des Gefäßes führt. Ein Thrombus kann sich aufgrund einer Endothelerosion oder Plaqueruptur bilden. Die Plaqueruptur führt zu einer Exposition bzw. einem Abschwimmen des Kernes der atherosklerotischen Plaque. Dieser bewirkt aufgrund der darin enthaltenen Phospholipide, Gewebefaktoren und Thrombozyten-adhäsiven Matrixmolekülen die Bildung eines Thrombus. Sowohl das herausgelöste Plaquematerial als auch die Ablösung eines neu entstehenden Thrombus kann einen Schlaganfall auslösen (Hansson 2005).

1.2.2 Stenosegrad-Definitionen

Zur Messung des Stenosegrades existieren zwei verbreitete Methoden; ECST und NASCET (siehe Abbildung 2). Der lokale Stenosegrad nach Kriterien der European Carotid Surgery Trial (ECST) ist insbesondere in Europa verbreitet (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group 1998). Nach ECST-Kriterien wird das Restlumen relativ zum lokalen Durchmesser gemessen. Im nordamerikanischen und angelsächsischen Raum hat sich dagegen die Definition des Stenosegrades als Verhältnis von Restlumen zum distalen Gefäßdurchmesser durchgesetzt, wie er auch im North

American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) verwendet wurde. (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators et al. 1991). In Abbildung 2 ist die Bestimmung des lokalen und distalen Stenosegrades dargestellt.

Abbildung 2: Stenosegrad-Definition gemäß NASCET und ECST Methode eigene Illustration nach (Widder et al. 1986)



D: distaler Gefäßdurchmesser,
L: lokaler Gefäßdurchmesser
R: residualer Gefäßdurchmesser

$$\% \text{ Stenose nach NASCET} = \frac{(D - R)}{D} \times 100$$

$$\% \text{ Stenose nach ECST} = \frac{(L - R)}{L} \times 100$$

Der aktuell noch häufige parallele Gebrauch dieser verschiedenen Messmethoden erfordert es, die verwendete Stenosegraddefinition zu dokumentieren, da dieselbe Stenose nach ECST-Kriterien mit 50 % und nach NASCET-Kriterien mit 70 % bestimmt werden kann. Eine Umrechnung von NASCET- auf ECST-Definition ist unter Verwendung der Formel $\text{NASCET \%} = (\text{ECST} - 40) \% / 0,6$ oder umgekehrt nach der Formel $\text{ECST \%} = 40 + 0,6 \times \text{NASCET \%}$ (Rothwell et al. 1994) möglich. Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) hatte lange den lokalen Stenosegrad nach ECST-Kriterien empfohlen. Da sich die NASCET-Kriterien international und in Studien zunehmend durchgesetzt hatten, passte die DEGUM im Jahr 2010 ihre Empfehlung dahingehend an (Arning et al. 2010). Auch die deutsch-österreichische S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose empfiehlt die alleinige Verwendung der NASCET-Kriterien zur Graduierung des Stenosegrades (Eckstein et al. 2013).

1.3 Indikation und Therapieverfahren

1.3.1 Konservative Therapie / „best medical treatment“ (BMT)

Die Basis der konservativen Therapie besteht in der Optimierung der vaskulären Hauptrisikofaktoren (arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus) ergänzt durch eine gesunde Ernährung und regelmäßigen Ausdauersport. Die medikamentöse Therapie beinhaltet die Thrombozytenfunktionshemmung, beispielweise durch die Gabe von Azetylsalizylsäure (ASS), die Behandlung einer Hypercholesterinämie mit Statinen und die konsequente Blutdruck- und Blutzuckereinstellung (Eckstein et al. 2013; Aboyans et al. 2018).

– **Thrombozytenfunktionshemmung:**

„Allen Patienten mit stabiler KHK sollen 100 mg Acetylsalicylsäure (ASS) pro Tag empfohlen werden.“ Empfehlungsgrad A, Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK (Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2019).

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2009 konnte eine Risikoreduktion von 12 % für schwere vaskuläre Ereignisse, insbesondere Myokardinfarkte, nachgewiesen werden (*Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration et al. 2009*).

– **Cholesterinsenkung:**

„Allen Patienten mit KHK soll unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit dauerhaft ein Statin als Mittel der ersten Wahl empfohlen werden“ Empfehlungsgrad A, Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK (Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2019).

In der Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST-1) war eine signifikante Risikoreduktion von Tod und Schlaganfall durch die Einnahme von Statinen in den 10 Jahresdaten in der Subgruppenanalyse nachgewiesen worden, so dass der Senkung des Lipidstoffwechsel eine große Bedeutung zukommt (Halliday et al. 2010).

– **Blutdruckeinstellung:**

„Da der Blutdruck nicht auf einen exakten Wert titriert werden kann, wird ein Zielkorridor empfohlen: Der Therapiekorridor des Zielblutdrucks sollte dabei zwischen 120/70 mmHg und 140/90 mmHg unter Berücksichtigung der Komorbiditäten und unerwünschten Wirkungen liegen.“ Good clinical practice, S3-Leitlinie zur Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2015).

In einer großen Metaanalyse konnte eine Risikoreduktion von 45 % einen Schlaganfall zu erleiden nachgewiesen werden (Law et al. 2009).

– **Blutzuckereinstellung:**

Diabetes ist ein unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfälle. In der Northern Manhattan Studie lag das Hazard Ratio einen Schlaganfall zu erleiden bei Patienten mit Diabetes bei 1,8 in einem Zeitraum von 5–10 Jahren (Banerjee et al. 2012). Daher wird in der nationalen Versorgungsleitlinie Diabetes folgende Empfehlung ausgesprochen: „Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA1c-Korridor von 6,5 bis 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele (siehe Empfehlungen 2-1 und 2-7) angestrebt werden“ Empfehlungsgrad A, (Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2013).

1.3.2 Indikation zur Revaskularisation

Die zwei größten randomisiert-kontrollierten Studien (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study [ACAS] und die Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Trial [ACST]) zeigten, dass die Carotis-Thrombendarteriektomie (CEA) kombiniert mit der besten medizinisch-medikamentösen Therapie (BMT) das Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls im Vergleich zur alleinigen Therapie mit BMT signifikant reduzieren kann. Die number needed to treat um einen Schlaganfall in 5 Jahren zu verhindern, wurde auf 20 bis 22 geschätzt (Cardona et al. 2007; Halliday et al. 2010; Thoosen et al. 2011).

Arzai kam zu dem Schluss, dass eine prophylaktische CEA bei Patienten mit asymptomatischen hochgradigen Stenosen nur bei äußerst niedrigem Operationsrisiko nach Abwägung der individuellen Patientenrisiken und Lebenserwartung sinnvoll ist (Arzai et al. 2008). Henriksson und Thapar schlussfolgerten ähnlich und empfahlen eine CEA nur bei Patienten unter 73 bzw. 75 Jahren unter der Bedingung eines niedrigen Operationsrisikos (Henriksson et al. 2008; Thapar et al. 2013).

Dagegen untersuchten Luebke und Brunkwall den Einfluss der Medikamenten-Adhärenz einer konservativen Therapie im Vergleich zur prophylaktischen CEA anhand einer Mikrosimulation und berechneten auch bei Patienten über 80 Jahren einen Vorteil für die CEA (Luebke und Brunkwall 2016b).

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose werden folgende Empfehlungen ausgesprochen (Eckstein et al. 2013):

- *Die CEA soll bei Patienten mit einer 60–99 %igen asymptomatischen Carotisstenose erwogen werden, da das Schlaganfallrisiko bei diesen Individuen gering, aber statistisch signifikant reduziert wird (starke Empfehlung, Evidenzlevel 1).*
- *Wenn bei einer asymptomatischen Carotisstenose die Indikation zur invasiven Behandlung besteht, kann eine Stentangioplastie (CAS) alternativ erwogen werden, wenn das behandelnde Zentrum zur CEA analoge Qualitätskriterien mit einer Komplikationsrate von weniger als 3 % nachweislich einhält (offene Empfehlung, Evidenzlevel 2b).*

In aktuellen europäischen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und in der aktuellen Leitlinie der European Society for Vascular Surgery (ESVS) werden folgende Empfehlungen ausgesprochen (Aboyans et al. 2018; Naylor et al. 2018):

- *In ‘average surgical risk’ patients with an asymptomatic 60–99 % stenosis, CEA should be considered in the presence of clinical and/or more imaging characteristics that may be associated with an increased risk of late ipsilateral stroke, provided documented perioperative stroke/death rates are < 3 % and the patient’s life expectancy is > 5 years. (Class of recommendation IIa, Level of evidence B).*
- *In asymptomatic patients who have been deemed ‘high risk for CEA’ and who have an asymptomatic 60–99 % stenosis in the presence of clinical and/or imaging characteristics that may be associated with an increased risk of late ipsilateral stroke, CAS should be considered, provided documented perioperative stroke/death rates are < 3 % and the patient’s life expectancy is > 5 years. (Class of recommendation IIa, Level of evidence B).*
- *In ‘average surgical risk’ patients with an asymptomatic 60–99 % stenosis in the presence of clinical and/or imaging characteristics that may be associated with an increased risk of late ipsilateral stroke, CAS may be an alternative to CEA provided documented perioperative stroke/death rates are < 3 % and the patient’s life expectancy is > 5 years. (Class of recommendation IIa, Level of evidence B).*

1.3.3 Carotisendarteriektomie (CEA)

Im Jahr 1951 wurde erstmals der Zusammenhang von Carotisstenose und Schlaganfall von Miller Fisher erkannt und beschrieben (Fisher 1951). Wenige Monate später erfolgte die erste erfolgreiche

Operation einer Carotisstenose im Sinne einer Anastomose der Arteria carotis interna (ACI) und externa in Argentinien (Carrea et al. 1955). De Bakey führte 1953 erstmalig eine Thrombendarteriektomie mit Desobliteration mittels Längsarteriektomie durch (DeBakey 1975). Dieses Verfahren wird als konventionelle Thrombendarteriektomie (TEA) bezeichnet und ist heute eine der zwei am häufigsten verwendeten Operationsmethoden. Dabei erfolgt nach Präparation der ACI und Arteria carotis communis (ACC) eine lateral gelegte Längsinzision der ACI und ACC. Nach dem Ausschälen des Plaques (Thrombendarteriektomie), Glättung der Gefäßinnenflächen und Spülung wird üblicherweise eine Erweiterungspatchplastik mit alloplastischem Material (Standard) oder autologer V. saphena magna (Sonderfälle) zur Erreichung eines ausreichenden Gefäßdurchmessers und Verschluss der Längsinzision durchgeführt (Luther 2014, S. 63).

Eine zweite Operationsmethode ist die Eversions-Thrombendarteriektomie (EEA), die sogenannte Umstülpungstechnik der ACI. Nach Präparation und Freilegen der ACI wird diese am Carotisbulbus abgesetzt und die Adventitia über die Plaque zurückgestreift, so dass die stenosierende Plaque entfernt werden kann. Im Anschluss erfolgt eine Reinsertion der ACI in die ACC. Die EEA ist technisch etwas schwieriger und wird im Vergleich zur TEA mit Patchplastik laut der Bundesauswertung 2016 des Institutes für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen in Deutschland seltener durchgeführt (41 % vs. 59 %) (IQTIG 2017).

In einem Cochrane Review erbrachte der Vergleich der EEA mit der konventionellen TEA mit Patchplastik keine unterschiedlich hohe Rate an Rezidivstenosen oder lokalen Komplikationen (Cao et al. 2000). In der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extrakraniellen Carotisstenose werden die beiden Verfahren daher als gleichwertig empfohlen (Eckstein et al. 2013).

1.3.4 Stentangioplastie („carotid artery stenting“ bzw. CAS)

In den Jahren 1977–79 wurden die ersten Therapieversuche mit der perkutanen transluminalen Angioplastie mittels Ballondilatation durchgeführt (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators et al. 1991; Hobson et al. 1997). Seit 1989 hat sich die Kombination aus perkutaner transluminaler Angioplastie mit Stentangioplastie zunehmend etabliert (Mathias et al. 2001). Dabei wird üblicherweise in Lokalanästhesie über einen transfemorale Zugang ein Katheter in Seldinger-Technik eingeführt und bis in die ACC vorgeschoben. Es folgt die zerebrale Angiographie zur Beurteilung der Carotisstenose und die Perfusion der intrakraniellen Äste. Nach angiografischer Verifizierung des Stenosegrades wird die Stenose mit einem feinen Führungsdraht passiert. Ein zerebrales Protektionssystem kann stromabwärts der Stenose platziert werden. Die zerebrale Protektion kann mittels Filter oder durch eine distale Okklusion mit einem Ballon realisiert werden und soll abgehenden Thromben auffangen; kann diese jedoch bei Passage der Stenose auch selbst verursachen. Eine Analyse der deutschen Qualitätssicherungsdaten zeigte eine signifikante Assoziation zwischen Einbringung eines Protektionssystems und niedrigeren periinterventionellen Schlaganfallraten (Knappich et al. 2017). Über einen speziellen Stenteinführungskatheter wird der Stent platziert und mit einem Ballon nachdilatiert. Zum Abschluss des Eingriffes wird das Protektionssystem (Filter) entfernt bzw. das proximal eines Okklusionsballon befindliche Blut (mit Plaquematerial) mit einem großlumigen Katheter entfernt (Thurnher 2000).

1.4 Screening

Ein allgemeines Screening der Bevölkerung auf das Vorliegen einer hochgradigen Carotisstenose (ACI-Stenose) wird in den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen (Eckstein et al. 2013; Brett AS und Levine JD 2014; Aboyans et al. 2018). Das Screening von Hochrisikogruppen wird dagegen als eventuell sinnvoll erachtet, wobei keine genauen Definitionen von „Risikogruppen“ genannt werden (Members et al. 2011; Ricotta et al. 2011; Mohler et al. 2012; Eckstein et al. 2013; Aboyans et al. 2018).

In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose werden folgende Empfehlungen ausgesprochen (Eckstein et al. 2013):

- *Ein routinemäßiges Screening auf das Vorliegen einer Carotisstenose soll nicht durchgeführt werden (starke Empfehlung, Evidenzlevel 1).*
- *Bei Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren ist ein Screening mit Ultraschall sinnvoll. Das Screening sollte auf solche Patienten beschränkt werden, bei denen im Falle eines positiven Ergebnisses eine Konsequenz erwächst (GCP, klinischer Konsens).*

In der aktuellen Leitlinie der European Society for Vascular Surgery (ESVS) werden folgende Empfehlungen ausgesprochen (Naylor et al. 2018)

- *Routine population screening for asymptomatic carotid stenosis is not recommended. (Class of recommendation III, Level of evidence C).*
- *Selective screening for asymptomatic carotid stenoses may be considered in patients with multiple vascular risk factors to optimise risk factor control and medical therapy to reduce late cardiovascular morbidity and mortality, rather than for identifying candidates for invasive carotid interventions. (Class of recommendation IIb, Level of evidence C).*

Empirische klinische Studien zur Wirksamkeit eines Screenings auf Carotisstenose wurden bisher nicht durchgeführt. In Ermangelung randomisiert kontrollierter Studien, die die Wirksamkeit eines Screeningprogrammes unter Alltagsbedingungen (Effectiveness) evaluieren könnten, wurden bisher theoretische Rechenmodelle zur Simulation genutzt. (Whitty et al. 1998; Arazi et al. 2008; Henriksson et al. 2008; Kühnl et al. 2009; Thapar et al. 2013; Luebke und Brunkwall 2016b).

Whitty resümierte, dass ein Screening erst in Patientenkollektiven mit einer Prävalenz von 20 % von asymptomatischen hochgradigen Carotisstenosen bei gleichzeitig geringen Operationsrisiko und hoher Screening-Sensitivität und -Spezifität sinnvoll sei. Solche Patientengruppen seien jedoch nicht sicher zu identifizieren (Whitty et al. 1998). Kühnl et al. empfahl auf Basis eines einfachen, deterministischen Simulationsmodelles ein Ultraschallscreening bei Patienten ab dem 65. Lebensjahr, wobei die prognostizierte Effektivität bei einer number needed to screen (NNS) von circa 1000 als niedrig eingeschätzt wurde (Kühnl et al. 2009).

In der aktuellen Leitlinie der ESVS wurde Folgendes festgestellt: *“There is no evidence that population screening reduces stroke and there have been no RCTs of the benefits of screening versus no screening for ACS.”* (Naylor et al. 2018)

Trotz intensiver Recherchen in Pubmed, den aktuellen Leitlinien und anderen Veröffentlichungen wurden keine weiteren Arbeiten gefunden.

2 Problembeschreibung und Zielsetzung

2.1 Problembeschreibung

Die in den bisher publizierten Studien zur theoretischen Evaluation von Screeningprogrammen verwendeten Modelle weisen einige Limitationen auf, welche die Übertragbarkeit der Ergebnisse in die Praxis deutlich einschränken. Hierzu gehören:

1. Der Stenosegrad als einer für die Indikationsstellung wichtigsten Maßzahlen wurde nur dichotom in hochgradig und nicht hochgradig eingeteilt; zumeist mit einem Grenzwert von 70 % nach NASCET-Kriterien (Whitty et al. 1998; Arazi et al. 2008; Kühnl et al. 2009). Eine weitere Unterteilung wurde nicht vorgenommen. Das führte dazu, dass in den verwendeten Modellen beispielweise 20 %ige Carotisstenosen mit 65 %igen Carotisstenosen verglichen wurden.
2. Eine Progression der ACI-Stenose im Verlauf des Beobachtungszeitraumes wurde nicht einberechnet (Whitty et al. 1998; Arazi et al. 2008; Henriksson et al. 2008; Kühnl et al. 2009).
3. Es wurde nur ein einmaliges Screening simuliert. Ein Re-Screening, wie in der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose (Eckstein et al. 2013) empfohlen, wurde nicht simuliert und einberechnet (Whitty et al. 1998; Arazi et al. 2008; Henriksson et al. 2008; Kühnl et al. 2009; Thapar et al. 2013).
4. Die Simulationen wurden mit deterministischen Modellen berechnet (Whitty et al. 1998; Arazi et al. 2008; Kühnl et al. 2009; Thapar et al. 2013). Dazu wurden Eingangsparameter verwendet, die auf fixen Mittelwerten aus früheren Studien basierten. Wesentlicher Nachteil dieser Vorgehensweise ist, dass dadurch die Unsicherheit (Präzision des Schätzers, also z.B. der Standardfehler oder Konfidenzintervall) dieser Studiendaten nicht berücksichtigt wurde.
5. Es wurde nur die Effizienz eines Screeningprogrammes unter Idealbedingungen simuliert (analog zu "per protocol") (Whitty et al. 1998; Arazi et al. 2008; Henriksson et al. 2008; Kühnl et al. 2009; Thapar et al. 2013). Faktoren wie beispielweise die Compliance in Bezug auf die Teilnahme an Re-Screenings bzw. die post-diagnostische Ablehnung einer empfohlenen Therapie (im Sinne von intention to treat) wurden nicht einberechnet.
6. Mögliche Interventionen in der Kontrollgruppe (Crossover wie bei RCTs) wurden in den bisherigen Modellen nicht einbezogen (Whitty et al. 1998; Arazi et al. 2008; Henriksson et al. 2008; Kühnl et al. 2009; Thapar et al. 2013; Luebke und Brunkwall 2016a). Das bildet nicht die reale Versorgungssituation ab, in der Individuen der Kontrollgruppe (= kein Screening), die beispielweise eine transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Amaurosis fugax erleiden, wahrscheinlich diagnostiziert und behandelt werden.

2.2 Zielsetzung

Ziele dieser Arbeit sind daher:

- a) Erstellung und Simulation eines Screeningprogrammes für Carotisstenosen, welche die oben genannten Limitationen überwindet.
- b) Beantwortung der Frage, ab welcher Prävalenz einer hochgradigen Carotisstenose (A-priori-Wahrscheinlichkeit) in einer Kohorte, ein Screening der selbigen voraussichtlich sinnvoll wäre; also eine signifikante Anzahl an Schlaganfällen verhindert würden.

Die bisher in Leitlinien nicht näher beschriebenen „Risikogruppen bei denen ein Screening sinnvoll sein könnte“ wären damit definierbar, als Kohorten mit einer Prävalenz von mehr als dem unter Punkt b) zu identifizierenden Schwellenwert.

3 Material und Methoden

3.1 Hintergrund und Techniken der gesundheitsökonomischen Evaluation

3.1.1 Hintergrund

Unter gesundheitsökonomischer Evaluation versteht man Studien und Techniken im Gesundheitswesen, welche zum Ziel haben, medizinische Maßnahmen ökonomisch zu bewerten. Grundsätzlich sind die in einem Staat zur Verfügung stehenden finanziellen Mittel für das Gesundheitswesen begrenzt, da in einer Volkswirtschaft langfristig nur Ressourcen verbraucht werden können, die auch erwirtschaftet wurden (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012). Im deutschen Gesundheitswesen gilt gemäß § 12 des SGB V Abs. 1: *„Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.“*

Es besteht daher Bedarf die Wirtschaftlichkeit von Behandlungsmethoden zu beurteilen.

Die Gesundheitsökonomie verwendet abhängig von der Fragestellung verschiedene Modellkonzepte und Methoden aus der allgemeinen ökonomischen Forschung. Dazu zählen die mikroökonomische Verhaltenstheorie, die Wettbewerbstheorie, die Versicherungstheorie, die Entscheidungstheorie unter Unsicherheit, die ökonomische Theorie der Politik, die Ordnungstheorie und -politik, die Managementtheorie und die Evaluationstheorie (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012).

In den folgenden Abschnitten werden die für diese Arbeit relevanten technischen Methoden erläutert.

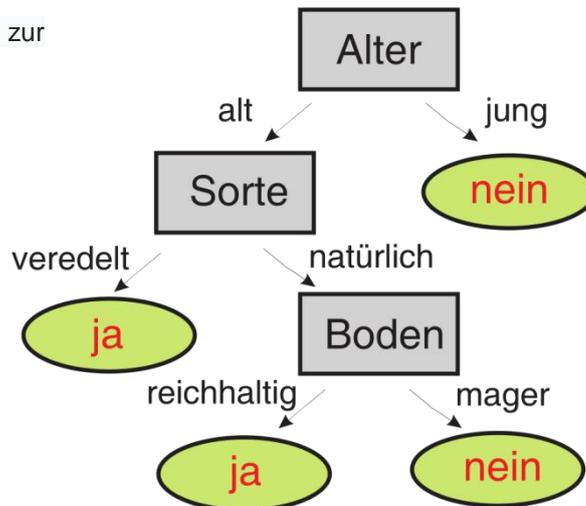
3.1.2 Technik: Entscheidungsbaum-Analyse

Die Entscheidungsbaum-Analyse wird als systematische, quantitative Herangehensweise für Entscheidungssituationen unter Unsicherheit definiert (Hogendoorn et al. 2016). Entscheidungsbäume ordnen Ereignisse in einer zeitlichen Abfolge an. Die Entscheidung wird in die folgenden drei Komponenten aufgeteilt. Entscheidungsknoten beschreiben konkurrierende Strategien, Zufallsknoten, die daraus entstehenden Konsequenzen oder Möglichkeiten und Endknoten den Nutzen bzw. die Wertigkeit des Ergebnisses. Die einzelnen Knoten sind durch Äste verbunden. Jedem Zufallsknoten ist eine Wahrscheinlichkeit auf die eintretende Konsequenz zugewiesen. Am Ende eines jeden Astes steht der Endknoten, der den finalen Nutzen definiert (Tsoi et al. 2015).

Die Entscheidungsbaumanalyse eignet sich am besten zur Lösung von Problemen, die aus Zufallsereignissen resultieren und innerhalb enger zeitlicher Grenzen zu lösen sind. Die Methodik ist jedoch bei steigender Komplexität der Fragestellung, einem längeren zeitlichen Horizont und sich wiederholenden Ereignissen ungeeignet, da die resultierenden Entscheidungsbäume unübersichtlich und schwer zu berechnen sind (Golder 2000; Hogendoorn et al. 2016). Für die hier durchgeführte Modellierung wird ein Modell benötigt, welches die angeführten Punkte adressiert.

Abbildung 3: Beispiel für eine Entscheidungsbaumanalyse. (gemeinfrei, Creative Commons Lizenz, modifiziert nach <https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Entscheidungsbaum.svg>)

Entscheidungsbaum zur Vorhersage, ob ein Apfelbaum Früchte tragen wird



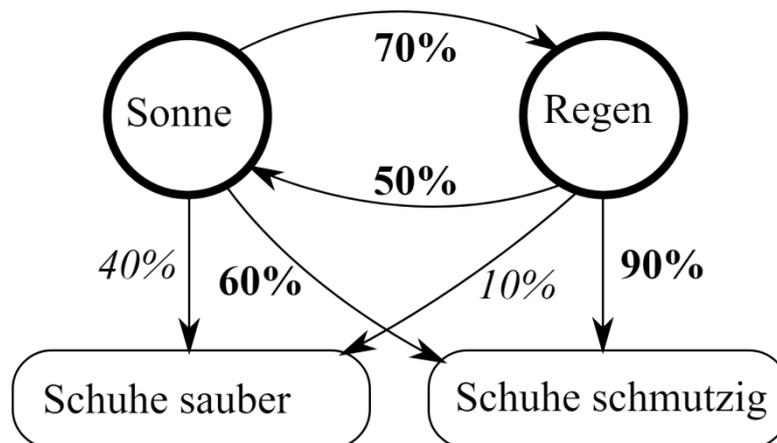
3.1.3 Technik: Markov-Modelle

Das Markov-Modell ist ein mathematisches Instrument mit dem komplexe Entscheidungsanalysen modelliert werden können. Dieses Verfahren wurde nach dem St. Petersburger Mathematiker Andrej Andrejewitsch Markov benannt (Golder 2000). Damit kann eine große Zahl an Patienten als Kohorte simuliert werden. Die Kohorten beginnen in einer initialen Verteilung von Zuständen, wobei jeder Kohorte jeweils nur ein Zustand zugewiesen wird. Die Zustände sind mit Übergangswahrscheinlichkeiten verbunden, wodurch der Wechsel von einem Zustand in den nächsten bestimmt wird. Die Übergangswahrscheinlichkeiten und der daraus folgende Wechsel von Patienten von einem in einen anderen Zustand werden in regelmäßigen Zyklen wiederholt. Nach einer bestimmten Anzahl von Zyklen werden die verbliebenen Patienten in den einzelnen Zuständen gezählt (Beck und Pauker 1983).

Der Vorteil von Markov-Modellen gegenüber Entscheidungsbäumen liegt in ihrer Möglichkeit, Risiken über Zeiträume und komplexe Sachverhalte zu modellieren. Sie können beispielweise die Inzidenz und Prävalenz sowie die Pro- und Regression einer Erkrankung, das Wiederauftreten nach einer Behandlung und Risiken, die sich im Zeitverlauf ändern, einbeziehen (Hogendoorn et al. 2016).

Ein Markov-Modell betrachtet nicht einzelne Patienten, sondern Kohorten von Patienten. Damit können individuelle Risiken nicht berücksichtigt werden. Zudem bezieht ein Markov-Modell vorangegangene Ereignisse grundsätzlich nicht ein (Ausschluss bedingter Wahrscheinlichkeiten). Diese Eigenschaft wird als Markov'sches Postulat bezeichnet (Golder 2000). Durch die Berechnung von ganzen Kohorten können keine Informationen über die Verteilung oder Varianz der gefundenen Ergebnisse erlangt werden (deterministisches Modell). Für die hier durchgeführte Modellierung wird ein Modell benötigt, das Risiken und Ereignisse von individuellen Patienten abbilden kann.

Abbildung 4: Beispiel für ein Markov-Modell. (gemeinfrei Creative Commons Lizenz, modifiziert nach https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hidden_markov_model.svg)



3.1.4 Technik: Monte Carlo Mikrosimulation

In einer sog. Monte Carlo Mikrosimulation wird im Vergleich zu einem Markov-Modell keine hypothetische Kohorte von Patienten, sondern eine große Anzahl von individuellen Patienten simuliert (Sonnenberg und Beck 1993). Die Patienten durchlaufen einzeln ein Markov-Modell, indem mit einem Zufallszahlengenerator die Übergangswahrscheinlichkeiten variiert werden. Die statistische Verteilung dieser Zufallszahlen kann an die wahre Verteilung der zu simulierenden Parameter angepasst werden (beispielsweise eine Normalverteilung mit Mittelwert und Standardabweichung, Poissonverteilung mit Parameter λ oder eine Betaverteilung mit den Parametern α und β).

Nach Abschluss der Simulation erhält man daher nicht nur einen statistischen Ergebnisschätzer (z.B. das Schlaganfallrisiko), sondern auch die Präzision der Schätzung (z.B. das 95 % Konfidenzintervall) (Beck und Pauker 1983).

Während der Simulation wird der Verlauf (also die Vorgeschichte) eines jeden Patienten gespeichert, sodass es möglich ist, Risiken aufgrund vorheriger Ereignisse und individueller Risikofaktoren anzupassen oder zu verändern (Tsoi et al. 2015). In Abbildung 5 wird dies illustriert. Zum Zeitpunkt 1 hat jede simulierte Person ein individuelles Risiko vom Zustand „gesund“ in den Zustand „leicht erkrankt“ oder den Zustand „schwer erkrankt“ zu wechseln. Abhängig von diesem individuellen Risiko erhöht oder reduziert sich das Risiko in den folgenden Perioden in diesem Zustand zu verbleiben oder in einen anderen Zustand zu wechseln. Diese Zustände können in einer Mikrosimulation im Gegensatz zu einem Markov-Modell individuell für jede einzelne Person exakt zu jedem Zeitpunkt ausgewertet werden.

Diese Technik bietet eine große Flexibilität und Detailgenauigkeit zum Preis eines großen Rechenaufwandes.

Die oben genannten Vorteile machen die Monte Carlo Mikrosimulation zur geeigneten Simulationstechnik für die hier durchgeführte Modellierung.

Abbildung 5: Beispiel für eine Monte-Carlo Mikrosimulation. Eigene Illustration nach (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012, Abb. 3.19)

Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 3
😊😊😊😊😊😊	😊😊😊😊😊😊	😊😊😊😞😊😊
😊😊😊😊😊😊	😊😞😊😊😊😊	😊😞😊😊😊😊	
😊😊😊😊😊😊	😊😊😊😊😞😊	😊😊😊😊😞😊	
😊😊😊😊😊😊	😊😊😞😊😊😊😊	😊😊😞😊😊😊😊	
😊😊😊😊😊😊	😊😊😊😊😊😊	😞😊😊😊😊😞😊	
😊😊😊😊😊😊	😞😊😊😊😊😊😊	😞😊😊😊😊😞😊	

Zustände: 😊 gesund 😞 leicht erkrankt 😞 schwer erkrankt

3.1.5 Konzept der qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALYs)

QALYs sind die Summe der mit der Lebensqualität gewichteten Lebensjahre eines Menschen. Dabei wird die quantitative Komponente der Restlebenserwartung und die qualitative Komponente Lebensqualität vereint. Die Restlebenserwartung ist definiert als Zeitraum zwischen Beobachtungszeitpunkt und erwartetem Tod des Individuums. Die Lebensqualität ist durch die Skala 0 bis 1 normiert. Der Wert 0 entspricht dem Tod und der Wert 1 der vollständigen Gesundheit ohne einer geringsten Einschränkung der Lebensqualität (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012, S. 72).

Zur Veranschaulichung wird folgendes Beispiel dargestellt. Für dieses Beispiel werden eine jährliche Messung der Lebensqualität und der Verzicht auf eine altersabhängige Reduktion der Lebensqualität angenommen. Die Lebensqualität beginnt z.B. mit 0,8. Im zweiten Beobachtungszeitraum erleidet das Individuum einen mittelgradigen Schlaganfall, der seine Lebensqualität auf 0,5 reduziert. Das Individuum stirbt nach 6 weiteren Jahren. Die Berechnung der QALYs werden wie folgt vorgenommen: $1 \text{ Jahr} \times 0,8 + 6 \text{ Jahre} \times 0,5 = 3,8 \text{ QALYs}$. Im Vergleich dazu ein Individuum mit ebenfalls einer Lebensqualität von 0,8, das aufgrund einer hochgradigen asymptotischer Carotisstenose eine CEA erhält. Dies führt zunächst zu einer Reduktion der Lebensqualität aufgrund der Belastung durch die Operation (Wundheilung, Schmerzen usw.) von z.B. 0,20 auf 0,6 für ein Jahr. Danach erreicht das Individuum wieder seine vorherige Lebensqualität von 0,8 mit einem nun reduzierten Risiko für einen ipsilateralen carotisbedingten Schlaganfall und stirbt nach weiteren 6 Jahren. Die analoge Berechnung der QALYs für diese Individuum ist: $1 \text{ Jahr} \times 0,6 + 6 \text{ Jahre} \times 0,8 = 5,6 \text{ QALYs}$. Der Unterschied der beiden Individuen liegt bei $5,4 - 3,8 = 1,6 \text{ QALYs}$.

Eine wichtige Einschränkung des QALY-Konzeptes ist, dass es keine Aussage zur Behandlung einzelner Patienten treffen kann, da Lebensqualität sowohl von anderen Faktoren als auch von der subjektiven

Empfindung abhängt. Zur Vereinfachung wird in den o.g. Beispielen zwar von einem Individuum gesprochen, die Daten dafür beruhen jedoch auf Durchschnittswerten großer Patientenzahlen.

Der Vorteil des QALY-Konzeptes ist, dass mit einer Maßeinheit die Lebensqualität und die Verlängerung des Lebens bewertet werden kann. Der Grundsatz "Ein QALY ist ein QALY ist ein QALY" bildet jedoch nicht ab, dass 1 Lebensjahr mit voller Lebensqualität (1 QALY) nicht zwingend als identisch mit 10 Lebensjahren bei 0,1 Lebensqualität (1 QALY) empfunden wird. Trotz Einschränkungen spielt das QALY-Konzept eine wertvolle und wichtige Rolle bei der Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen (Gold et al. 1996, S. 8; Weinstein et al. 2009).

3.2 Inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (ICER)

Das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (incremental cost effectiveness ratio, ICER) ist eine Analyseform, die als Entscheidungsinstrument zwischen zwei alternativen Maßnahmen dient. Das ICER ist eine eindimensionale und leichtverständliche Kenngröße. Diese kann universell zu Vergleichen im gesamten Gesundheitssystem verwendet werden und als Grundlage für die Ressourcenallokation innerhalb eines Gesundheitssystems dienen. Das ICER ist der Quotient aus der Differenz der Kosten und der Differenz der Nutzen von Maßnahme 1 und der Kontrollmaßnahme ($ICER = \frac{Kosten_1 - Kosten_2}{Nutzen_1 - Nutzen_2}$) (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012, S. 129). Der Nutzen wird meist in QALYs (qualitätskorrigierte Lebensjahre) berechnet. Bei negativen Werten ist die Maßnahme der Kontrollmaßnahme unterlegen. Die verwendeten Grenzwerte sind international sehr heterogen – sie variieren von 20 000 NZ-Dollar in Neuseeland über 42 000 AUS-Dollar in Australien und 30 000 Pfund Sterling in England und Wales bis hin zu 100 000 US-Dollar je QALY in den USA (Ärzteblatt 2003). In Deutschland sind keine expliziten Grenzwerte definiert.

3.3 Auswahl der Modellierungs-Software

3.3.1 Excel/Visual Basic

Zu Beginn der Arbeit wurde ein technisch einfaches, auf Microsoft Excel® basierendes Modell entwickelt. Dieses wurde als Makro mit der Programmiersprache Microsoft® Visual Basic® für Applikationen entworfen. Aufgrund von Limitationen bei hohen Fallzahlen konnten die geplanten Modellfunktionen nicht zufriedenstellend implementiert werden. Jede Erweiterung des Modells führte zu zunehmend langsameren Laufzeiten, so dass dieser Ansatz verlassen wurde.

3.3.2 Visual C#

Eine Modellierung des Screeningprogrammes in einer vollwertigen Programmiersprache (Microsoft® Visual C#®) löste zunächst das Performanceproblem. Der Quellcode betrug mehrere tausende Zeilen. Auch unter Zuhilfenahme von programmiererfahrenen Statistikern machte der große Umfang eine Verifizierung der Ergebnisse unmöglich. Die Berechnungen wurden zudem nur deterministisch durchgeführt, so dass die Modellierung von Unsicherheiten der Schätzparameter nicht möglich war. Schlussendlich wurde deshalb auch dieser Ansatz verlassen und ein extra für entscheidungstheoretische Analysen optimiertes, standardisiertes und verifiziertes Programm (TreeAge Pro Healthcare®) verwendet.

3.3.3 TreeAge Pro Healthcare®

Die Stärke von TreeAge Pro Healthcare® basiert auf der graphischen Oberfläche, die eine einfache Implementation von Modellen ermöglicht. Mit der graphischen Oberfläche kann ein Modell per Drag & Drop Schritt für Schritt zusammengestellt werden. Die Visualisierung erlaubt es darüber hinaus, das Modell leicht von externen Reviewern prüfen zu lassen. Zudem erlaubt TreeAge Pro Healthcare® die parallele Nutzung aller vorhandenen Prozessorkerne eines Computers. Dies beschleunigt die Berechnung komplexer Modelle deutlich. Zudem bietet es multiple Import- und Exportfunktionen, die einen Datenaustausch und eine Weiterbearbeitung in Excel, Java, Python oder Datenbanken ermöglichen.

Nachteilig sind hohe Lizenzkosten (ca. 400\$ pro Jahr) und sehr rigide Lizenzbedingungen, die die Verwendung in Forschungsgruppen erschweren.

Aufgrund seiner weiten Verbreitung, langjährigen Anwendung in der Praxis, guten fachlichen Rezensionen und umfangreichen Modellierungsmöglichkeiten, erfolgte daher die weitere Modellierung mit TreeAge Pro Healthcare® 2015 R2.0 (TreeAge® Software, Williamstown, MA).

3.4 Grundlegende Modell-Struktur

Im Rahmen dieser Arbeit wurden für die entscheidungstheoretische Modellierung der Screeningprogramme die weiter oben beschriebenen Markov-Chain-Monte-Carlo Modelle (MCMC) verwendet. Verglichen wurden folgende drei hypothetische Screeningprogramme:

- (4) Gruppe 0: Kontrolle ohne Screening
- (5) Gruppe 1: Einmaliges Screening mit Duplexultraschall (DUS) und Verifizierung durch MR-Angiographie
- (6) Gruppe 2: Komplexes Screening mit regelmäßigem Re-Screening

In Tabelle 1 werden die Charakteristika, der beschriebenen drei Szenarien (Screeningstrategien) in Abgrenzung zu bereits publizierten Modellen skizziert. In Abbildung 6 ist das Gesamtmodell sowie weitere Details grafisch dargestellt.

Tabelle 1: Eigenschaften der drei simulierten Screeningstrategien

Eigenschaft	Bisherige Modelle	Modelle dieser Doktorarbeit		
		Kontrolle	Einmaliges Screening	Komplexes Screening
Initialer DUS als Hauptscreening-Methode	ja	n.z.	ja	ja
MRA zur Diagnosesicherung	teilweise	n.z.	ja	ja
Unterteilung der Stenosegrade < 70 %	nein	ja	ja	ja
Plaque Progression	nein	ja	ja	ja
stochastische Modellierung (Mikorsimulation)	nein	ja	ja	ja
Interventionen in Kontrollgruppe	nein	ja	n.z.	n.z.
Re-Screening	nein	n.z.	nein	ja

n.z. = nicht zutreffend

In allen drei Szenarien wurden Patienten als Individuen^b für einen Zeitraum von 5 Jahren simuliert. Dieser Zeitraum wurde in 10 Teilabschnitte (Halbjahre) aufgeteilt. Das Screeningschema für alle Strategien ist in Abbildung 6 dargestellt.

^b In Abgrenzung zu Patientenkohorten, die u.a. bei deterministischen Modellen simuliert werden.

3.4.1 Unabhängige Studienvariable

Innerhalb der Gruppen ist die A-priori-Wahrscheinlichkeit (Prävalenz) einer hochgradigen Carotisstenose die unabhängige Studienvariable. Diese wurde im Bereich von 0,1 bis 20 % simuliert.

3.4.2 Primärer Endpunkt

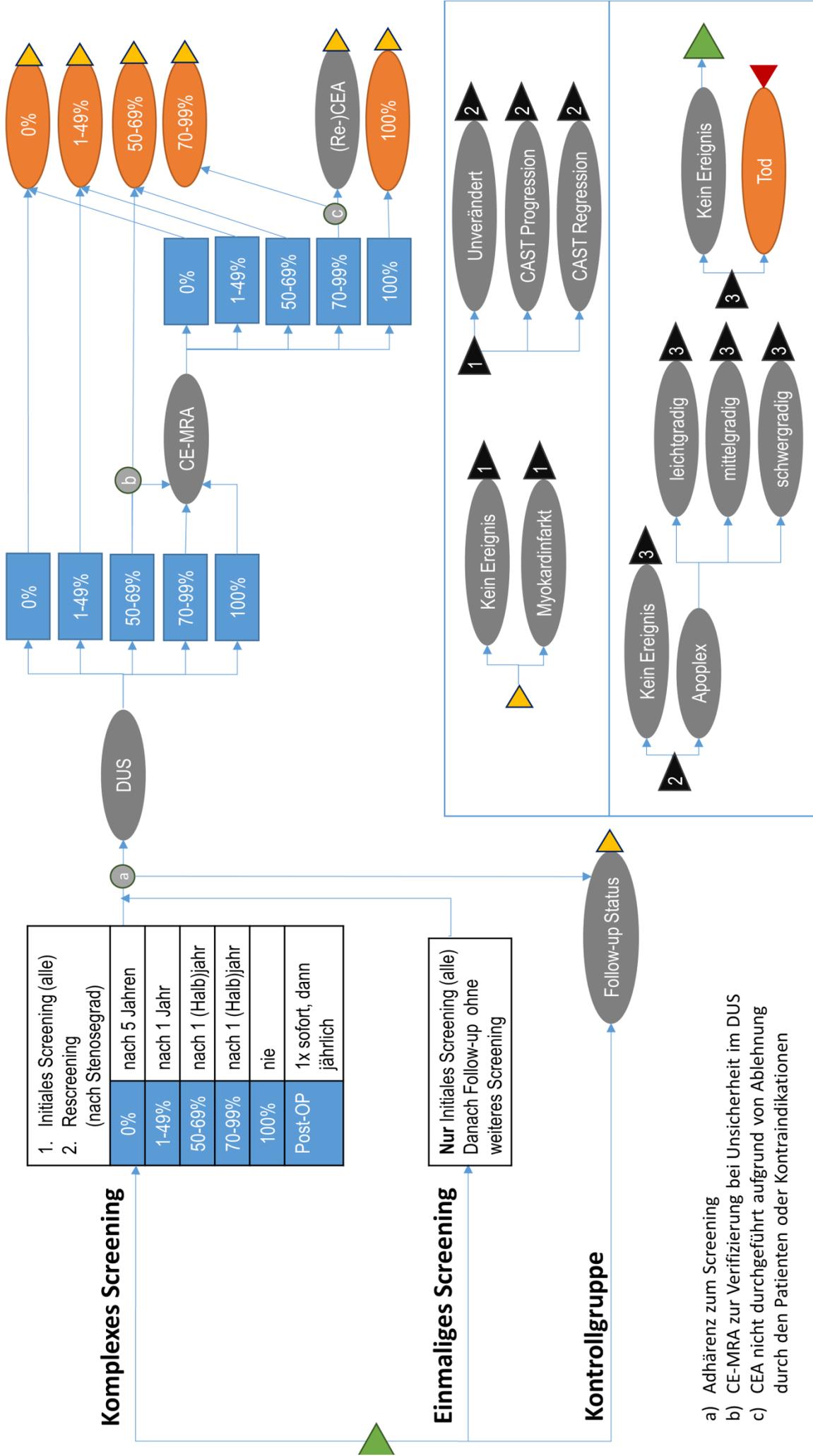
Das primäre Outcome war die number needed to screen, um einen Schlaganfall in 5 Jahren zu verhindern (NNS5a).

3.4.3 Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Kennzahlen definiert:

- Häufigkeit von Schlaganfällen (minor, moderate, major)
- Häufigkeit von Herzinfarkten
- Anzahl der durchgeführten Maßnahmen (DUS, MRA, CEA)
- Gesamtkosten (Screening, Therapie, Folgekosten)
- Kosten pro QALY
- Kosten pro verhinderten Schlaganfall

Abbildung 6: Modellstruktur



- a) Adhärenz zum Screening
- b) CE-MRA zur Verifizierung bei Unsicherheit im DUS
- c) CEA nicht durchgeführt aufgrund von Ablehnung durch den Patienten oder Kontraindikationen

3.4.4 Auflistung der verwendeten technischen Trackervariablen

Trackervariablen sind Eigenschaften eines simulierten Individuums oder einer Kohorte innerhalb einer Mikrosimulation. Sie werden genutzt um die Heterogenität der Individuen und die individuelle Patientenhistorie abzubilden. In einer Mikrosimulation werden unter Berücksichtigung dieser Patienteneigenschaften und -historie die Übergangswahrscheinlichkeiten von einem Gesundheitszustand in den anderen zu wechseln, berechnet. Diese werden auch als „bedingte Wahrscheinlichkeiten“ bezeichnet. Bildlich gesprochen sind Trackervariablen Informationen eines Patienten in einer Krankenakte, die stets beim Patienten bleibt. Neue Ereignisse bzw. Übergänge in andere Zustände werden in der Akte vermerkt und beeinflussen die Wahrscheinlichkeiten nachfolgender Ereignisse individuell für den jeweiligen Patienten. Darüber hinaus können Trackervariablen genauso wie Patientenakten retrospektiv ausgewertet werden (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012, S. 316–317).

3.4.4.1 Tracker der individuellen Patientenhistorie

- Alter in Jahren
- Geschlecht
- Tatsächliche Stenosegradgruppe (keine Plaque, 1–49 %, 50–69 %, 70–99 %, 100 %)
- Diagnostizierte Stenosegradgruppe (keine Plaque, 1–49 %, 50–69 %, 70–99 %, 100 %)
- Halbjahre seit Beginn (Eintritt in das Screeningprogramm)
- Halbjahre bis Re-screening
- Plaqueprogression / -regression (ja/nein)?
- Symptomatik im Vorhalbjahr (ja/nein)
- Myokardinfarkt im gleichen Halbjahr
- Halbjahre nach Schlaganfall
- Halbjahre nach Myokardinfarkt
- MRA beim vorherigen Screening identisch mit DUS?
- CEA im gleichen Halbjahr
- Post-CEA Zustand
- Akuter Verschluss der ACI im gleichen Halbjahr
- Utility aktuelles Halbjahr (GER)

3.4.4.2 Tracker für Kohorte

- Anzahl DUS
- Anzahl MRA
- Anzahl CEA
- Anzahl leichtgradiger Schlaganfälle
- Anzahl mittelgradiger Schlaganfälle
- Anzahl schwergradiger Schlaganfälle
- Anzahl Myokardinfarkte
- Aufsummierte Kosten diskontiert^c (Deutschland)
- Aufsummierte QALYs (Deutschland)

3.5 Modellbeschreibung:

3.5.1 Gruppe 0: „Kontrolle“ – Simulation des Spontanverlaufs

Das initiale Alter wurde mit einer Beta-Verteilung simuliert und lag zwischen 61,4 und 76,1 Jahren mit einem Mittelwert von 68 Jahren. Die Einteilung des Stenosegrades der Carotisstenose erfolgte in 5 Gruppen (keine Plaque, 1–49 % Stenose, 50–69 % Stenose, 70–99 % Stenose und 100 % Plaque). Für jede der o.g. 10 Teilperioden (Halbjahre) wurden jeweils folgende vier Risiken individuell für jeden Patienten simuliert:

- a) Schlaganfallrisiko mit Schweregrad (= Primärer Endpunkt). Der Schweregrad wurde in leichtgradig (Minor stroke, NIHSS = 1–4), mittelgradig (intermediate stroke, NIHSS = 5–15) und hochgradig (moderate to severe stroke, NIHSS > 15) eingeteilt.
- b) Progression und Regression der Carotisstenose. Betroffene Patienten wurden in die höhere oder niedrigere Stenosegradgruppe reklassifiziert. Nach einem simulierten Carotisverschluss (100 % Stenose) wurde angenommen, dass eine spontane Plaqueregression nicht stattfindet.
- c) Myokardinfarkt. Im Falle eines Todes innerhalb von 28 Tagen wurde der Tod als myokardinfarktassoziiert definiert.
- d) Mortalitätsrisiko (sowohl Hintergrundmortalität, als auch therapieassoziiert).

^c Diskontiert bedeutet, dass Kosten, die in der Gegenwart anfallen, höher bewertet werden, als Kosten die erst in der Zukunft bezahlt werden müssen. Dies wird durch eine jährliche Abzinsung/Diskontierung von z.B. 5 % pro Jahr simuliert.

3.5.2 Gruppe 1: „Einmaliges Screening“ – Inkrementelle Unterschiede zu Gruppe 0

Zusätzlich zur Gruppe 0 wurden in Gruppe 1 folgende Punkte simuliert:

- e) Einmaliges Screening aller Patienten mit Duplexsonographie (DUS) am Beginn des ersten Halbjahres. In der einmaligen Screeningstrategie wurden darüber hinaus keine weiteren Screeninguntersuchungen durchgeführt.
- f) 10 % der Patienten, die in der Duplexsonographie eine Plaque von 50–69 % zeigten, wurden mit einer Magnetresonanztomographie (MRA) validiert.
- g) Vor Therapieeinleitung wurden alle Patienten mit einer Plaque von 70–99 % mit einer MRA validiert.
- h) Nach Validierung wurde eine Carotisendarteriektomie (CEA) empfohlen und abhängig von der Compliance durchgeführt

Nach Durchführung einer CEA wurden folgende postoperative Risiken berechnet:

- i) Myokardinfarktisiko. In Fall eines Todes innerhalb von 30 Tagen nach der CEA
- j) Schlaganfallrisiko ipsi- oder kontralateral innerhalb von 30 Tagen nach CEA. Der Schweregrad wurde in leichtgradig, mittelgradig und hochgradig eingeteilt.
- k) Auftreten einer Hirnnervenlähmung innerhalb 30 Tagen nach CEA
- l) Tod innerhalb 30 Tagen nach CEA

3.5.3 Gruppe 2: „Komplexes Screening“ – Inkrementelle Unterschiede zu Gruppe 1

Zusätzlich zu Gruppe 1 wurden in Gruppe 2 folgende Punkte simuliert:

- m) Zusätzlich zu dem unter Gruppe 1 beschriebenen Initialscreening wurde abhängig vom gemessenen Stenosegrad ein Re-screening eingeleitet.
- n) Patienten ohne Plaque wurden innerhalb der 5 Jahre nicht mehr gescreent.
- o) Patienten in der Gruppe 1–49 % Stenose wurden nach 1 Jahr erneut gescreent.
- p) Die Gruppe 50–69 % wurde nach 6 Monaten wieder gescreent.
- q) Die Gruppe 70–99 % wurde nach 6 Monaten erneut gescreent.
- r) Wenn in zwei aufeinander folgenden Screeninguntersuchungen sich keine Veränderung des Stenosegrades zeigte, wurde ein stabiles Plaque angenommen und der Screeningintervall auf 1 Jahr verlängert.
- s) Patienten mit einer 100 % Stenose der Arteria carotis interna wurden ipsilateral nicht mehr gescreent.
- t) Patienten nach einer CEA wurden nach 1 Jahr gescreent.

- u) Bei Patienten, die eine hochgradige 70–99 % Stenose nach CEA entwickelten, wurde eine Re-CEA durchgeführt.

3.6 Modellparameter: Literaturrecherche und Übersicht

Neben der Modellierungstechnik (hier Monte-Carlo Mikrosimulation) und der Modellstruktur (siehe Abbildung 6) sind die Modellparameter (Eingangsparameter) von entscheidender Bedeutung für die Validität der Ergebnisse. Die Eingangsparameter für das Rechenmodell stammen

- grundsätzlich aus der systematischen Literaturrecherche zur deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose, AWMF-Register Nr. 004/028 (Eckstein et al. 2013) und deren Update im Jahr 2019 (Publikation in Vorbereitung).
- einer zusätzlichen, semi-systematischen Literaturrecherche in Medline zur Ergänzung fehlender Parameter sowie Durchsuchen der Literaturverzeichnisse der Publikationen und einer punktuellen Expertenbefragung.
- der aktuellsten internationalen Guideline der European Society of Vascular and Endovascular Surgery, die unmittelbar vor Fertigstellung der Arbeit geprüft und relevante neue Ergebnisse eingebunden wurden (Aboyans et al. 2018).

Die beste verfügbare Evidenz für die Eingangsparameter wurde, wie oben dargestellt, identifiziert und durch

- Zusammenfassung (Metaanalyse) von mehreren empirischen Ergebnissen zum selben Eingangsparameter sowie
- Zusammenfassung der Schätzungenauigkeiten der empirischen Studien (z.B. Standardabweichung oder Konfidenzintervall) für die Verwendung im Simulationsmodell aufbereitet.

3.7 Modell- bzw. Eingangsparameter: Übersicht

In dieser Übersicht sind die Modell- bzw. Eingangsparameter für das Rechenmodell tabellarisch mit zugehöriger Seitenzahl aufgeführt und verlinkt. Im Kapitel 3.8 sind die Details mit Quellenangaben und Rechenweg zu jedem dieser Parameter angegeben. Im Anhang A 7.1 befindet sich eine ausführliche Tabelle mit Median- und Mittelwerten, Konfidenzintervallen und Quellen zu allen Parametern. In den folgenden drei Abschnitten sind Verzeichnisse mit Seitenzahl aller Modell- und Eingangsparameter zur besseren Übersicht.

3.7.1 Statistische Verteilung von Eigenschaften der hypothetischen Kohorte

Parameter	Seite
Alter	35
Geschlecht	35
Initiale Verteilung der Stenosegrade	35

3.7.2 Übergangs- und Ereigniswahrscheinlichkeiten (einmalig)

Parameter	Seite
Sensitivität und Spezifität der Screeningmethoden	36
Wahrscheinlichkeit einer MRA bei mittelgradiger Stenose in der DUS	37
Wahrscheinlichkeit, dass ein aufgetretener Schlaganfall leicht, mittel oder schwer ist	37
Wahrscheinlichkeit, dass ein leichter, mittlerer oder schwerer Schlaganfall tödlich ist	38
Wahrscheinlichkeit einer Re-CEA bei hochgradiger Re-Stenose ≤ 1 Jahr nach CEA	38
Tod, ≤ 30 Tage nach CEA, asymptomatische Patienten	38
Tod, ≤ 30 Tage nach CEA, symptomatische Patienten	39
Jeglicher Schlaganfall, ≤ 30 Tage nach CEA, asymptomatische Patienten	40
Jeglicher Schlaganfall, ≤ 30 Tage nach CEA, symptomatische Patienten	40
Tod nach post-CEA Schlaganfall, ≤ 30 Tage nach CEA	40
Myokardinfarkt, ≤ 30 Tage nach CEA	40
Hirnnervenlähmung, ≤ 30 Tage nach CEA	40
Tod, ≤ 30 Tage nach Re-CEA	41
Jeglicher Schlaganfall, ≤ 30 Tage nach Re-CEA	41
Myokardinfarkt, ≤ 30 Tage nach Re-CEA	41
Hirnnervenläsion, ≤ 30 Tage nach Re-CEA	42
Ipsilateraler Schlaganfall nach akuter Okklusion der ACI	42
Tod nach Myokardinfarkt, ≤ 28 Tage nach MI	42
Screeningadherence	42

3.7.3 Übergangs- und Ereigniswahrscheinlichkeiten (pro Halbjahr)

Parameter	Seite
Progression und Regression von Plaques	43
Ipsilateraler Schlaganfall, Spontanverlauf, asymptomatische Carotisstenose	47
Ipsilateraler (Re-)Schlaganfall, Spontanverlauf, symptomatische Carotisstenose	49
Ipsilateraler Schlaganfall, > 30 Tage nach CEA, asymptomatische Patienten	49
Ipsilateraler Schlaganfall, > 30 Tage nach CEA, symptomatische Patienten	50
Ipsilateraler Schlaganfall, > 30 Tage nach Re-CEA	50
Tod, Hintergrundrisiko der Allgemeinbevölkerung	51
Myokardinfarkt, Hintergrundrisiko der Allgemeinbevölkerung	51

3.7.4 Gesundheitsökonomische Evaluationsparameter^d

Parameter	Seite
Kosten einer Duplexultraschall der Halsgefäße	51
Kosten einer MR-Angiographie	51
Kosten einer CEA	51
Folgekosten eines Schlaganfalls	52
Folgekosten eines Myokardinfarktes	52
Utility und Disutility nach Schlaganfall	53
Altersabhängige Disutility	53
Disutility nach CEA	54
Disutility nach Myokardinfarkt	54

3.8 Modell- und Eingangsparameter: Details

3.8.1 Statistische Verteilung von Eigenschaften der hypothetischen Kohorte

3.8.1.1 *Alter*

Das initiale Alter der Patienten wurde mit einer Beta-Verteilung simuliert (R-Skript 2 im Anhang A). Der Mittelwert lag bei 68 Jahren und der 95 %-Konfidenzintervall zwischen 61,4 und 76,1 Jahren.

3.8.1.2 *Geschlecht*

Das simulierte Kollektiv hatte zu Beginn ein Verhältnis von 1:1 zwischen Frauen und Männern.

3.8.1.3 *Initiale Verteilung der Stenosegrade*

Für die Festlegung der initialen Verteilung der Stenosegruppen wurden Prävalenzdaten von 9 in der Literatur beschriebenen Kollektiven verwendet (de Weerd et al. 2009; Galvao und Pierri-Galvao 2010; Rosa und Portal 2010; Högberg et al. 2014; Steinvil et al. 2014).

Die in Tabelle 2 zusammengefassten Prävalenzdaten wurden in Abhängigkeit von der hochgradigen Stenosegradgruppe 70–99 % in Abbildung A1 im Anhang eingetragen. Für die Gruppe keine Plaque und 50–69 % Stenose lagen ausreichend Daten vor.

^d sämtliche Kosten beziehen sich auf das deutsche Gesundheitssystem

Tabelle 2: Prävalenzdaten (in %) zur Verteilung der 5 Stenosegruppen in unterschiedlichen Kollektiven

Quelle	Stenosegrad				
	70–99 %	0 %	1–49 %	50–69 %	100 %
De Weerd 2014	0,1			0,6	
De Weerd_2014	0,2			0,8	
De Weerd 2014	0,7			1,8	
Högberg 2014	0,7	74,9	22,7	1,4	0,3
Galvao 2010	1,1		7,1	2,5	
De Weerd 2014	1,1			4,4	
Steinvil 2014	5	42		13	
Rosa 2010	6,9	3,6	77,8	11,6	0,2
Steinvil 2014	9	4		33	

Daraus wurden folgende Formeln für die Verteilung der Stenosegruppen abhängig von der hochgradigen 70–99 % Stenosegruppe gebildet (optimale Näherung durch Maximierung von r^2 in Microsoft Excel®).

- Für die Stenosegruppe 70–99 % (PH) wurde eine uniforme Verteilung von 0,001 bis maximal 0,2 also einer Prävalenz von 0,01–20 %, angenommen. Abhängig davon wurden
- die Stenosegruppe keine Plaque (PO) mit $(-9,31740523 * PH) + 0,814398825$ (mindestens jedoch 0,02),
- die Stenosegruppe 1–49 % (PL) mit $1 - (PM + PH + PV + PO)$,
- die Stenosegruppe 50–69 % (PM) mit $1,56271917 * (PH^{0,85603082})$ und
- die Stenosegruppe 100 % Plaque mit $0,1 * PH$ berechnet.

3.8.2 Übergangs- und Ereigniswahrscheinlichkeiten (einmalig)

3.8.2.1 Sensitivität und Spezifität der Screeningmethoden

Die Duplexsonographie (DUS) wurde als primäre Screeningmethode gewählt. Als Methode zur Befundvalidierung wurde die Magnetresonanztomographie (MRA). Eine konventionelle Angiographie wurde als Methode zur Befundbestätigung aufgrund der guten nicht-invasiven Alternativen nicht mit einbezogen.

Im Rechenmodell wurden 5 Subgruppen unterschieden. Um das Ergebnis einer Screeninguntersuchung für 5 Gruppen berechnen zu können wurde eine Kontingenztafel für jede Screeningmethode aufgestellt. Basierend auf den veröffentlichten Sensitivitäten und Spezifitäten von Nederkoorn et al. (2003), Wolff et al. (2007) und Chappell et al. (2009) wurde die Kontingenztafel für die DUS erstellt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Kontingenztafel DUS

Stenosegrad tatsächlich	Stenosegrad diagnostiziert				
	0 %	1–49 %	50–69 %	70–99 %	100 %
0 %	0,830	0,085	0,051	0,034	0,000
1–49 %	0,085	0,830	0,085	0,000	0,000
50–69 %	0,000	0,320	0,360	0,320	0,000
70–99 %	0,000	0,033	0,055	0,890	0,022
100 %	0,034	0,000	0,051	0,085	0,830

Basierend auf den aus den Publikationen extrahierten Sensitivitäten und Spezifitäten von Nederkoorn et al. (2003) und Chappell et al. (2009) wurde die Kontingenztafel für die MRA in Tabelle 4 aufgestellt. Die Berechnung erfolgte mit R-Skript 7 in Anhang A.

Tabelle 4: Kontingenztafel MRA

Stenosegrad tatsächlich	Stenosegrad diagnostiziert				
	0 %	1–49 %	50–69 %	70–99 %	100 %
0 %	0,960	0,020	0,012	0,008	0,000
1–49 %	0,020	0,960	0,020	0,000	0,000
50–69 %	0,000	0,115	0,770	0,115	0,000
70–99 %	0,000	0,018	0,030	0,940	0,012
100 %	0,008	0,000	0,012	0,020	0,960

3.8.2.2 Wahrscheinlichkeit einer MRA bei mittelgradiger Stenose in der DUS

Die Wahrscheinlichkeit wurde nach Expertenbefragung auf 10 % festgelegt. Dies bedeutet, dass 10 % der Patienten, bei denen in der DUS eine mittelgradige Stenose identifiziert worden war, zur Bestätigung ein MRA bekamen.

3.8.2.3 Wahrscheinlichkeit, dass ein aufgetretener Schlaganfall leicht, mittel oder schwer ist^e

In der Oxford Vascular Studie, einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie, wurde der Einfluss eines Schlaganfalles oder einer transitorischen ischämische Attacke (TIA) auf die Lebensqualität in einem 5-Jahresintervall untersucht. Der Schweregrad eines Schlaganfalles wurde mit der National Institutes of Health Stroke Skala (NIHSS) eingeteilt: leichtgradig mit NIHSS 0–3, mittelgradig mit NIHSS 4–10 und hochgradig mit NIHSS > 10. Es wurden 436 leichtgradige, 169 mittelgradige und 133 hochgradige Schlaganfälle berichtet. Auf Basis dieser Daten wurde eine Dirichletverteilung aufgestellt und die Übergangswahrscheinlichkeiten simuliert (R-Skript 3 im Anhang A). Die bedingte Wahrscheinlichkeit der verschiedenen Schweregrade bei Vorliegen eines Schlaganfalls war:

^e Einteilung gemäß Primärliteratur und NIHSS

- leichter Schlaganfall im Median und Mittelwert bei 0,591 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,555 bis 0,626.
- mittelgradiger Schlaganfall im Median und Mittelwert bei 0,229 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,199 bis 0,260
- schwerer Schlaganfall im Median und Mittelwert bei 0,180 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,153 bis 0,209.

3.8.2.4 Wahrscheinlichkeit, dass ein leichter, mittlerer oder schwerer Schlaganfall tödlich ist

In der Oxford Vascular Studie wurde die Sterblichkeit im ersten Halbjahr nach leichtgradigem, mittelgradigem und hochgradigem Schlaganfall berichtet. Da Primärdaten nicht verfügbar waren, wurden durch graphische Ableitung aus Schaubild 1b der Publikation die numerischen Werte inklusive Konfidenzintervalle gewonnen (Luengo-Fernandez et al. 2013b). Die Übergangswahrscheinlichkeiten wurden jeweils mit einer Beta-Verteilung simuliert (R-Script 2 im Anhang A). Die ÜW vom Zustand leichtgradigem Schlaganfall zu Tod zu wechseln lag im Median bei 0,079 und im Mittelwert bei 0,080 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,058 bis 0,105. Die ÜW vom Zustand mittelgradigem Schlaganfall zu Tod zu wechseln lag im Median bei 0,268 und im Mittelwert bei 0,269 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,210 bis 0,333. Die ÜW vom Zustand hochgradigem Schlaganfall zu Tod zu wechseln lag im Median bei 0,636 und im Mittelwert bei 0,635 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,554 bis 0,713.

3.8.2.5 Wahrscheinlichkeit einer Re-CEA bei hochgradiger Re-Stenose ≤ 1 Jahr nach CEA

In der Auswertung des nordamerikanischen multizentrischen Registers der Vascular Study Group of New England von 2981 Patienten mit einer erstmaligen CEA trat eine hochgradige Restenose in 51 Fällen auf. Von diesen 51 Fällen wurden 14 erneut mit einer Revision-CEA behandelt (Goodney et al. 2010). Mit Formel A1 im Anhang berechneten wir das Risiko bei Restenose von 70–99 % eine erneute CEA zu erhalten auf 0,150 (15 %) mit einem Konfidenzintervall von 0,080 bis 0,233 (8–23,3 %).

3.8.2.6 Tod, ≤ 30 Tage nach CEA, asymptotische Patienten

Es wurden die in Tabelle 5 aufgeführten Quellen für perioperative Risiken bis 30 Tage nach CEA bei asymptotischen Patienten identifiziert. Die gepoolten Daten umfassten mehr als 88 000 Patienten (The CASANOVA Study Group 1991; Hobson et al. 1993; Oddone und Waters 1995; Kresowik et al. 2004; AQUA–Institut 2009; Halm et al. 2009; AQUA–Institut 2010; Halliday et al. 2010; Mantese et al. 2010; AQUA–Institut 2011; AQUA–Institut 2012; AQUA–Institut 2013; AQUA–Institut 2014). Das gepoolte Risiko inkl. Konfidenzintervall wurde durch eine Meta-Analyse der einzelnen Studienergebnisse berechnet (Random Effect, Inverse-Varianz-Methode). Die Berechnung erfolgte mit der Funktion „metaprop“ aus dem R-Package „meta“. Der Quelltext befindet sich im R-Skript 1 im Anhang A. Wir simulierten die ÜW mit einer Beta-Verteilung. Dazu wurde eine iterative Bestimmung von Alpha und Beta mit R-Skript 4 im Anhang A durchgeführt. Die ÜW vom Zustand innerhalb von 30 Tagen nach CEA zum Zustand Tod zu wechseln, lag im Median und Mittelwert bei 0,006 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,005 bis 0,007.

Tabelle 5: Rohquellen zu den perioperativen Risiken asymptomatischer Patienten

Autor	Quelle	beobachtete perioperative Ereignisse				
		Tod	Schlaganfall	Kollektiv		
AQUA	Bundesauswertungen 2009–2014	292	(0,41 %)	603	(0,84 %)	71 795
Kresowik 2004	Medicare Daten (1995–1996)	43	(1,11 %)	117	(3,01 %)	3891
Kresowik 2004	Medicare Daten (1998–1999)	41	(1,00 %)	115	(2,81 %)	4093
Halm 2009	NYCAS (1998–1999)	28	(0,54 %)	113	(2,17 %)	5200
Oddone 1995	ACAS	3	(0,36 %)	16	(1,94 %)	825
Halliday 2010	ACST	17	(1,09 %)	27	(1,73 %)	1560
Hobson 1993	VACS	4	(1,90 %)	5	(2,37 %)	211
Mantese 2009	CREST	3	(0,51 %)	5	(0,85 %)	587
The CASANOVA Study Group 1991	CASANOVA	3	(1,39 %)	4	(1,85 %)	216
Gesamt		434	(0,49 %)	1005	(1,14 %)	88 378

3.8.2.7 Tod, ≤ 30 Tage nach CEA, symptomatische Patienten

Die perioperativen Risiken 30 Tage nach CEA bei symptomatischen Patienten wurden aus den in Tabelle 6 aufgeführtem Register und randomisierten kontrollierten Studien extrahiert. Aus den Studien EVA-3S, SPACE, ICSS, CREST wurden die Einzeldaten extrahiert. Die gepoolten Daten umfassten mehr als 60 000 Patienten (Rothwell et al. 2003; AQUA–Institut 2009; AQUA–Institut 2010; AQUA–Institut 2011; AQUA–Institut 2012; AQUA–Institut 2013; AQUA–Institut 2014). Das gepoolte Risiko inkl. Konfidenzintervall wurde durch eine Meta-Analyse der einzelnen Studienergebnisse berechnet (Random Effect, Inverse-Varianz-Methode). Die Berechnung erfolgte mit der Funktion „metaprop“ aus dem R-Package „meta“. Der Quelltext befindet sich im R-Skript 1 im Anhang A. Es wurde die ÜW mit einer Betaverteilung simuliert. Dazu wurde eine iterative Bestimmung von Alpha und Beta mit dem R-Skript 4 im Anhang A durchgeführt.

Tabelle 6: Rohquellen zu den perioperativen Risiken symptomatischer Patienten

Autor	Quelle	beobachtete perioperative Ereignisse				
		Tod	Schlaganfall	Kollektiv		
AQUA	Bundesauswertungen 2009–2014	454	(0,82 %)	965	(1,74 %)	55 401
Rothwell 2003	NASCET, ECST, VA	35	(1,08 %)	194	(5,97 %)	3248
Aus Einzelstudien extrahiert	EVA-3S, SPACE, ICSS, CREST	11	(0,52 %)	65	(3,09 %)	2102
Gesamt		500	(0,82 %)	1224	(2,01 %)	60 751

Die ÜW eines symptomatischen Patienten innerhalb von 30 Tagen nach CEA zum Zustand Tod zu wechseln lag im Median und Mittelwert bei 0,008 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,008 bis 0,009.

3.8.2.8 Jeglicher Schlaganfall, ≤ 30 Tage nach CEA, asymptomatische Patienten

Es wurden die in Tabelle 5 aufgeführten Quellen und die in Unterpunkt 3.8.2.6 beschriebenen Verfahren verwendet. Die ÜW vom Zustand innerhalb von 30 Tagen nach CEA zum Zustand ipsi- oder kontralateralen Schlaganfall zu wechseln lag im Median und Mittelwert bei 0,014 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,010 bis 0,018.

3.8.2.9 Jeglicher Schlaganfall, ≤ 30 Tage nach CEA, symptomatische Patienten

Die in Unterpunkt 3.8.2.7 und in Tabelle 6 beschriebenen Quellen und Rechenwege wurden verwendet. Die ÜW eines symptomatischen Patienten vom Zustand innerhalb 30 Tage nach CEA zum Zustand ipsi- oder kontralateralen Schlaganfall zu wechseln lag im Median und Mittelwert bei 0,022 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,016 bis 0,029.

3.8.2.10 Tod nach post-CEA Schlaganfall, ≤ 30 Tage nach CEA

Da keine einschlägigen Publikationen gefunden werden konnten, die differenzierte Daten berichteten, wurde dieses Risiko in den Risiken „Tod jeglicher Ursache ≤ 30 Tage nach CEA symptomatisch und asymptomatisch“ inkludiert (siehe Unterpunkt 3.8.2.6 und 3.8.2.7).

3.8.2.11 Myokardinfarkt, ≤ 30 Tage nach CEA

In einer retrospektiven Studie wurden die kanadischen Registerdaten der Vascular Quality Initiative (VQI) zwischen den Jahren 2005 bis einschließlich 2016 untersucht. Bei 37 von insgesamt 3274 Patienten wurde ein Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen nach CEA beobachtet (Nejim et al. 2017) und das Risiko mit einer Beta-Verteilung simuliert. Die ÜW innerhalb von 30 Tagen nach CEA zum Zustand Myokardinfarkt zu wechseln lag im Median und Mittelwert bei 0,009 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,004 bis 0,017.

3.8.2.12 Hirnnervenlähmung, ≤ 30 Tage nach CEA

Das Risiko einer perioperativen Hirnnervenlähmung nach einer CEA wurde aus den in Tabelle 7 aufgeführten Publikationen entnommen. Das gepoolte Risiko inklusive Konfidenzintervall wurde durch eine Meta-Analyse der einzelnen Studienergebnisse berechnet (Random Effect, Inverse-Varianz-Methode). Die Berechnung erfolgte mit der Funktion „metaprop“ aus dem R Package „meta“. Der Quelltext befindet sich im Anhang A. Es wurde die ÜW mit einer Beta-Verteilung simuliert. Dazu wurde eine iterative Bestimmung von Alpha und Beta mit dem R-Skript 4 im Anhang A durchgeführt. Die ÜW innerhalb von 30 Tagen nach CEA zum Zustand Hirnnervenlähmung zu wechseln lag im Median und Mittelwert bei 0,046 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,035 bis 0,059.

Tabelle 7: Quellen und Rohdaten zur Häufigkeit von nach CEA postoperativ beobachteten Hirnnervenverletzungen

Autor	Quelle	beobachtete Hirnnervenverletzungen		Kollektiv
Bonati 2012	Cochrane-Review, Kentucky 2004	3	(7,14 %)	42
Bonati 2012	Cochrane-Review, CREST 2010	25	(4,26 %)	587
Hobson 1993	VACS	8	(3,79 %)	211
CASANOVA Group 1991	CASANOVA	12	(5,56 %)	216
Gesamt		48	(4,55 %)	1056

3.8.2.13 Tod, ≤ 30 Tage nach Re-CEA

Als Re-CEA wurde eine erneute ipsilaterale CEA bei Restenose nach zuvor durchgeführter CEA definiert. Eine Meta-Analyse individueller Patientendaten aus dem Jahr 2015 untersuchte perioperative Komplikationen nach Re-CEA (Fokkema et al. 2015). In dieser Meta-Analyse wurden aus 7 Studien Patientendaten von insgesamt 479 Patienten mit ipsilateraler Re-CEA analysiert. Die berichteten Häufigkeiten der einzelnen Ereignisse sind in Tabelle 8 aufgelistet.

Tabelle 8: Quellen und Rohdaten zu Risiken innerhalb 30 Tage nach Re-CEA

Risiken innerhalb von 30 Tagen nach Re-CEA	beobachtet	Kollektiv
Tod	3 (0,63 %)	479
Schlaganfall	12 (2,51 %)	479
Myokardinfarkt	7 (1,75 %)	400
Hirnnervenlähmung	26 (5,49 %)	474
Gesamt	48 (2,62 %)	1832

Die Risiken wurden mit Formel A1 im Anhang A in eine Halbjahresrate umgerechnet und es wurde eine binominale Verteilung angenommen und aufgestellt. Die ÜW vom Zustand innerhalb von 30 Tagen nach Re-CEA zum Zustand Tod zu wechseln lag im Median und Mittelwert bei 0,006 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,000 bis 0,015.

3.8.2.14 Jeglicher Schlaganfall, ≤ 30 Tage nach Re-CEA

Die ÜW vom Zustand innerhalb von 30 Tagen nach Re-CEA zum Zustand Schlaganfall zu wechseln lag im Median und Mittelwert bei 0,025 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,013 bis 0,040.

3.8.2.15 Myokardinfarkt, ≤ 30 Tage nach Re-CEA

Die ÜW vom Zustand innerhalb von 30 Tagen nach Re-CEA zum Zustand Myokardinfarkt zu wechseln lag im Median und Mittelwert bei 0,018 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,005 bis 0,033.

3.8.2.16 Hirnnervenläsion, ≤ 30 Tage nach Re-CEA

Die ÜW vom Zustand innerhalb von 30 Tagen nach Re-CEA zum Zustand Hirnnervenlähmung zu wechseln lag im Median und Mittelwert bei 0,056 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,037 bis 0,079.

3.8.2.17 Ipsilateraler Schlaganfall nach akuter Okklusion der ACI

In der Literatur wird angenommen, dass eine Okklusion der Arteria carotis interna initial mit schwerwiegenden neurologischen Ereignissen einhergeht. Nach Stabilisierung der Okklusion scheint die Inzidenz der neurologischen Ereignisse deutlich niedriger (AbuRahma et al. 2006). In einer Beobachtungsstudie aus dem Jahr 1989 wurde ein Schlaganfallrisiko von 25 % bei neu aufgetretener Okklusion der Arteria carotis interna berichtet (Nicholls et al. 1989). Im Jahr 2006 wurden retrospektiv Daten von 63 Patienten mit Okklusion der Arteria carotis interna der Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study [ACAS] und der North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial [NASCET] aufgearbeitet. Zehn dieser Patienten hatten im Beobachtungszeitraum eine neu aufgetretene Okklusion und zwei dieser Patienten erlitten einen Schlaganfall ipsilateral der Okklusion (AbuRahma et al. 2006). Aus diesen Daten wurde ein initiales Risiko für einen Schlaganfall bei neu aufgetretener Okklusion der Arteria carotis interna von 25 % geschätzt. Die ÜW wurde mit einer Betaverteilung simuliert. Die ÜW vom Zustand neu aufgetretener Okklusion der Arteria carotis interna zu einem ipsilateralen Schlaganfall zu wechseln lag im Median bei 0,248 und im Mittelwert bei 0,250 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,159 bis 0,354.

3.8.2.18 Tod nach Myokardinfarkt, ≤ 28Tage nach MI

Die ÜW vom Zustand Myokardinfarkt innerhalb von 28 Tagen zum Zustand Tod zu wechseln wurde für Männer mit der Formel $0,00054674 \times \text{Alter}^2 - 0,06367602 \times \text{Alter} + 2,23623102$ und für Frauen mit der Formel $0,00022163 \times \text{Alter}^2 - 0,01489331 \times \text{Alter} + 0,41459661$ simuliert.

3.8.2.19 Screeningadherence

Die Screeningadherence wurde mit 100 % simuliert.

3.8.3 Übergangs- und Ereigniswahrscheinlichkeiten (pro Halbjahr)

3.8.3.1 Progression und Regression von Plaques

In Abbildung 7 sind exemplarisch grafische Darstellungen der in den folgenden Absätzen verwendeten statistischen Verteilungen abgebildet. In Abbildung 8 und Abbildung 9 sind die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Übergangswahrscheinlichkeiten zum besseren Verständnis auszugsweise grafisch dargestellt.

Abbildung 7: Übersicht statistischer Verteilungen (Grafiken wurden selbst mit R erstellt (R Core Team 2019))

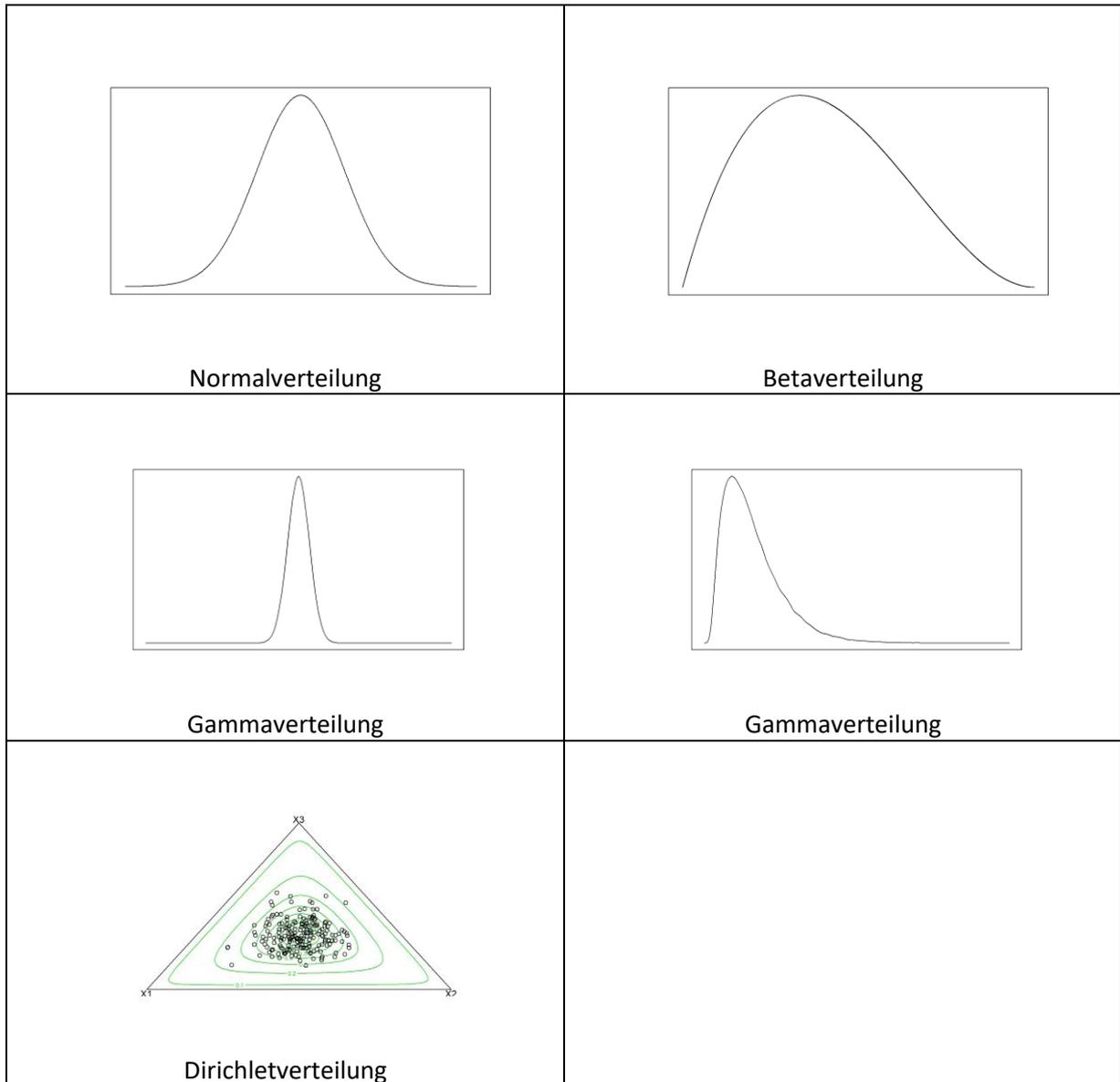


Abbildung 8: Ausschnittsweise grafische Darstellung der Übergangswahrscheinlichkeiten in Gruppe 0 (Kontrolle)

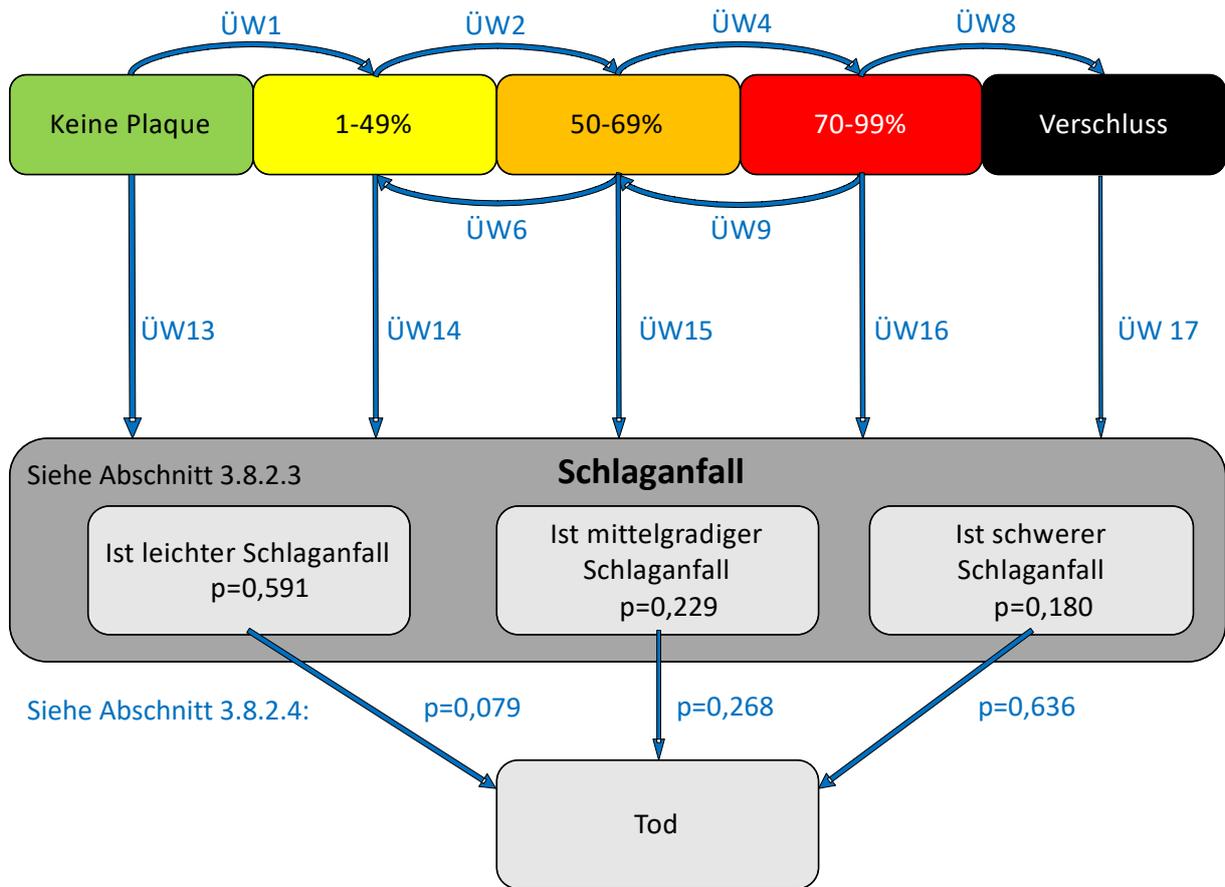
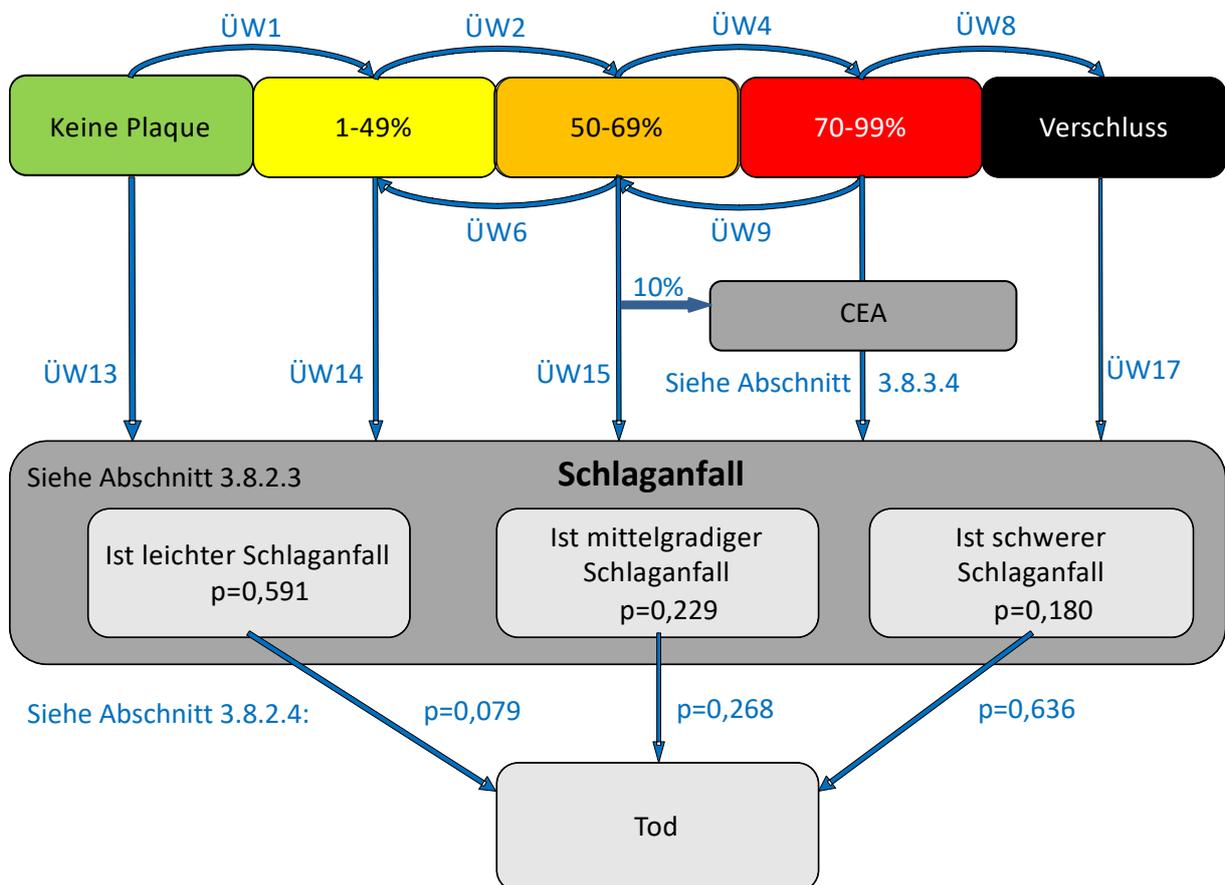


Abbildung 9: Ausschnittsweise grafische Darstellung der Übergangswahrscheinlichkeiten in Gruppe 1 und 2



ÜW1: Übergangswahrscheinlichkeit (ÜW) vom Zustand keine Plaque zum Zustand Stenose 1–49 % (Pr(Progression zu 1–49 % | CAST=0 %)).

Die Bruneck Studie, eine prospektive populationsbasierte Studie, untersuchte die Inzidenz und den natürlichen Verlauf von Carotisstenosen in der Region Bruneck in Italien. Es wurden 826 Patienten im Alter von 40–84 Jahren beider Geschlechter 1990 und 1995 mit einem Duplex-Ultraschall untersucht (Kiechl und Willeit 1999). Die berichteten Inzidenzraten pro 1000 Patientenjahre wurden in Halbjahresraten umgerechnet, in Abbildung A2 im Anhang A eingezeichnet und eine polynomische Trendlinie angelegt. Die Formeln der 2 Trendlinien wurden für die Simulation der ÜW vom Zustand keine Plaque zum Zustand Stenose 1–49 % für Männer und Frauen getrennt verwendet und sind unter Formel 1 dargestellt.

Formel 1: Übergangswahrscheinlichkeit vom Zustand keine Plaque zum Zustand Stenose 1–49 %

$$(i_m) = 3.69E-08 \cdot A^5 - 1.21E-05 \cdot A^4 + 1.57E-03 \cdot A^3 - 1.01E-01 \cdot A^2 + 3.17E+00 \cdot A - 3.95E+01 \quad A = \text{Alter}$$

$$(i_w) = -1.03E-08 \cdot A^5 + 3.37E-06 \cdot A^4 - 4.35E-04 \cdot A^3 + 2.76E-02 \cdot A^2 - 8.61E-01 \cdot A + 1.06E+01$$

ÜW2 vom Zustand Stenose 1–49 % zum Zustand Stenose 50–69 % (Pr(Progression zu 50–69 % | CAST=1–49 %)).

Die Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Studie, eine prospektive internationale Kohortenstudie, untersuchte die Inzidenz der Progression von Carotisstenosen bei 1121 Patienten. Der Stenosegrad wurde mit Ultraschallkriterien nach der Definition des European Carotid Surgery Trial (ECST) festgelegt (Kakkos et al. 2014). Die Stenosegrad-Definition der ECST wurde zu Gunsten der North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) verlassen, so dass eine Konversion in NASCET-Stenosegrade vorgenommen wurde (Arning et al. 2010). Die ECST-Stenosegrade 50–59 % und 60–69 % entsprachen dem NASCET-Stenosegrad 1–49 %. Die Progression wird im ECST-Stenosegrad 50–59 % mit 30 von 92 Patienten und im ECST-Stenosegrad 60–69 % 34 von 97 Patienten innerhalb von 8 Jahren angegeben. Diese 2 Stenosegrade wurden als Summenwert zusammengefasst. Die Progression ist laut der ACSRS-Studie mit einer Änderung von mindestens einer Stenosegrad-Klasse angegeben. Das bedeutet, ein Teil der Patienten mit ECST-Stenosegrad 50–59 % wechselte in die nächsthöhere Klasse, in die ECST-Stenosegrad 60–69 %, und verblieb somit innerhalb der NASCET-Stenosegrad 1–49 % Gruppe. Es lagen keine Daten zum Anteil der Patienten mit ECST-Stenosegrad 50–59 % vor, die eine Progression um 2 oder mehr Stenosegrad-Klassen erfuhren. Unter Inkaufnahme einer leichten Unterschätzung der Progression wurde angenommen, dass alle Patienten mit ECST-Stenosegrad 50–59 % eine Progression in den ECST-Stenosegrad 60–69 % erfahren. Somit hatten 34 von 189 Patienten eine Progression von einem NASCET-Stenosegrad 1–49 % zu einem 50–69 % NASCET-Stenosegrad. Mit den konvertierten Daten wurde im ersten Schritt eine binominale Verteilung aufgestellt. Im zweiten Schritt wurde das Risiko innerhalb von 8 Jahren eine Progression zu bekommen, auf eine Halbjahresrate mit Formel A1 im Anhang umgerechnet.

Die ÜW vom Zustand einer Stenose 1–49 % zum Zustand 50–69 % betrug im Median und Mittelwert 0,012 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,008 bis 0,017. Eine Regression von einem Stenosegrad 1–49 % zu einem Stenosegrad keine Plaque wurde im Spontanverlauf als vernachlässigbar eingeschätzt.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten des Zustandes Stenosegrad 50–69 %

In der Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Studie wurde bei insgesamt 322 Studienteilnehmern über einen Zeitraum von 8 Jahren ein unveränderter Stenosegrad von 50–69 % bei 262, eine Progression bei 50, eine Okklusion der Arteria carotis interna bei 1 und eine Regression bei 9 Patienten berichtet. Es erfolgte eine Konvertierung von ECST- zu NASCT-Stenosegraden. Mit den Daten wurde eine Dirichletverteilung geschätzt und das Halbjahresrisiko mit Formel A2 im Anhang berechnet.

- **ÜW3:** Die ÜW im Zustand Stenose 50–69 % zu verbleiben betrug im Median 0,988 und im Mittelwert 0,987 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,984 bis 0,990.
- **ÜW4:** Die ÜW vom Zustand Stenose 50–69 % zum Zustand Stenose 70–99 % zu wechseln lag im Median bei 0,010 und im Mittelwert bei 0,011 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,008 bis 0,014.
- **ÜW5:** Die ÜW vom Zustand Stenose 50–69 % zum Zustand Stenose 100 % zu wechseln lag im Median und im Mittelwert bei 0,000 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,000 bis 0,001.
- **ÜW6:** Die ÜW vom Zustand Stenose 50–69 % zum Zustand Stenose 1–49 % zu wechseln lag im Median und im Mittelwert bei 0,002 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,001 bis 0,003.

Die Übergangswahrscheinlichkeiten des Zustandes Stenosegrad 70–99 %

In der Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Studie wurde bei insgesamt 630 Studienteilnehmern über einen Zeitraum von 8 Jahren ein unveränderter Stenosegrad von 70–99 % bei 565, eine Progression zu einer Okklusion der Arteria carotis interna bei 29 und eine Regression bei 16 berichtet. Es erfolgte eine Konvertierung von ECST- zu NASCT-Stenosegraden. Mit den Daten wurden, unter der statistischen Annahme einer Dirichletverteilung die entsprechenden Parameter geschätzt und das Halbjahresrisiko mit Formel A2 im Anhang berechnet.

- **ÜW7:** Die ÜW im Zustand Stenose 70–99 % zu verbleiben betrug im Median und im Mittelwert 0,995 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,994 bis 0,997.
- **ÜW8:** Die ÜW vom Zustand Stenose 70–99 % zum Zustand Stenose 100 % zu wechseln lag im Median und im Mittelwert bei 0,003 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,002 bis 0,004.
- **ÜW9:** Die ÜW vom Zustand Stenose 70–99 % zum Zustand Stenose 50–69 % zu wechseln lag im Median und im bei Mittelwert 0,002 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,001 bis 0,003.

ÜW10: vom Zustand Post-CEA, einem Patienten mit Zustand nach ipsilateraler Carotis-Thrombendarteriektomie zum Zustand hochgradige Restenose zu wechseln

In einem systematischen Review aus dem Jahr 1998 wurde eine Restenose als postoperative Verengung der Arteria carotis interna von mehr als 50 % definiert. Im ersten postoperativen Jahr wurde das Risiko einer Restenose mit 10 %, im zweiten Jahr mit 3 % und im dritten Jahr mit 2 % angegeben (Frericks et al. 1998). Die untersuchten Studien zeigten eine hohe Heterogenität in der Definition einer Restenose auf, die von 50 bis 80 % reichte, daher unterschieden wir nur zwischen

„nicht hochgradig“ und „hochgradig“, einer Restenose von 70 % und höher. Aufgrund des mit der Zeit abnehmenden, nicht linearen Restenosrisikos schlug Frericks et al. (1998) eine Weibull-Verteilung zur Modellierung vor (siehe Formel 2).

Formel 2: Kumulative Weibull Inzidenzkurve nach Frericks et al 1998

$$CI(t) = 0,0864 \times t^{0,28}$$

Der Anteil der Patienten mit einer Restenose von 70 % und höher ist nicht bekannt, deshalb setzten wir einen Korrekturfaktor von 2/3 fest. Wir berechneten das 2- und 5-Jahresrisiko für eine Restenose mit Formel A3 im Anhang basierend auf der kumulativen Weibull Inzidenzkurve von Frericks et al (1998) und dem Korrekturfaktor. Die 5 Jahresinzidenz einer 70 % oder höhergradigen Restenose nach CEA betrug 12,7 %. Das Ergebnis deckte sich gut mit dem Mittelwert der 5-Jahresrisiken aus einem Review im Rahmen des Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST) aus dem Jahr 2012, der bei 11,8 % lag (Lal et al. 2012).

Mit den Daten wurde eine Betaverteilung aufgestellt und das Halbjahresrisiko mit Formel A1 berechnet. Die ÜW vom Zustand Post-CEA zum Zustand hochgradige Restenose im 1. Halbjahr nach CEA zu wechseln lag im Median bei 0,042 und im bei Mittelwert 0,046 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,012 bis 0,100.

ÜW11 vom Zustand Stenosegrad 1–49 % zum Zustand keine Plaque zu wechseln

Aufgrund fehlender epidemiologischer Daten wurde die ÜW nach Befragung von Experten mit 0 festgelegt. Damit wurde eine Regression vom Stenosegrad 1–49 % auf keine Plaque ausgeschlossen.

ÜW12 vom Zustand Stenosegrad 100 % zum Zustand Stenosegrad 70–99 % zu wechseln

Aufgrund fehlender epidemiologischer Daten wurde die ÜW nach Befragung von Experten mit 0 festgelegt. Somit wurde eine Regression (spontane Rekanalisierung) vom Stenosegrad 100 % auf den Stenosegrad 70–99 % als vernachlässigbar angesehen.

3.8.3.2 Ipsilateraler Schlaganfall, Spontanverlauf, asymptomatische Carotisstenose

ÜW13 vom Zustand keine Plaque (asymptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall

In einer prospektiven Studie aus dem Jahr 1993 wurde kein Schlaganfall bei Carotisstenosen kleiner 10–15 % beobachtet (Bock et al. 1993). Bei fehlender Carotisstenose haben wir das Risiko für einen Schlaganfall aufgrund einer (nicht vorhandenen) Carotisstenose mit 0 % angenommen.

ÜW14 vom Zustand Stenosegrad 1–49 % (asymptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall zu wechseln

Es wurden 4 Kohortenstudien identifiziert, die asymptomatische Patienten mit einer Carotisstenose mit einem Stenosegrad von 1–49 % ohne Behandlung beobachteten. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 20 Monaten und 10 Jahren, in dem die Häufigkeit von ipsilateralen Schlaganfällen berichtet wurde (Autret et al. 1987; Ellis et al. 1992; Shanik et al. 1992; Nadareishvili et al. 2002). Das gepoolte Risiko inkl. Konfidenzintervall wurde durch eine Meta-Analyse der einzelnen Studienergebnisse berechnet (Random Effect, Inverse-Varianz-Methode). Die Berechnung erfolgte mit der Funktion

„metaprop“ aus dem R-Package „meta“. Das R-Skript 1 befindet sich im Anhang A. Die Metaanalyse ergab ein Halbjahresrisiko von 0,332 % für einen ipsilateralen Schlaganfall bei einem Stenosegrad von 1–49 %. Da es sich um eine metrische Größe handelte, simulierten wir die ÜW mit einer Betaverteilung. Dazu wurde eine iterative Bestimmung von Alpha und Beta mit dem R-Skript 4 im Anhang A durchgeführt. Die ÜW pro Halbjahr vom Stenosegrad 1–49 % (asymptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall zu wechseln lag im Median und Mittelwert bei 0,003 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,002 bis 0,005.

ÜW15 vom Zustand Stenosegrad 50–69 % (asymptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall zu wechseln

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2014 wurde die Inzidenzrate für einen ipsilateralen Schlaganfall mit 1,9 pro 100 Patientenjahren angegeben (Hadar et al. 2014). Daraus wurde das entsprechende Halbjahresrisiko berechnet und die Übergangswahrscheinlichkeit mit einer Betaverteilung simuliert. Dazu wurde eine iterative Bestimmung von Alpha und Beta mit dem R-Skript 4 im Anhang A durchgeführt. Die ÜW pro Halbjahr vom Stenosegrad 50–69 % (asymptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall zu wechseln lag im Median bei 0,009 und Mittelwert bei 0,010 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,007 bis 0,012.

ÜW16 vom Zustand Stenosegrad 70–99 % (asymptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall zu wechseln

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2014 wurde die Inzidenzrate für einen ipsilateralen Schlaganfall mit 2,1 pro 100 Patientenjahren angegeben (Hadar et al. 2014). Es wurde daraus ein Halbjahresrisiko berechnet und die ÜW mit einer Betaverteilung simuliert. Dazu wurde eine iterative Bestimmung von Alpha und Beta mit dem R-Skript 4 im Anhang A durchgeführt. Die ÜW pro Halbjahr vom Stenosegrad 70–99 % (asymptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall zu wechseln lag im Median bei 0,010 und Mittelwert bei 0,011 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,008 bis 0,013.

ÜW17 vom Zustand Stenosegrad 100 % (asymptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall zu wechseln.

In einer Subgruppenanalyse von 63 Patienten mit einer einseitigen chronischen Okklusion der Arteria carotis interna in 2 prospektiven randomisierten Studien wurden 2 ipsilaterale Schlaganfälle in einem mittleren Nachbeobachtungsraum von 58 Monaten berichtet (AbuRahma et al. 2006). Das Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalles bei bestehender Okklusion der Arteria carotis interna wurde nach Expertenbefragung auf 10 % in 5 Jahren geschätzt. Daraus wurde numerisch ein Halbjahresrisiko berechnet und die ÜW mit einer Betaverteilung simuliert. Die ÜW pro Halbjahr vom Stenosegrad 100 % (asymptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall zu wechseln lag im Median bei 0,010 und Mittelwert bei 0,011 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,003 bis 0,023.

ÜW18 vom Zustand Restenose nach CEA mit Stenosegrad 70–99 % (asymptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall zu wechseln

In der prospektiven, randomisierten Multi-Center-Studie „Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST)“ wurde die Behandlung von hochgradigen Carotisstenosen durch eine perkutane transluminale Angioplastie mit der Carotisendarterektomie (CEA) verglichen. Zwischen

dem Jahr 2000 und 2008 wurden 2191 Patienten behandelt. Ein signifikanter Unterschied in den Endpunkten Schlaganfall, Herzinfarkt oder Tod während des Behandlungszeitraumes konnte nicht gezeigt werden (Brott et al. 2010). Der sekundäre Endpunkt bestand in der Beobachtung der Komplikationen und Häufigkeit einer Restenose nach einer der beiden Therapien. In einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren trat bei 6 von 56 Patienten mit einer Restenose nach CEA ein ipsilateraler Schlaganfall auf. Das Halbjahresrisiko wurde mit Formel A1 im Anhang berechnet und mit einer Binomialverteilung simuliert. Die ÜW pro Halbjahr vom Zustand Restenose nach CEA mit Stenosegrad 70–99 % (asymptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall zu wechseln lag im Median bei 0,028 und Mittelwert bei 0,029 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,009 bis 0,055.

3.8.3.3 Ipsilateraler (Re-)Schlaganfall, Spontanverlauf, symptomatische Carotisstenose

ÜW19 vom Zustand keine Plaque (symptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall

Bei fehlender Carotisstenose als Ursache haben wir das Risiko für einen Schlaganfall durch eine Carotisstenose auf 0 % festgelegt.

ÜW20 vom Zustand Stenosegrad 1–49 %, Stenosegrad 50–69 % und Stenosegrad 70–99 % (symptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall

In einer Arbeit aus dem Jahr 2003 wurden die Daten von insgesamt 6092 Patienten aus der European Carotid Surgery Trial (ECST), der North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, und der Veterans Affairs trial 309 gepoolt. Damit wurden 95 % aller bis zum Jahr 2003 randomisierten Patienten in Studien zur CEA erfasst (Rothwell et al. 2003). Einen ipsilateralen ischämischen Schlaganfall entwickelten 87 von 506 Patienten mit einem Stenosegrad von 1–49 %, 164 von 721 Patienten mit einem Stenosegrad von 50–69 % und 180 von 662 Patienten mit einem Stenosegrad von 70–99 % über einen Zeitraum von 5 Jahren. Wir berechneten aus diesen Daten das jeweilige Halbjahresrisiko und simulierten die ÜW mit einer Betaverteilung. Dazu wurde eine iterative Bestimmung von Alpha und Beta mit dem R-Skript 4 im Anhang A durchgeführt. Die ÜW pro Halbjahr vom Stenosegrad 1–49 % (symptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall zu wechseln lag im Median und Mittelwert bei 0,019 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,015 bis 0,023. Die ÜW pro Halbjahr vom Stenosegrad 50–69 % (symptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall zu wechseln lag im Median und Mittelwert bei 0,026 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,022 bis 0,030. Die ÜW pro Halbjahr vom Stenosegrad 70–99 % (symptomatisch, unbehandelt) zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall zu wechseln lag im Median und Mittelwert bei 0,032 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,027 bis 0,037.

3.8.3.4 Ipsilateraler Schlaganfall, > 30 Tage nach CEA, asymptotische Patienten

Aus den in Tabelle 9 aufgeführten Studien wurde, wie bei den symptomatischen Patienten im vorherigen Abschnitt beschrieben, eine Metaanalyse durchgeführt (Brott et al. 2010; Halliday et al. 2010; Jonas et al. 2014). Die ÜW vom Zustand mehr als "> 30 Tage nach CEA" zum Zustand „ipsilateraler Schlaganfall“ bei asymptotischen Patienten pro Halbjahr zu wechseln lag im Median und Mittelwert bei 0,002 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,002 bis 0,003.

Tabelle 9: Quellen und Rohdaten zur Häufigkeit von nach CEA beobachteten ipsilateralen Schlaganfällen bei asymptomatischen Patienten

Autor	Quelle	beobachtete ipsilaterale			
		Schlaganfälle	in Jahren	Kollektiv	Inzidenzdichte
Halliday 2010	ACST-1	38	3,4	1560	0,72 %
Brott 2010	CREST	5	2,5	584	0,34 %
Jonas 2014	ACAS	14	2,7	825	0,63 %
Jonas 2014	VACS	5	4	211	0,59 %
Gepoolt (Mittelwert)					0,57 %

3.8.3.5 Ipsilateraler Schlaganfall, > 30 Tage nach CEA, symptomatische Patienten

Aus den in Tabelle 10 aufgeführten Studien wurden die berichteten ipsilateralen Schlaganfälle im jeweiligen Beobachtungsraum extrahiert (Eckstein et al. 2008; Brott et al. 2010; Brott et al. 2010; Mas et al. 2014; Bonati et al. 2015). Für jede Studie wurde daraus eine Näherung des Halbjahresrisikos mit Formel A1 im Anhang berechnet.

Tabelle 10: Rohquellen zur Häufigkeit von nach CEA beobachteten ipsilateralen Schlaganfällen bei symptomatischen Patienten

Autor	Quelle	beobachtete ipsilaterale			
		Schlaganfälle	in Jahren	Kollektiv	Inzidenzdichte
Mas 2014	EVA-3S PP	5	7,2	254	0,27 %
Eckstein 2008	SPACE-PP	10	2,0	563	0,89 %
Bonati 2015	ICSS	23	4,2	811	0,68 %
Brott 2010	CREST	16	2,5	653	0,98 %
Gepoolt (Mittelwert)					0,70 %

Aus diesen Halbjahresrisiken wurde durch eine Meta-Analyse (Random Effect, Inverse-Varianz-Methode) das gepoolte Halbjahresrisiko ermittelt. Die Berechnung erfolgte mit der Funktion „metaprop“ aus dem R Package „meta“. Das verwendete R-Skript 1 befindet sich im Anhang A. Wir simulierten die ÜW mit einer Beta-Verteilung. Dazu wurde eine iterative Bestimmung von Alpha und Beta mit dem R-Skript 4 im Anhang A durchgeführt. Die ÜW vom Zustand mehr als 30 Tage nach CEA zum Zustand ipsilateraler Schlaganfall bei symptomatischen Patienten pro Halbjahr zu wechseln lag im Median und Mittelwert bei 0,004 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,003 bis 0,005.

3.8.3.6 Ipsilateraler Schlaganfall, > 30 Tage nach Re-CEA

In der Literaturrecherche konnten keine Daten zum halb- oder jährlichen Risiko eines ipsilateralen Schlaganfalls nach Re-CEA identifiziert werden. Nach Expertenbefragung wurde dieses Risiko dem Risiko nach einer erstmaligen CEA gleichgesetzt.

3.8.3.7 Tod, Hintergrundrisiko der Allgemeinbevölkerung

Aus der allgemeinen Sterbetafel des Jahres 2010/2012 wurden die Streberaten für Männer und Frauen extrahiert (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2015) und in Abbildung A4 im Anhang A aufgetragen. Mit einer logarithmischen Näherung wurde die ÜW zum Zustand Tod pro Halbjahr für Männer mit der Formel $\Pr(\text{Tod} | \text{Männer}) = 0,5 \times 0,00001406e^{0,10532172 \times \text{Alter}}$ und für Frauen mit der Formel $\Pr(\text{Tod} | \text{Frauen}) = 0,5 \times 0,00000100e^{0,13303602 \times \text{Alter}}$ abhängig vom Lebensalter simuliert.

3.8.3.8 Myokardinfarkt, Hintergrundrisiko der Allgemeinbevölkerung

Das Herzinfarktregister Augsburg basiert auf einer Totalerhebung von Erkrankungsfällen mit einem akuten Myokardinfarkt in der Region Augsburg mit einem jährlichen Erfassungsgrad von 95 % (MONICA/KORA-Herzinfarktregister Augsburg 2015) seit 1985. Die berichtete Morbidität und Mortalität je 100 000 Einwohner nach Alter und Geschlecht wurde in Abbildung A5 im Anhang A dargestellt. Eine polynomische Trendlinie diente als Grundlage für die Simulation der jeweiligen halbjährlichen Übergangswahrscheinlichkeit. Die ÜW zum Zustand Myokardinfarkt pro Halbjahr wurde für Männer mit der Formel $0,5 \times (3,20675399 \times \text{Alter}^2 - 377,22065217 \times \text{Alter} + 11735,08303976)$ und für Frauen mit der Formel $0,5 \times (3,17238016 \times \text{Alter}^2 - 394,57081940 \times \text{Alter} + 12477,71649944)$ simuliert.

3.8.4 Gesundheitsökonomische Evaluationsparameter^f

Eine Diskontierung der Kosten wurde mit jährlich 3 % im Rechenmodell durchgeführt.

3.8.4.1 Kosten einer Duplexultraschall der Halsgefäße

Wir verwendeten die abrechenbare Gebühr von 37,89 € (Ziffer 645) der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) Stand 2015 (Hermanns et al. 2015).

3.8.4.2 Kosten einer MR-Angiographie

Laut Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) Stand 2015 konnten für eine MRA die Ziffern 5700, 5731 und 5733 abgerechnet werden (Hermanns et al. 2015). Der Gesamtbetrag von 361,38 € wurde verwendet.

3.8.4.3 Kosten einer CEA

Eine CEA wurde im Fallpauschalenkatalog 2015 des GKV-Spitzenverbandes mit einer Bewertungsrelation von 1,495 angegeben (InEK GmbH 2015). Der Bundesbasisfallwert für das Jahr 2015 lag bei 3231,20 € (GKV-Spitzenverband 2015), so dass ein DRG-Entgelt von 4830,64 € im Mittelwert anfiel. Wir simulierten die Kosten für eine CEA mit einer Gamma-Verteilung mit einem Median von 3345 €, einem Mittelwert von 4829 € und einem 95 %-Konfidenzintervall von 122 € bis 17 823 €. Die Kalkulation wurde mit R-Skript 5 und 6 im Anhang A durchgeführt.

^f sämtliche Kosten beziehen sich auf das deutsche Gesundheitssystem

3.8.4.4 Folgekosten eines Schlaganfalls

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2012 wurden Kosten für klinische Ereignisse, u.a. Schlaganfall und Myokardinfarkt, in Deutschland evaluiert (Scheuringer et al. 2012). Es wurden 5 Studien ausgemacht, die die Kosten in den ersten 12 Monaten nach einem Schlaganfall und die Kosten in den darauffolgenden Jahren veröffentlicht hatten, siehe Tabelle 11. Aus den berichteten Kosten wurde der Mittelwert für einen Schlaganfall im 1. Jahr mit 17 819 € und den Folgejahren mit 5439 € berechnet.

Tabelle 11: Kosten für Schlaganfall im 1. Jahr und in den Folgejahren (Scheuringer et al. 2012)

Quelle	Schlaganfall, 1. Jahr, in EURO	Schlaganfall, Folgejahre, in EURO
Gandjout A 2007	24 936	5465
Brüggenjürgen B 2007	17 734	5614
Schaufler TM 2009	18 649	4416
Schwander B 2009	17 629	7337
Rasch A 2009	10 149	4364

Für Deutschland konnten keine Studien identifiziert werden, die die Kosten nach Schweregrad des Schlaganfalls aufteilten. In der Kostenanalyse der bevölkerungsbasierten Kohortenstudie Oxford Vascular study wurden die Kosten pro leichtgradigen, mittelgradigen und hochgradigem Schlaganfall für England berichtet (Luengo-Fernandez et al. 2013a). Das Verhältnis der Kosten zum Mittelwert dieser englischen Arbeit wurde näherungsweise für den zuvor ermittelten deutschen Mittelwert der Kosten angewendet. Auf Basis dieser Berechnungen wurde jeweils eine Gammaverteilung zur Simulation der Kosten Tabelle 12 aufgestellt.

Tabelle 12: Geschätzte jährliche Kosten eines Schlaganfalles nach Schweregrad

Zeitraum	Kosten simuliert in Euro		
	Median	Mittelwert	95% KI
leichtgradiger Schlaganfall, 1. Jahr	3876	5590	[142–20 623]
mittelgradiger Schlaganfall, 1. Jahr	20 212	29 161	[738–107 623]
hochgradiger Schlaganfall, 1. Jahr	27 589	39 827	[1006–146 985]
leichtgradiger Schlaganfall, Folgejahre	2389	3445	[87–12 705]
mittelgradiger Schlaganfall, Folgejahre	4661	6722	[170–24 809]
hochgradiger Schlaganfall, Folgejahre	7078	10 210	[257–37 668]

3.8.4.5 Folgekosten eines Myokardinfarktes

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2012 wurden Kosten für einen Myokardinfarkt, in Deutschland evaluiert (Scheuringer et al. 2012). Es wurden 4 Studien identifiziert, die die Kosten in den ersten 12 Monaten nach einem Myokardinfarkt und die Kosten in den darauffolgenden Jahren veröffentlicht hatten. Aus den berichteten Kosten wurde der Mittelwert für einen Myokardinfarkt im

1. Jahr mit 11 275 € und den Folgejahren mit 2037 € berechnet. Die Simulation der Kosten wurde wie zuvor mit einer Gammaverteilung realisiert und in Tabelle 13 notiert.

Tabelle 13: Geschätzte jährliche Kosten eines Myokardinfarktes

Zeitraum	Kosten simuliert in Euro		
	Median	Mittelwert	95% KI
Myokardinfarkt, 1.Jahr	7815	11 275	[285–41 585]
Myokardinfarkt, Folgejahre	1411	2037	[51–7517]

3.8.4.6 Utility und Disutility nach Schlaganfall

In einer prospektiven populationsbasierten Studie wurden Patienten, die eine TIA oder einen Schlaganfall innerhalb der Oxford Vascular study erlitten, zu ihrer Lebensqualität befragt (Luengo-Fernandez et al. 2013b). Die Lebensqualität wurde mit dem EQ-5D-3L, einem standardisierten Fragebogen zur präferenzbasierten Lebensqualitätsmessung, 1 Monat, 6, 12, 24 und 60 Monate nach dem Ereignis erhoben (EuroQol Group 1990). Die Kontrollgruppe bestand aus Teilnehmern der Gesundheitsumfrage „2006 Health Survey for England (HSE)“, deren Alter, Geschlecht und Gesundheitszustand den Studienteilnehmern entsprachen.

Tabelle 14: Nutzwerte

Zustand	Nutzwerte simuliert		
	Median	Mittelwert	95 % KI
Kontrolle / Ausgangswert	0,840	0,840	[0,816–0,863]
leichtgradiger Schlaganfall	0,745	0,745	[0,715–0,773]
mittelgradiger Schlaganfall	0,560	0,560	[0,486–0,633]
hochgradiger Schlaganfall	0,250	0,255	[0,124–0,414]

Aus den publizierten Ergebnissen von Monat 1 und 6 wurde jeweils eine Beta-Verteilung zur Simulation des Nutzwertes im ersten Halbjahr Tabelle 14 aufgestellt.

Aus der zuvor genannten Studie wurden die durchschnittlichen Nutzwerte im Verlauf der Halbjahre 2 bis 10, respektive 6 bis 60 Monate, extrahiert und mit einer polynomen Regression modelliert.

Der negative Nutzwert wurde mit den Formeln in Abbildung A3 im Anhang A und nach Subtraktion des Ausgangswertes berechnet.

3.8.4.7 Altersabhängige Disutility

Anwendbare Daten aus Deutschland konnten leider nicht gefunden werden. In einer retrospektiven Analyse der Gesundheitsumfragen aus dem Jahren 2003 bis 2006 der Health Survey for England (HSE) wurde die durchschnittliche Lebensqualität je Altersgruppe von 41 174 Teilnehmern berichtet (Ara und Brazier 2011). Auf Basis dieser Daten wurde mit einer polynomischen Regression Formel 3 erstellt.

Formel 3: Näherung des negativen Nutzwertes abhängig vom Lebensalter

$$\text{Negativer Nutzwert (Alter)} = -0,00000605 * \text{Alter}^3 + 0,00111458 * \text{Alter}^2 - 0,07079534 * \text{Alter} + 1,59248175$$

Dieser negative Nutzwert wurde vom persönlichen Basis-Nutzwert eines jeden simulierten Patienten subtrahiert.

3.8.4.8 Disutility nach CEA

Im Rahmen der Kosten-Nutzen-Analyse der Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Studie (CREST) wurde der negative Nutzwert einer CEA postoperativ, wie beispielweise Wundschmerz und Sensibilitätsstörungen mit durchschnittlich 0,019 und einem Konfidenzintervall von 0,013 bis 0,029 beziffert (Vilain et al. 2012). Der negative Nutzwert wurde mit einer Beta-Verteilung simuliert. Alpha und Beta wurden iterativ mit dem R-Skript 4 im Anhang A bestimmt.

3.8.4.9 Disutility nach Myokardinfarkt

Für den negativen Nutzwert nach Myokardinfarkt wurden die veröffentlichten Werte aus einer Kosten-Effektivitäts-Analyse verwendet (Aarnio et al. 2015). Alpha und Beta der Beta-Verteilung wurden iterativ mit dem R-Skript 4 im Anhang A bestimmt.

3.9 Durchführung der Berechnungen

3.9.1 Interne Verifizierung der Modellparameter

Zur internen Verifizierung der eingegebenen Modellparameter (plakativ: wird das simuliert, was wir simulieren wollen) wurde eine Berechnung von 100 000 Patienten durchgeführt. Die erhaltenen Rohdaten aller Eingangsparameter jedes einzelnen Patienten wurden einzeln mit den o.g. Werten der Eingangsparameter verglichen (Soll-Ist-Abgleich). Es kam zu keiner Abweichung.

3.9.2 Simulation

Es wurden 1000 simulierte Kollektive à 100 000 Individuen mit dem Modell berechnet. Die 1000 Kollektive starteten mit aufsteigender A-priori-Wahrscheinlichkeit (Prävalenz) einer hochgradigen Carotisstenose in das Modell. Simuliert wurden A-priori-Wahrscheinlichkeiten von 0,01 bis 20 % für das Vorliegen einer hochgradigen Carotisstenose (70–99 %). Für jedes Kollektiv wurden die unter Abschnitt 3.5 „Modellbeschreibung“ beschriebenen drei Gruppen simuliert

- (1) Gruppe 0: Kontrolle ohne Screening
- (2) Gruppe 1: Einmaliges Screening mit Duplexultraschall und Verifizierung durch MR-Angiographie
- (3) Gruppe 2: Komplexes Screening mit regelmäßigem Re-Screening

3.9.3 Datenaufbereitung nach Abschluss der Simulation

Nach Berechnung des Modells durch TreeAge Pro Healthcare® wurden die Rohdaten mit R, einer freien Programmiersprache für statistische Berechnungen und Grafiken, aufbereitet (R Core Team 2019). Das verwendete R-Skript 8 befindet sich im Anhang A. Die Trackervariablen wurden zur Berechnung der Anzahl der durchgeführten DUS, MRA, CEA, der erwarteten Schlaganfälle und Kosten für jede der drei Strategien verwendet. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurden die number needed to screen, die Nutzwertdifferenz und die Anzahl der verhinderten Schlaganfälle berechnet.

4 Ergebnisse

Alle absoluten Zahlenwerte beziehen sich, sofern nichts anderes angegeben, immer auf eine simulierte Kohorte von 100 000 Personen. Die angegebenen Minimal- und Maximalwerte beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, immer auf die simulierte Spannweite der unabhängigen Variable (A-priori-Wahrscheinlichkeit bzw. Prävalenz einer hochgradigen asymptotischen Carotisstenose) beginnend bei 0,01 bis 20 % in der simulierten Kohorte.

4.1 Anzahl der durchgeführten Maßnahmen

Tabelle 15: Anzahl der durchgeführten Maßnahmen in einer simulierten Kohorte von 100 000 Menschen

Prävalenz einer 70–99 % Carotisstenose	Screening-strategie	Anzahl DUS im Median und 95% KI	Anzahl MRA im Median und 95% KI	Anzahl CEA im Median und 95% KI
0 bis < 1 %	Kontrolle	2 948 [2 275–3 458]	404 [207–553]	80 [32–138]
	Einmalig	102 861 [102 267–103 572]	4 816 [3 813–5 589]	684 [192–1 070]
	Komplex	202 755 [184 503–216 783]	11 834 [7 689–14 654]	1 604 [581–2 279]
1 bis < 2.5 %	Kontrolle	4 315 [3 455–5 322]	823 [561–1 144]	198 [119–267]
	Einmalig	104 341 [103 488–105 408]	6 867 [5 659–8 231]	1 771 [1 120–2 494]
	Komplex	242 932 [218 676–270 712]	19 947 [14 940–25 239]	3 506 [2 330–4 854]
2.5 bis < 5 %	Kontrolle	6 966 [5 514–8 446]	1 627 [1 177–2 084]	390 [284–524]
	Einmalig	107 099 [105 520–108 432]	10 714 [8 576–12 511]	3 933 [2727–4969]
	Komplex	322 446 [277 882–363 190]	35 054 [26 722–42 158]	7 398 [5 201–9 129]
5 bis < 7.5 %	Kontrolle	9 678 [8 460–11 398]	2 460 [2 084–2 912]	619 [509–757]
	Einmalig	109 808 [108 479–111 566]	14 395 [12 788–16 696]	6 072 [5 124–7 360]
	Komplex	402 803 [367 215–452 787]	49 330 [42 959–58 313]	11 010 [9 326–13 253]
7.5 bis < 10 %	Kontrolle	12 546 [11 340–13 682]	3 280 [2 941–3 763]	844 [724–979]
	Einmalig	112 733 [111 459–113 851]	18 544 [16 878–21 132]	8 478 [7 505–9 841]
	Komplex	492 504 [457 338–501 759]	65 378 [58 957–73 164]	15 130 [13 457–17 166]
10 bis < 15 %	Kontrolle	15 418 [13 755–17 041]	4 566 [3 800–5 311]	1 205 [975–1 432]
	Einmalig	115 611 [113 783–117 324]	26 044 [21 530–30 311]	12 462 [10 066–14 689]
	Komplex	519 216 [503 219–533 287]	87 440 [74 110–99 205]	21 323 [17 572–24 722]
15 bis < 20 %	Kontrolle	18 760 [16 942–20 328]	6 062 [5 245–6 754]	1 626 [1 386–1 850]
	Einmalig	119 006 [117 226–120 628]	34 790 [30 633–39 129]	17 112 [14 869–19 439]
	Komplex	548 516 [534 663–563 046]	112 667 [100 695–124 437]	28 611 [25 082–32 007]

Die Anzahl der unter den Simulationsbedingungen (Prävalenz hochgradige CAST 0,01–20 %) zu erwartenden DUS liegt im Median in der Gruppe 0 (Kontrolle) zwischen 2948 und 18 760, im einmaligen Screening zwischen 102 861 und 119 006 und im komplexen Screening zwischen 202 755 und 548 516. Die Zahl der durchgeführten MRAs lag im Median in der Kontrollgruppe zwischen 404

und 6062, im einmaligen Screening zwischen 4816 und 34 790 und im komplexen Screening zwischen 11 834 und 112 667. Die Menge der durchgeführten CEA lag im Median in der Kontrolle zwischen 80 und 1626, im einmaligen Screening zwischen 684 und 17 112 und im komplexen Screening zwischen 1604 und 28 611. In Tabelle 15 sind die Anzahl der durchgeführten DUS, MRA und CEA abhängig von der Prävalenz einer hochgradigen Carotisstenose und der Screeningstrategie aufgeführt.

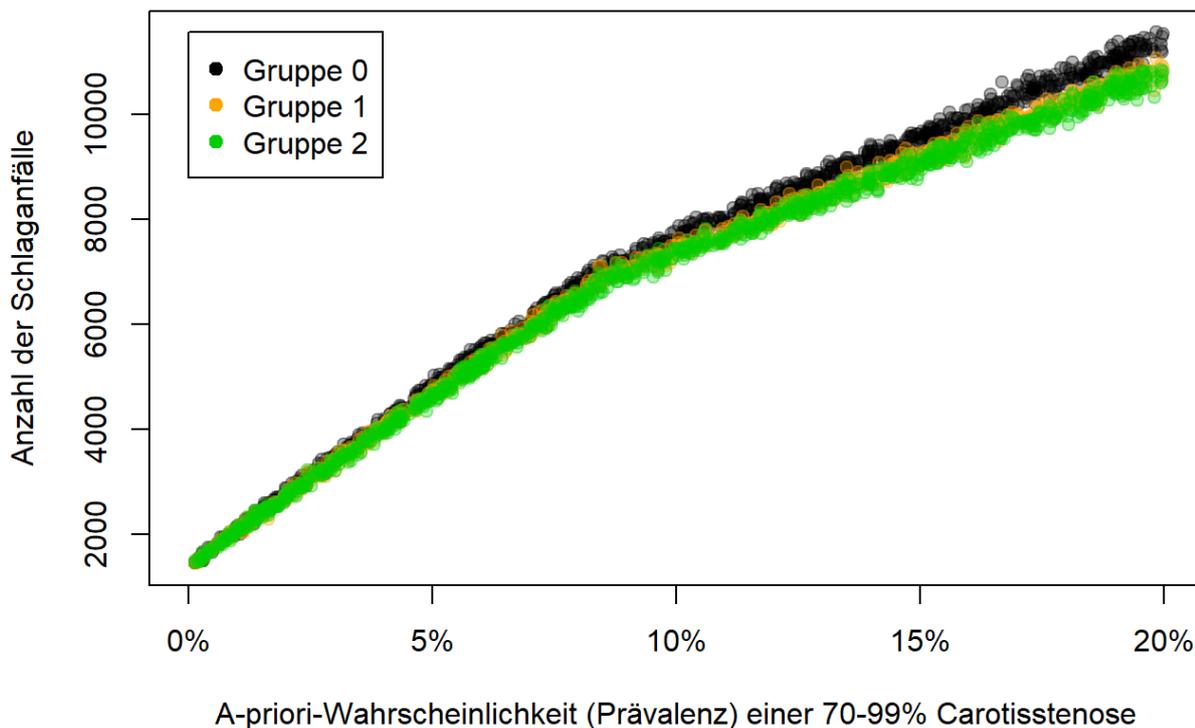
4.2 Anzahl an Schlaganfällen

Die Summe aller aufgetretenen Schlaganfälle (leichtgradig, mittelgradig und hochgradig) lag im Median in der Gruppe 0 (Kontrolle) zwischen 1830 pro 100 000 in 5 Jahren (1,8 %, im Prävalenzintervall von 0,01–1 %) und 10 524 pro 100 000 in 5 Jahren (11 %, im Prävalenzintervall von 15–20 %). In Gruppe 1 (einmaliges Screening) zwischen 1798 und 9990 und in Gruppe 2 (komplexes Screening) zwischen 1779 und 9902. In Abbildung 10 ist die Anzahl der Schlaganfälle abhängig von der Prävalenz einer hochgradigen Carotisstenose und der Screeningstrategie dargestellt.

Tabelle 16: Anzahl an Schlaganfällen in 5 Jahren bei 100 000 gescreenten Personen (% am Gesamtkollektiv)

Screeningstrategie	Prävalenz hochgradige CAST im Intervall 0,01–1 %	Prävalenz hochgradige CAST im Intervall 15–20 %
Gruppe 0	1830 (1,83 %)	10 524 (10,5 %)
Gruppe 1	1798 (1,80 %)	9990 (10,0 %)
Gruppe 2	1779 (1,78 %)	9902 (9,9 %)

Abbildung 10: Anzahl an Schlaganfällen in einer simulierten Kohorte von 100 000 Menschen.



4.3 Anzahl der verhinderten Schlaganfälle in 5 Jahren bei 100 000 gescreenten Personen

4.3.1 Vergleich Gruppe 1 (einmaliges Screening) mit Gruppe 0 (Kontrolle)

Die Anzahl der verhinderten Schlaganfälle zwischen einmaligem Screening und Kontrollgruppe lag im Median zwischen -41 pro 100 000 (Prävalenzintervall 0,01–1 %) und -344 pro 100 000 (Prävalenzintervall 15–20 %). Bis zum Prävalenzintervall 7,5–10 % lag die obere Grenze des 95 %-Toleranzintervall im positiven Bereich. Erst ab einer Prävalenz von über 10 % fiel die obere Grenze des 95 %-Toleranzintervall unter 0. Dies bedeutet, dass erst bei einer A-priori-Wahrscheinlichkeit für eine hochgradige Carotisstenose von mehr als 10 % von einem Nettonutzen eines einmaligen Screenings ausgegangen werden kann. Siehe Abbildung 11, oben.

4.3.2 Vergleich Gruppe 2 (komplexes Screening) mit Gruppe 0 (Kontrolle)

Die Anzahl der verhinderten Schlaganfälle zwischen komplexem Screening und Kontrollgruppe lag im Median zwischen -54 und -413. Die obere Grenze des 95 %-Toleranzintervall fiel ab dem Prävalenzintervall 5–7,5 % unter 0. Dies bedeutet, dass erst bei einer A-priori-Wahrscheinlichkeit für eine hochgradige Carotisstenose von mehr als 7,5 % von einem Nettonutzen eines komplexen Screenings ausgegangen werden kann (siehe Abbildung 11 B).

4.3.3 Vergleich Gruppe 2 (komplexes Screening) mit Gruppe 1 (einmaliges Screening)

Die Differenz der verhinderten Schlaganfälle zwischen komplexem Screening und einmaligem Screening lag im Median zwischen -2 und -250. Die obere Grenze des 95 %-Toleranzintervall verlief bei allen Prävalenzintervallen im positiven Bereich. Das bedeutet, dass ein komplexes Screening keinen zusätzlichen Nutzen gegenüber einem einmaligen Screening hat (siehe Abbildung 11 C).

Tabelle 17: Anzahl an verhinderten Schlaganfällen

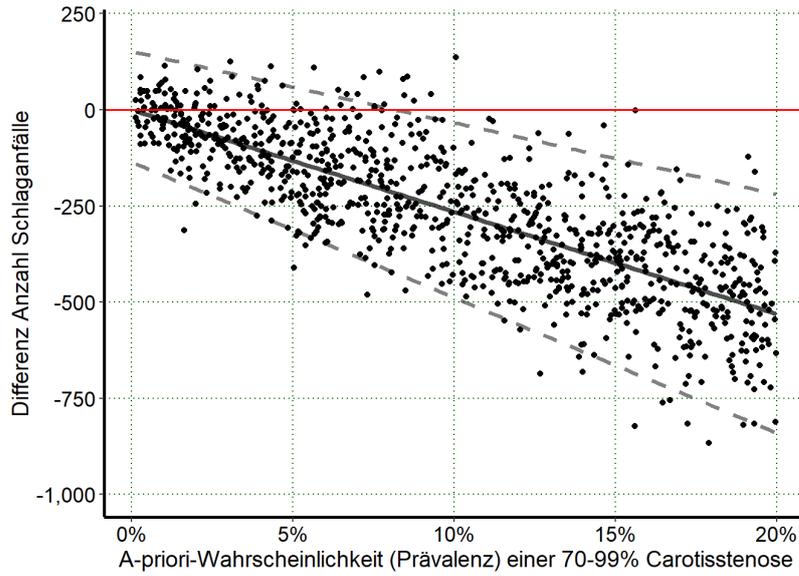
Vergleich der Screeningstrategien	Prävalenz hochgradige CAST im Intervall 0,01–1 %	Prävalenz hochgradige CAST im Intervall 15–20 %
Gruppe 1 vs. 0 (Abbildung 11, A)	32 (1,7 %)	534 (5,1 %)
Gruppe 2 vs. 0 (Abbildung 11, B)	51 (2,8 %)	622 (5,9 %)
Gruppe 2 vs. 1 (Abbildung 11, C)	19 (1,0 %)	88 (0,8 %)

Abbildung 11: Nutzendifferenz (Δ -Schlaganfälle, 95 %-Toleranzintervall) in einer simulierten Kohorte von 100 000 Menschen.

Positive Werte = Mehr Schlaganfälle, Negative Werte = Weniger Schlaganfälle

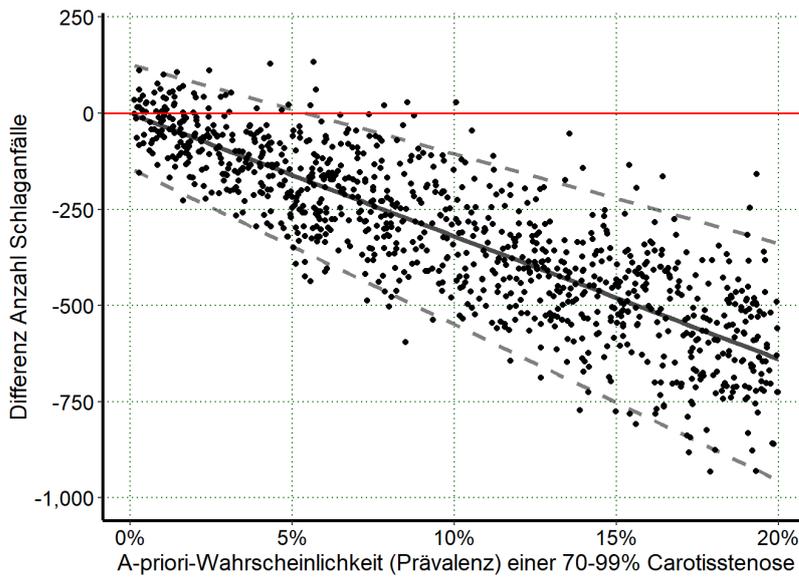
A

Gruppe 1 vs. Gruppe 0



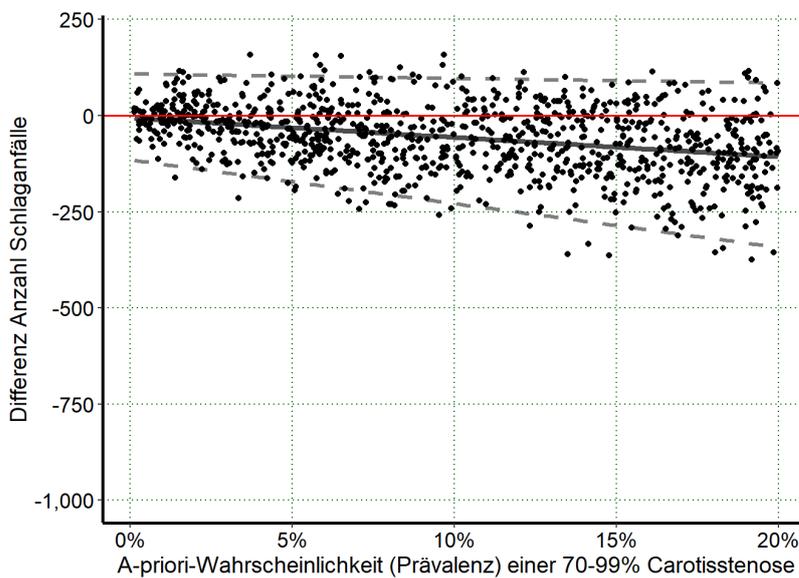
B

Gruppe 2 vs. Gruppe 0



C

Gruppe 2 vs. Gruppe 1

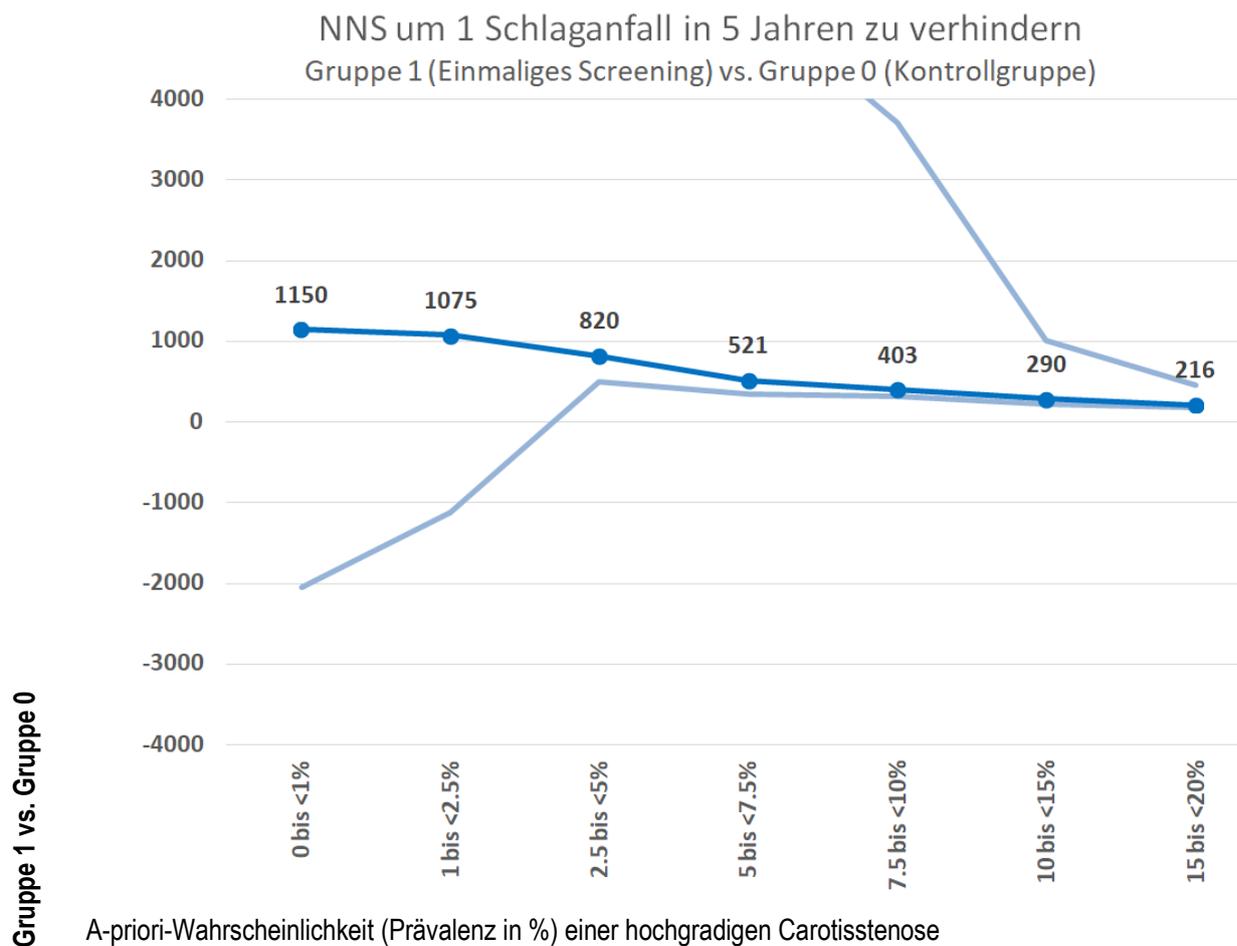


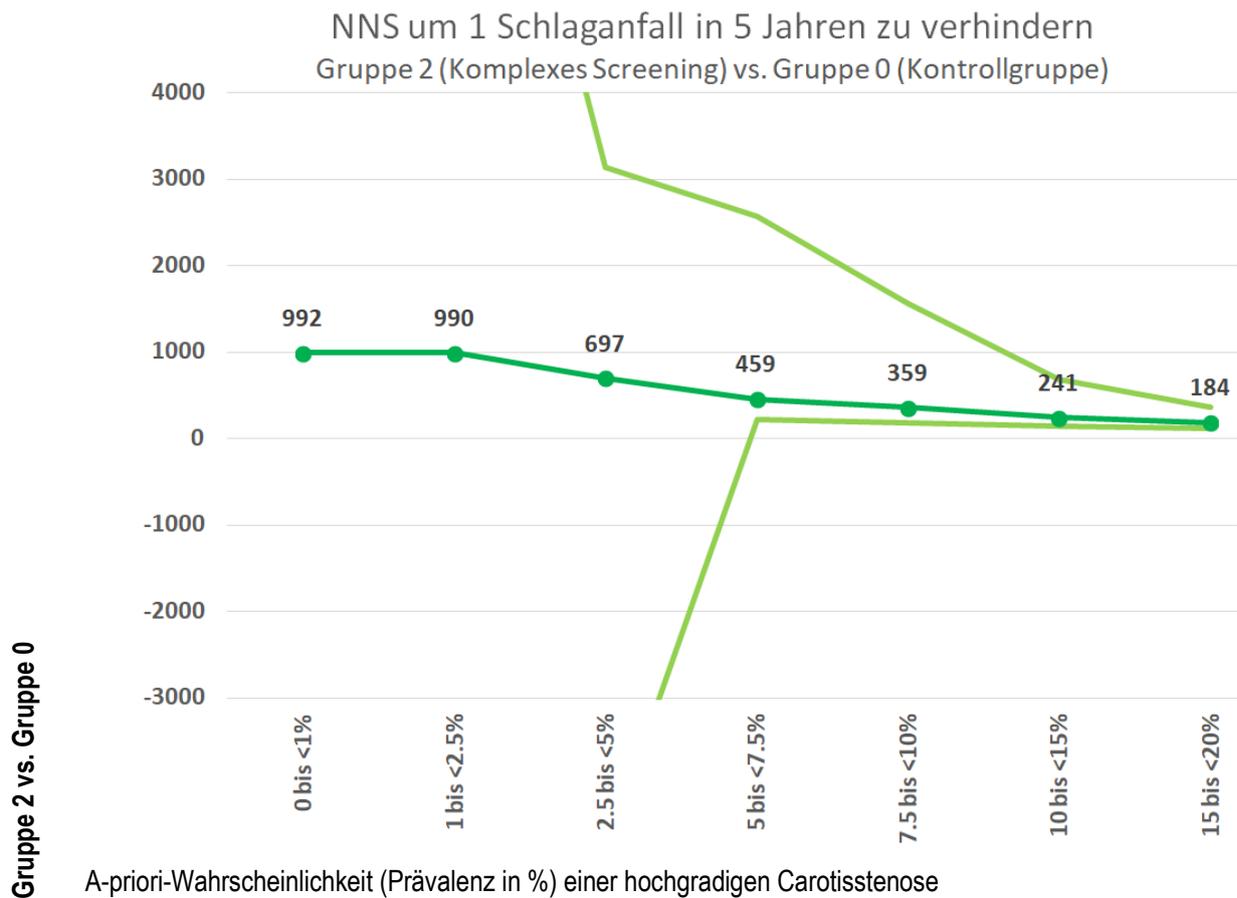
4.4 Number needed to screen (NNS)

Die number needed to screen beschreibt die Anzahl der zu untersuchenden Personen um 1 Schlaganfall in 5 Jahren zu verhindern. Sie ist eine wichtige Kennzahl zur Einschätzung der Effektivität eines Screeningprogrammes. Umso niedriger die NNS liegt, desto effektiver ist ein Screeningprogramm.

Die NNS der Strategie „einmaliges Screening“ im Vergleich zur Kontrollgruppe lag im Median zwischen 1150 und 216. Die NNS der Strategie komplexes Screening im Vergleich zur Kontrollgruppe lag im Median zwischen 992 und 184. Der 95 %-Toleranzintervall war in den Prävalenzintervallen 0,01–1 % und 1–2,5 % groß und nahm mit zunehmender Prävalenz einer hochgradigen Carotisstenose stetig ab.

Abbildung 12: Number needed to screen um 1 Schlaganfall in 5 Jahren zu verhindern (Median und 95 %-Toleranzintervall).

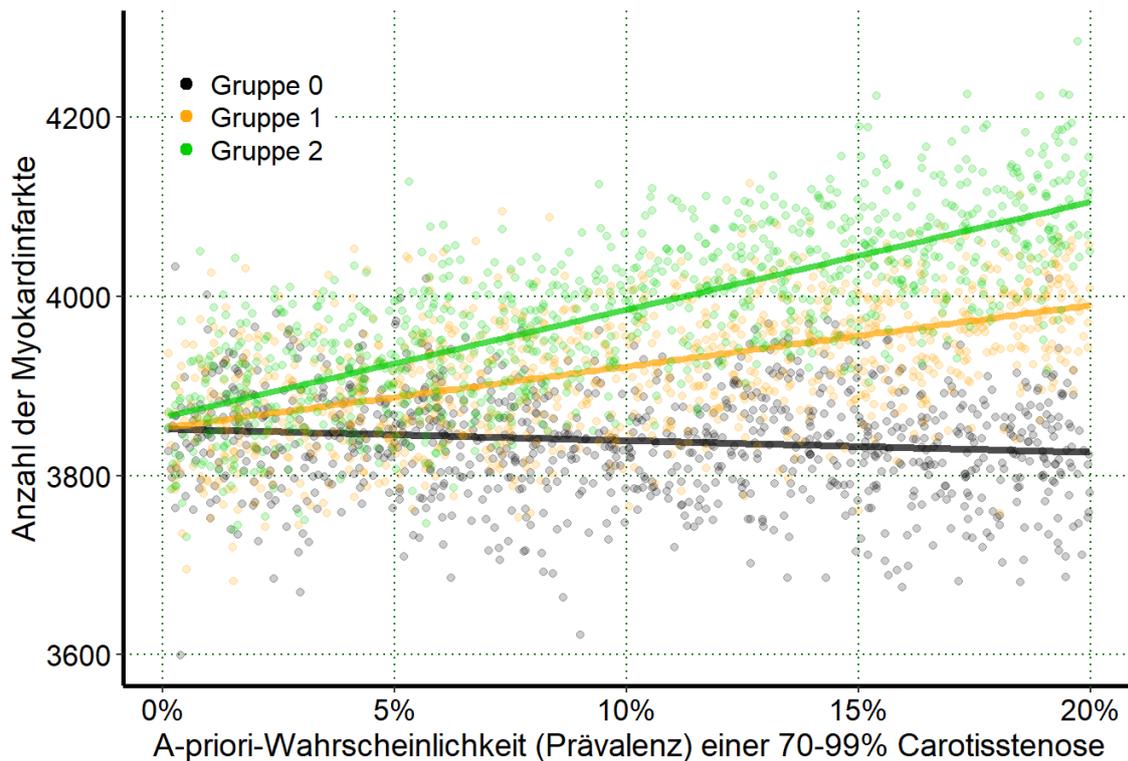




4.5 Anzahl der Myokardinfarkte

Die Anzahl der erwartenden Myokardinfarkte der drei Gruppen wurden jeweils während des Beobachtungszeitraums von 5 Jahren gezählt. In der Gruppe 0 (Kontrolle) veränderte sich die Anzahl der aufgetretenen Myokardinfarkte nur minimal im Median zwischen 3830 und 3860. In der Gruppe 1 (einmaliges Screening) stieg die Anzahl der Myokardinfarkte stetig von im Median 3860, bei einer Prävalenz von 0 bis < 1 %, auf 3970, bei einer Prävalenz von 15–20 %. In der Gruppe 2 (komplexes Screening) stieg ebenfalls die Anzahl der Myokardinfarkte stetig an, beginnend bei 3860 im Median bei einer Prävalenz von 0 bis < 1 % linear ansteigend auf 4070 bei einer Prävalenz von 15–20 %. In Abbildung 13 sind die drei verschiedenen Gruppen mit den jeweiligen Medianlinien aufgetragen.

Abbildung 13: Anzahl der Myokardinfarkte in einer simulierten Kohorte von 100 000 Menschen. Das Hintergrundrisiko wird durch die Gruppe 0 (Kontrolle) dargestellt.



4.6 Nutzwertdifferenz

Die Nutzwertdifferenz (Delta-QALY) wurde als Differenz der qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALY) zwischen Gruppe 0 (Kontrolle) und Gruppe 1 (einmaliges Screening), Gruppe 0 (Kontrolle) und Gruppe 2 (komplexes Screening), sowie Gruppe 1 (komplexes Screening), und Gruppe 2 (einmaliges Screening) berechnet. Ein positiver Wert bedeutet, dass im Vergleich zur Kontrolle mehr QALY in der Screeninggruppe vorhanden sind. Die Ergebnisse wurden in Intervallen gruppiert, die der Prävalenz der hochgradigen Carotisstenose entspricht. In Abbildung 14 ist der Vergleich der Nutzwertdifferenz der drei Strategien aufgetragen.

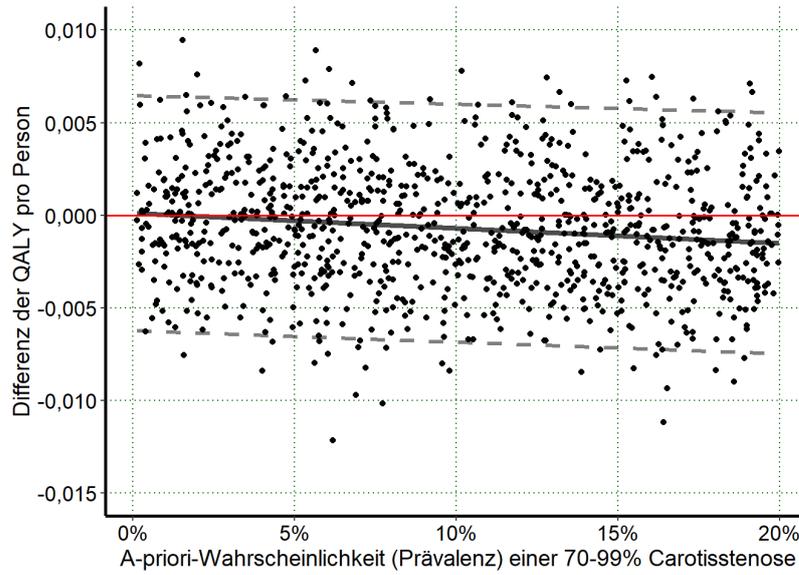
Die Nutzwertdifferenz zwischen einmaligem Screening und Kontrollgruppe verlief im Median zwischen -41 und -344. Die obere Grenze des 95 %-Toleranzintervall senkte sich ab dem Prävalenzintervall 10–15 % unter 0. Die Nutzwertdifferenz zwischen komplexem Screening und Kontrollgruppe lag im Median zwischen -54 und -413. Die obere Grenze des 95 %-Toleranzintervall fiel ab dem Prävalenzintervall 5–7,5 % unter 0. Die Nutzwertdifferenz zwischen komplexem Screening und einmaligen Screening lag im Median zwischen -2 und -68. In keinem Prävalenzintervall unterschritt die obere Grenze des 95 %-Toleranzintervalls die Nulllinie.

Abbildung 14: Nutzwertdifferenz (Δ -QALY, 95 %-Toleranzintervall) pro Person.

Positivwerte: mehr Lebensqualität, Negativwerte: weniger Lebensqualität

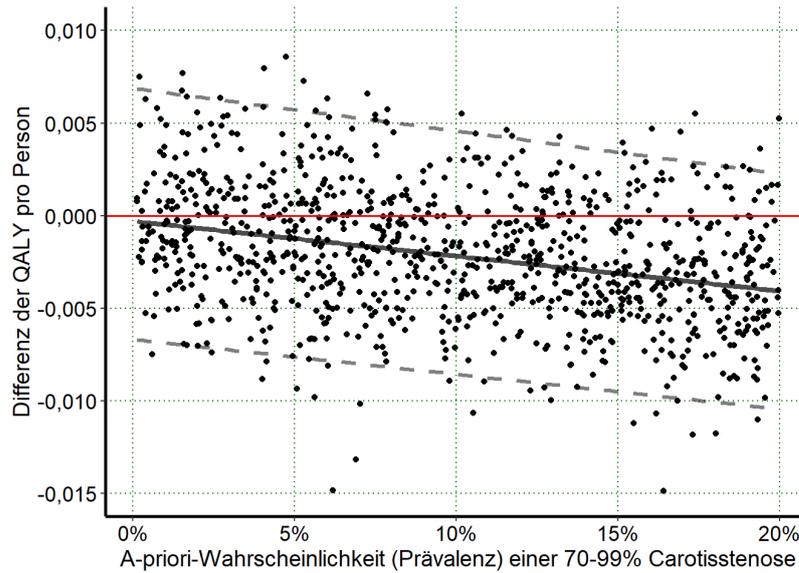
A

Gruppe 1 vs. Gruppe 0



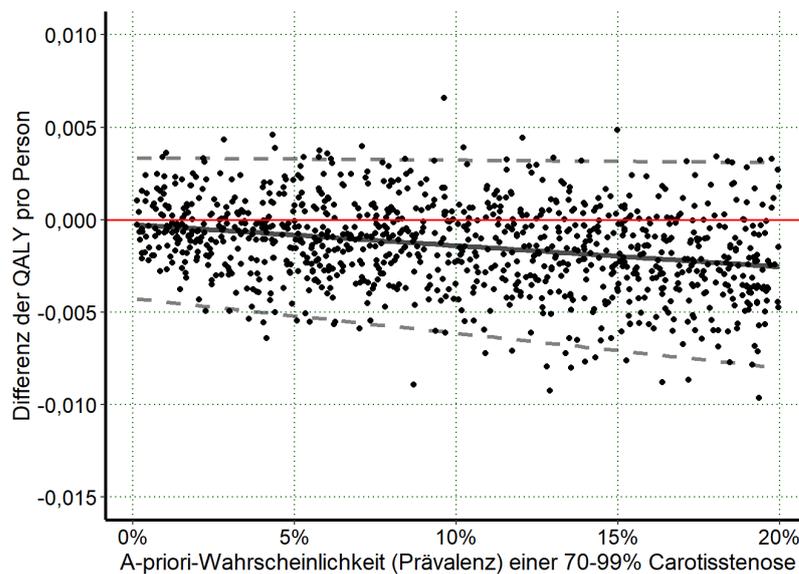
B

Gruppe 2 vs. Gruppe 0



C

Gruppe 2 vs. Gruppe 1



4.7 Kosten und Kosten-Nutzwert-Analyse

Die Kosten pro Person lag in der Kontrolle (Gruppe 0) im Median zwischen 416 € und 1530 €, im einmaligen Screening (Gruppe 1) zwischen 500 € und 2410 € und im komplexen Screening (Gruppe 2) zwischen 586 € und 3300 € (siehe Abbildung 15). Die Kosten pro verhindertem Schlaganfall lagen im Median zwischen 86 500 € in Gruppe 1 und 155 000 € in Gruppe 2 bei einer geringen Prävalenz einer hochgradigen CAST von 0,01–1 % und zwischen 193 000 € und 322 000 € bei einem hohen Prävalenz einer hochgradigen CAST von 15–20 % (siehe Tabelle 19 und Abbildung 16).

Aufgrund der minimalen Änderung der QALY, welche insbesondere in Gruppe 2 auch negativ ist (siehe Abschnitt 4.6) und der hohen Kosten führt die Berechnung der Kosten pro QALY zu extrem hohen Werten. Die Kosten pro QALY der Gruppen 1 und 2 sind in Tabelle 20 und Abbildung 17 dargestellt.

Eine Kosten-Nutzwertanalyse ist aufgrund des negativen Nutzens (siehe Abschnitt 4.6) des simulierten Screeningprogrammes nicht sinnvoll.

Tabelle 18: Kosten in Euro pro Person je Screeningstrategie

Screeningstrategie	Prävalenz hochgradige CAST im Intervall 0,01–1 %	Prävalenz hochgradige CAST im Intervall 15–20 %
Gruppe 0 (Kontrolle)	416 €	1530 €
Gruppe 1 (einmaliges Screening)	500 €	2410 €
Gruppe 2 (komplexes Screening)	586 €	3300 €

Abbildung 15: Kosten in Euro pro Person je Screeningstrategie

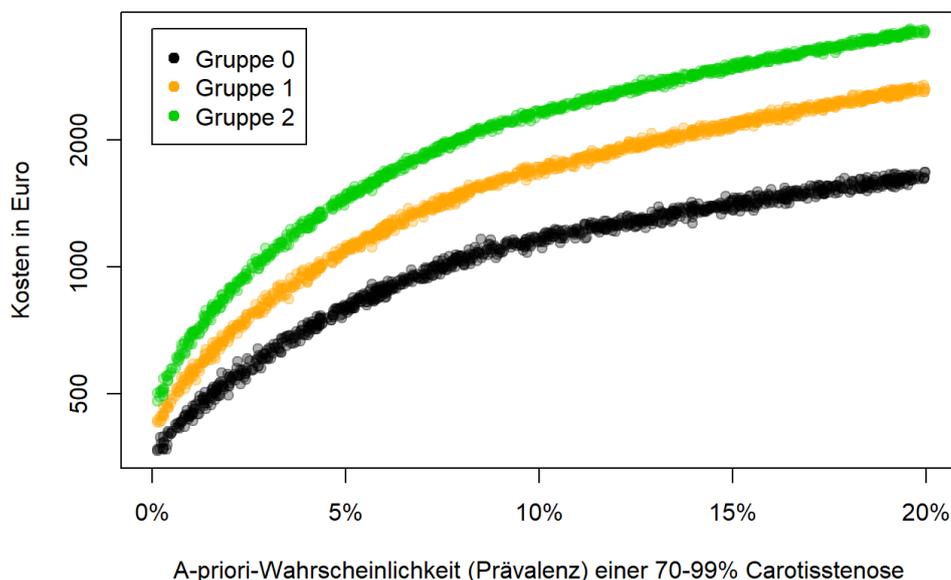
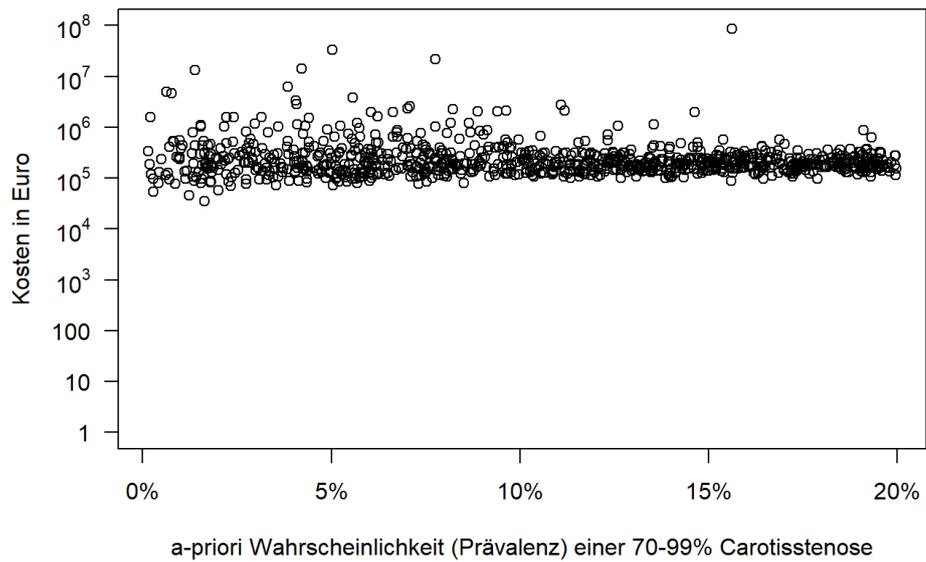


Tabelle 19: Kosten in Euro pro verhinderten Schlaganfall nach Screeningstrategie im Median

Screeningstrategie	Prävalenz hochgradige CAST im Intervall 0,01–1 %	Prävalenz hochgradige CAST im Intervall 15–20 %
Gruppe 1 (einmaliges Screening)	86 500 €	193 000 €
Gruppe 2 (komplexes Screening)	155 000 €	322 000 €

Abbildung 16: Kosten in Euro pro verhinderten Schlaganfall

Kosten pro verhindertem Schlaganfall Gruppe 1 vs Gruppe 0



Kosten pro verhindertem Schlaganfall Gruppe 2 vs Gruppe 0

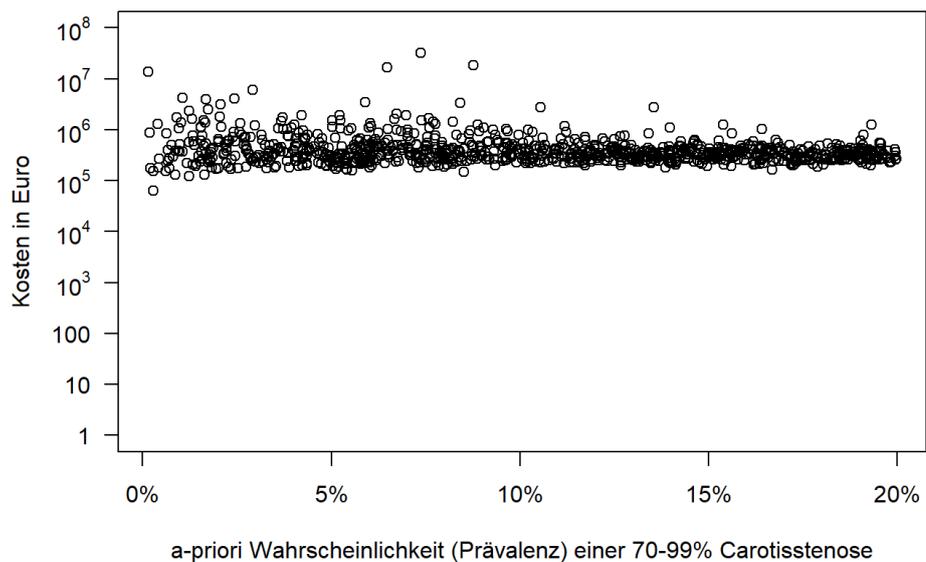
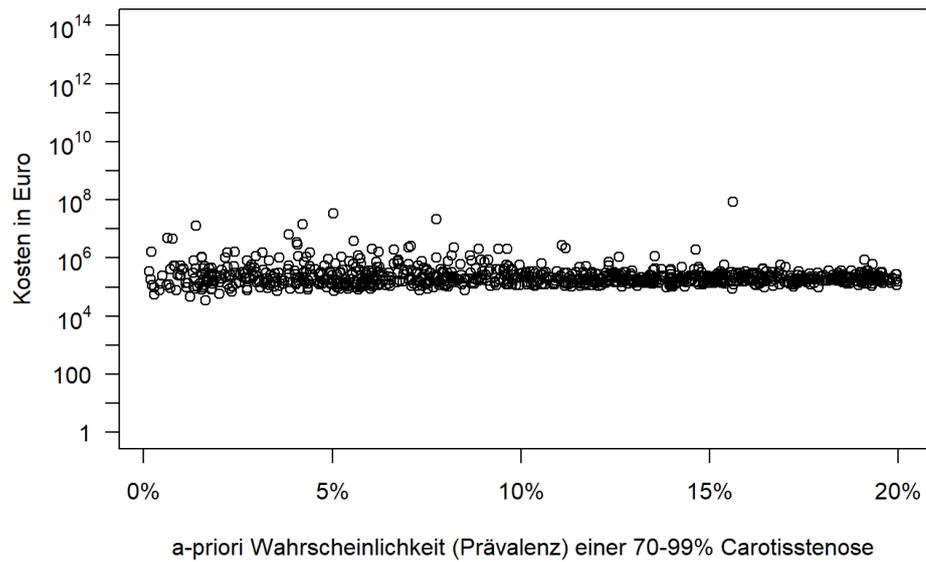


Tabelle 20: Kosten in Euro pro QALY nach Screeningstrategie im Median

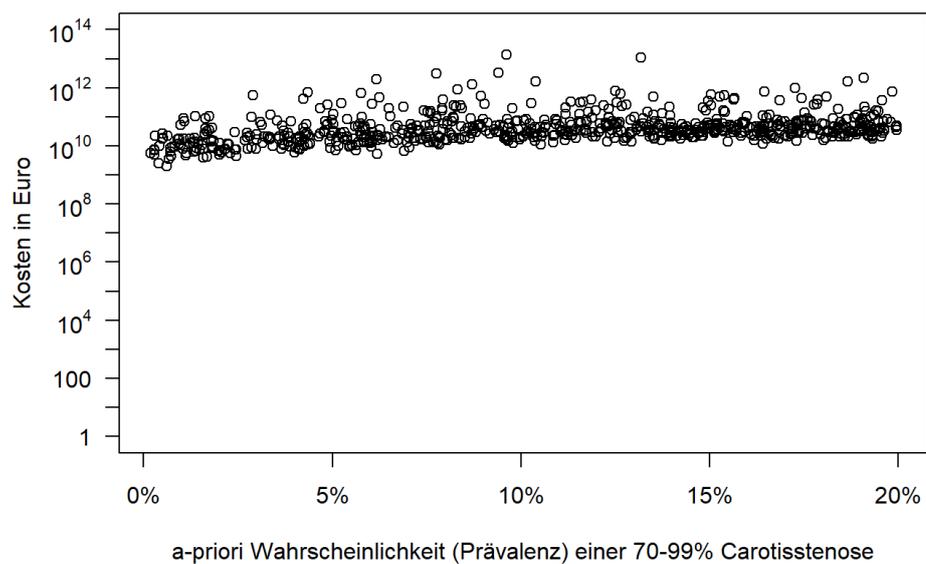
Screeningstrategie	Prävalenz hochgradige CAST im Intervall 0,01–1 %	Prävalenz hochgradige CAST im Intervall 15–20 %
Gruppe 1 (einmaliges Screening)	1,71 Milliarden €	21,2 Milliarden €
Gruppe 2 (komplexes Screening)	4,78 Milliarden €	37,2 Milliarden €

Abbildung 17: Kosten in Euro pro QALY

Kosten pro QALY Gruppe 1 vs Gruppe 0



Kosten pro QALY Gruppe 2 vs Gruppe 0



5 Diskussion

Studien zur Effektivität und Effizienz von Screeningprogrammen auf das Vorliegen einer Carotisstenose wurden bereits mehrfach veröffentlicht. Die vorliegende Arbeit ist die erste Arbeit, welche mehrere methodische Einschränkungen der bisherigen Studien überwindet. Hierzu zählen die feinere Graduierung der Stenosegrade, der Einbezug einer möglichen Progression der ACI-Stenose im Verlauf des Beobachtungszeitraumes, confirmatorische Untersuchungen durch MR-Angiographie, Re-screenings, in der Realität zu erwartende Interventionen in der Kontrollgruppe (beispielweise CEA nach TIA) und die Berücksichtigung sekundärer Endpunkte wie Myokardinfarkte und Hirnnervenläsionen. In der Analyse wurden drei Gruppen (Kontrolle, ein einmaliges Screeningprogramm und ein komplexes Screening) verglichen.

Die Analyse ergab, dass ein Screening einer Risikogruppe auf das Vorliegen einer Carotisstenose erst ab einer zu erwartenden A-priori-Wahrscheinlichkeit (Prävalenz) von mindestens 5–8 % effektiv ist, also netto Schlaganfälle verhindert werden könnten. Ab einer Prävalenz von ca. 5 % fällt die number needed to screen (NNS) auf ca. 500 und darunter. Außerdem zeigt diese Studie, dass ein einmaliges Screeningprogramm in Bezug auf verhinderte Schlaganfälle keinen relevanten Nachteil gegenüber einem komplexen Screeningprogramm hat und dabei den deutlichen Mehraufwand eines komplexen Screeningprogrammes vermeidet.

Trotz Verhinderung von Schlaganfällen führt die hohe Anzahl der dafür notwendigen Carotisendarterektomien (CEA) insgesamt zu einem Verlust von Lebensqualität in beiden simulierten Screeningprogrammen.

In Anbetracht des Verlusts von Lebensqualität, der hohen NNS und der enormen Kosten erscheint ein allgemeines Screening für das Vorliegen einer hochgradigen Carotisstenose als nicht zweckmäßig, während es in Kollektiven mit einer Prävalenz von mehr als 5–10% aus rein klinischer Sicht sinnvoll sein könnte.

5.1 Häufigkeit der Maßnahmen

Die Anzahl der zu erwartenden Screeninguntersuchungen stieg in allen drei Strategien stetig mit der Prävalenz einer 70–99 % Carotisstenose an. Sie lag im komplexen Screening zwischen 2:1 bis 5:1 höher als im einmaligen Screening.

In der Literatur konnten keine Studien identifiziert werden, die die Anzahl der Untersuchungen in einem Screeningprogramm für Carotisstenosen mit mehrfachem Re-screening veröffentlicht hatten. Whitty et al. (1998) sowie Kühnl et al. (2009) beschrieben die Durchführung und Effektivität eines

einmaligen Screenings. Aufgrund des einmaligen Charakters des Screenings entsprach die Zahl der Screeninguntersuchungen erwartungsgemäß genau der Teilnehmerzahl.

Die Anzahl der zu erwartenden Carotisendarteriekтомien (CEAs) in der vorliegenden Analyse war primär abhängig von der Prävalenz einer 70-99 % Carotisstenose in der untersuchten Patientenkohorte und der Sensitivität und Spezifität der Screeninguntersuchungen. Umso höher die Prävalenz lag, desto mehr Patienten wurden detektiert und therapiert. Dieser Zusammenhang wurde von Whitty et al. (1998) ebenfalls beschrieben.

5.2 Häufigkeit der Schlaganfälle

Die absolute Anzahl an verhinderten Schlaganfällen war im Vergleich zur Screeningkohorte von 100 000 Personen eher gering (Tabelle 17). Die Anzahl der zu erwartenden Schlaganfälle im komplexen Screening und im einmaligen Screening lag aber jeweils unter der Kontrollgruppe.

Um einen Vergleich mit der vorliegenden Literatur zu ermöglichen, wird die Kontrollgruppe mit einer Prävalenz von 7,5–10 % ausgewählt. In dieser Gruppe lag die Anzahl der Schlaganfälle im Median bei 7070 während des Beobachtungszeitraumes von 5 Jahren.

Um die Zahl 7070 in einer exemplarischen Rechnung zu verifizieren, wird zunächst betrachtet aus welchen Risikogruppen das ausgewählte Kollektiv besteht. Der Anteil der Patienten in der Gruppe „Keine Plaque“ lag bei unter 2 %, die Gruppe 1–49 % bei 65 %, die Gruppe 50–69 % bei 21 %, die Gruppe 70–99 % bei etwa 10 % und die Gruppe 100 % Plaque bei 1 %. Wenn man die in der Literatur veröffentlichten Risiken für einen ipsilateralen Schlaganfall innerhalb von 5 Jahren mit diesen Werten multipliziert (siehe Kapitel 3.8.3.2 „Ipsilateraler Schlaganfall, Spontanverlauf, asymptomatische Carotisstenose“), erhält man gerundet 5900 Schlaganfälle in 5 Jahren. Dies entspricht einer Abweichung von ungefähr 1200 Schlaganfällen in 5 Jahren. Diese Abweichung lässt sich auf mehrere Eigenschaften des hier vorgestellten Rechenmodells zurückführen. Erstens wurde in dieser Arbeit eine Progression der Carotisstenosen innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 5 Jahren simuliert. Dies führt zu einer Zunahme des Schlaganfallrisikos im Beobachtungszeitraum. Zweitens entwickelten ein Teil der zunächst asymptomatischen Patienten aufgrund der Plaque-Progression eine symptomatische Carotisstenose mit dadurch deutlich erhöhtem Risiko ("Jede symptomatische Stenose war mal asymptomatisch"). In dieser Simulation wurden symptomatische Patienten, entsprechend den Leitlinienempfehlungen, einer Behandlung hinzu geführt. Auch wenn diese Behandlung langfristig eine Reduktion des Schlaganfallrisikos zur Folge hat, führt diese im Falle einer CEA zunächst zu einem erhöhten perioperativen Risiko. Dies macht sich insbesondere beim Auftreten am Ende des Beobachtungszeitraumes bemerkbar.

5.3 Anzahl der verhinderten Schlaganfälle

Das Hauptziel eines Screeningprogrammes auf das Vorliegen einer Carotisstenose ist die Verhinderung von Schlaganfällen. In der Literatur fand sich keine randomisiert kontrollierte Studie zum Screening von Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose, die einen Gesundheitsvorteil zeigen konnte (Shenoy et al. 2012; Aboyans et al. 2018).

Die Ergebnisse dieser Arbeit für das einmalige und komplexe Screening zeigen, dass ein Screening von Populationen mit niedriger Prävalenz zu keiner Reduktion und ggf. aufgrund höherer Eingriffszahlen sogar zu einer Erhöhung der Schlaganfälle führen. Ab einer Prävalenz von 7,5–10 % im einmaligen Screening und ab 5–7,5 % im komplexen Screening lag das 95 %-Toleranzintervall unter 0 und damit profitierten 95 % der simulierten Kohorten von dem jeweiligen Screening.

Kühnl et al. (2009) berechneten in einer Simulation eine Reduktion von 38 Schlaganfällen bzw. 479 bei einer Prävalenz von 1 % bzw. 10 % in einem hypothetischen Kollektiv von 100 000 Menschen. Diese Werte lassen die Schlussfolgerung zu, dass auch bei niedriger Prävalenz zumindest ein kleiner Nutzen des Screenings vorhanden ist. Die Berechnungen von Whitty et al. 1998 ergaben bei einer Prävalenz von 1 % eine negative Bilanz von -30 Schlaganfälle auf 100 000 gescreenten Patienten. Das bedeutet, in der Screeninggruppe traten 30 Schlaganfälle mehr auf als in der Kontrollgruppe. Bei 5 % und 10 % Prävalenz lag die Anzahl der verhinderten Schlaganfälle bei 110 und 280 pro 100 000 gescreenten Patienten. Einschränkend ist zu erwähnen, dass diese Arbeiten auf deterministische Berechnungen beruhen, welche die zu erwartende Streuung nicht abschätzen können.

In den Arbeiten von Kühnel und Whitty wurden keine Progression der Carotisstenosen im Verlauf des Beobachtungszeitraumes berücksichtigt. Mit Zunahme des Schweregrades der Carotisstenosen steigt das Schlaganfallrisiko, so dass die Anzahl der auftretenden Schlaganfälle sich in den simulierten Kollektiven erhöhen müsste.

Im Gegensatz zu dieser Arbeit wurden in den beiden zitierten Arbeiten Carotisstenosen nur in hochgradig und nicht hochgradig eingeteilt. Abhängig vom Anteil der Personen mit mittelgradigen Carotisstenosen führt dies zu einer Unterschätzung des Risikos und damit zu einer geringeren prognostizierten Schlaganfallzahl.

Beide Arbeiten nutzten eine rein deterministische Berechnung der Risiken. Es wurden fixe Mittelwerte, basierend auf früheren Studien, zur Berechnung des Risikos auf einen Schlaganfall verwendet. Dies könnte zu einer Unter- oder Überschätzung des Risikos führen, da die Unsicherheit (Präzision des Schätzers, also z.B. der Standardfehler oder Konfidenzintervall) dieser Studiendaten sowie eine natürliche Variation (unaufgeklärte Varianz) nicht berücksichtigt wurden.

Es stellt sich die Frage, warum so wenige Schlaganfälle durch das Screening verhindert werden. Dazu ist das Wissen über die Ätiologie der Gesamtheit der Schlaganfälle relevant. Nur etwa 10–15 % aller ischämischen Schlaganfälle sind auf eine Thromboembolie einer zuvor asymptomatischen Carotisstenose von größer als 50 % zurückzuführen (Naylor 2015). Das bedeutet 85–90 % der auftretenden Schlaganfälle sind anderen Ursprungs und vor allem kardio-embolischer Natur. Diese Schlaganfälle sind durch ein Screening und Behandlung der asymptomatischen Carotisstenose nicht verhinderbar. Das Basisrisiko für einen carotisbedingten Schlaganfall bei asymptomatischer CAST ist niedrig. Die systematische Literaturanalyse der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose gab für das Risiko für einen manifesten ipsilateralen Hirninfarkt < 1 % (Stenose < 50 %), 0,8–2,4 % (Stenose 50–80 %) und 1–5 % (Stenose > 80 %) pro Jahr an (Eckstein et al. 2013).

Die CEA reduziert bei symptomatischer hochgradiger CAST das Schlaganfallrisiko relevant mit einer number needed to treat (NNT) von 3–15, um einen Schlaganfall zu verhindern. Bei asymptomatischer CAST dagegen liegt die NNT bei über 83 und höher (Streifler 2011; Bogiatzi et al. 2012). Es müssten also mindestens 83 CEAs durchgeführt werden, um 1 Schlaganfall zu verhindern.

Zudem spielt die Falsch-Positiv-Rate und die Falsch-Negativ-Rate des Screenings eine relevante Rolle. In nahezu jedem Screeningprogramm wird ein Anteil der Patienten falsch positiv und falsch negativ klassifiziert. Auf der einen Seite führt dies zu unnötigen Therapien mit erhöhtem Risiko und negativem Nutzen für die Betroffenen. Auf der anderen Seite wird die Erkrankung bei Betroffenen nicht erkannt. Diese erhalten dadurch keine Therapie mit der verbundenen Risikoreduktion. Grundsätzlich gilt, umso kleiner der Anteil der Erkrankten innerhalb des gescreenten Kollektivs ist, desto größer ist die Falsch-Positiv-Rate. Für die Falsch-Negativ-Rate ist dieser Zusammenhang entgegengesetzt. Bei Prävalenzen unter 20 % spielt die Falsch-Negativ-Rate eine untergeordnete Rolle. Insbesondere bei einer niedrigen Prävalenz von etwa 1 % ist sogar im Falle eines nahezu perfekten Screenings mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 99 % die Mehrheit der positiv getesteten Teilnehmer falsch positiv (Whitty et al. 1998).

Das niedrige Basisrisiko eines ipsilateralen carotisbedingten Schlaganfalls, die hohe NNT der CEA bei asymptomatischer CAST, und übliche Fehlklassifizierungen innerhalb eines Screenings führen in Summation zu einer geringen Anzahl verhinderter Schlaganfälle.

Ein Screening von Populationen mit niedriger Prävalenz einer Erkrankung ist nur bei Interventionen mit hoher Risikoreduktion bzw. Nutzen vertretbar.

5.4 Number needed to screen (NNS)

Die NNS wird häufig als Maß für die Effektivität eines Screeningprogrammes verwendet. Sie erfordert immer eine Präzisierung. In dieser Analyse bezog sich die NNS immer darauf, wie viele Personen gescreent werden müssen „um 1 Schlaganfall in 5 Jahren“ zu vermeiden. Die Berechnung erfolgte durch Division der verhinderten Schlaganfälle durch die Anzahl der gescreenten Patienten. Umso höher die NNS liegt, desto höher ist der Aufwand, der betrieben werden muss, um ein Ereignis zu verhindern. In Deutschland wird aktuell das Screening auf Brustkrebs und das Screening auf kolorektales Karzinom von den Krankenkassen übernommen. In beiden Screenings ist das zu verhinderte Ereignis Tod durch ein kolorektales Karzinom bzw. Mammakarzinom. Die NNS bei kolorektalen Karzinomen liegt bei etwa 377 (95 % CI, 249–887) (Fitzpatrick-Lewis et al. 2016). Für das Brustkrebsscreening wird eine NNS bei 40–49 jährigen Frauen von 588 (Hendrick et al. 2014), für Frauen zwischen 50–59 Jahren mit 351 und für Frauen zwischen 60–69 mit 233 (Hendrick et al. 2014) angegeben.

In dieser Arbeit lag die NNS in Gruppe 2 (komplexes Screening) zwischen 992 bei einer CAST-Prävalenz von 0–1 % und 241 bei einer CAST-Prävalenz von 10–15 %.

Kühnl et al. (2009) berechneten eine NNS von 2632 bei einer Prävalenz von 1 % und einer NSS von 209 bei einer Prävalenz von 10 %. In der Studie von Whitty et al. (1998) lag bei einer Prävalenz von 5 % bzw. 10 % die Anzahl der verhinderten Schlaganfälle bei 110 bzw. 280 pro 100 000 gescreenten Patienten. Dies würde einer NNS von 909 bzw. 357 entsprechen. Die in dieser Arbeit berechneten NNS liegen damit im Bereich der bereits veröffentlichten Daten.

Im Gegensatz zu den etablierten Vorsorgeuntersuchungen beim Mamma- und Kolonkarzinom wird in dieser Untersuchung nicht ein Todesfall, sondern ein Schlaganfall verhindert, welcher aber im Ausprägungsgrad von leichtgradig bis hochgradig variieren kann.

In der Leitlinie für evidenzbasierte Gesundheitsinformation wurde die NNS und NNT kritisch diskutiert. Besonders bei fehlenden Angaben zum Basisrisiko kann die Angabe einer NNS/NNT zur Überschätzung des Nutzens bzw. des Risikos führen (Lühnen et al. 2017). Wenn auch die NNS und NNT in der direkten Patienteninformation kritisch zu betrachten sind, haben sie im Bereich der gesundheitsökonomischen Evaluation einen festen Platz. Sie erlauben es, die Effektivität eines Screeningprogrammes einzuschätzen und dienen als Entscheidungshilfe für die Finanzierung von Gesundheitsleistungen, wie die Einführung eines Screeningprogrammes (Moore und McQuay 2008).

In dieser Arbeit wurde als Datengrundlage für den Nutzen einer CEA bei asymptomatischer Carotisstenose die vier großen Studien (ACST-1, CREST, ACAS sowie VACS) verwendet (Brott et al.

2010; Halliday et al. 2010; Mantese et al. 2010; Jonas et al. 2014). In der Asymptomatic Carotid Surgery Studie 1 (ACST-1) wurde die Reduzierung des Schlaganfallrisikos von 10,9 % auf 6,9 % durch eine CEA in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren berichtet (Halliday et al. 2010). Die Reduktion des Schlaganfallrisikos beträgt daher etwa ein Drittel innerhalb von 5 Jahren.

Diese Daten sind jedoch nicht ohne Weiteres auf die heutige Situation übertragbar, da in den o.g. Studien zur Effektivität der CEA im konservativen Arm eine im Vergleich zu heute weniger umfangreiche medikamentöse Therapie erfolgte. In neueren Untersuchungen ist das Schlaganfallrisiko von Patienten, die eine „best medical therapy“ (BMT) erhalten niedriger als in den o.g. Studien. Daher ist anzunehmen, dass der Vorteil einer CEA bei asymptomatischen Patienten mit einer hochgradigen Carotisstenose niedriger ist, als es die Daten der ACST-1 Studie suggerieren. Die daraus folgende Verringerung der zu verhindernden Schlaganfälle müsste zu einer Verschlechterung der Effektivität des Screenings führen. Unter Umständen soweit, dass ein Screening unabhängig von der Prävalenz grundsätzlich in Frage zu stellen ist, oder zumindest die daraus abzuleitenden Therapieempfehlungen neben einer CEA auch eine BMT kritisch in Erwägung ziehen müsste.

5.5 Nutzwertdifferenz

Das allgemeine Ziel eines Screeningprogrammes ist die Abwendung eines Risikos und somit die Steigerung der Lebensqualität in der jeweiligen Kohorte.

In der hier durchgeführten Studie zeigte sich dagegen in beiden Screeningstrategien (Gruppe 1 und 2) eine Abnahme der Gesamtsumme an QALYs und damit der Lebensqualität bezogen auf alle gescreenten Personen. Dieser Effekt ist mit ansteigender Prävalenz der Carotisstenose sogar zunehmend. Das bedeutet, je mehr Patienten im Rahmen der vorgeschlagenen Screeningstrategien behandelt werden, desto mehr sinkt insgesamt die Lebensqualität in dieser Patientengruppe. Dies überrascht zunächst, da die Anzahl der Schlaganfälle in den Screeningstrategien im Vergleich zur Kontrollgruppe niedriger ist. Zu erklären ist dies folgendermaßen: Der Effekt auf die Verbesserung der Lebensqualität bei Verhinderung eines Schlaganfalls kann sehr unterschiedlich ausfallen, da die Folgen eines Schlaganfalls in ihrer Ausprägung sehr unterschiedlich sein können. Zudem ist bekannt, dass mit zunehmendem Abstand zum Ereignis die Einschränkung der Lebensqualität geringer eingeschätzt wird (Gewöhnungseffekt, Anpassung, etc.) (Nord et al. 2009). Somit führt beispielsweise die Verhinderung von leichten Schlaganfällen zu einer nur geringgradigen Verbesserung der Lebensqualität.

Die Carotisstenose ist nur ein kleiner Anteil einer vielseitigen Anzahl von Ursachen für Schlaganfälle. Etwa 85–90 % aller Schlaganfälle entstehen durch andere Ursachen. Etwa 10–15 % der Schlaganfälle

werden durch Carotisstenose verursacht. Das Screeningprogramm kann davon nur einen Anteil verhindern, welcher abhängig ist von perioperativen Komplikationen, der Sensitivität und Spezifität der verwendeten Screeningverfahren und der daraus resultierenden Falsch-Positiv-Rate. Falsch-Positiv-Rate heißt, dass gesunde Probanden im Screening fälschlicherweise als krank eingestuft werden und somit einer unnötigen Therapie mit möglichen Komplikationen zugeführt werden. Die aktuell publizierten Sensitivitäten und Spezifitäten der Screeningverfahren sind im Verhältnis zur Prävalenz der Carotisstenose zu niedrig, um nicht zu einer hohen Falsch-Positiv-Rate zu führen.

Ein weiterer Grund für die insgesamt reduzierte Lebensqualität sind Komplikationen der CEA. Gefäßchirurgische Patienten zeigen aufgrund ihrer Morbidität ein erhöhtes Narkose- und Operationsrisiko. Die insgesamt selten auftretenden Myokardinfarkte sind aber als Komplikation besonders hervorzuheben, da sie die Lebensqualität der Betroffenen stark reduzieren. Aus den kanadischen Registerdaten der Vascular Quality Initiative (VQI) ist bekannt, dass die Häufigkeit eines perioperativen Myokardinfarktes innerhalb von 30 Tagen bei etwa 1 % liegt (Nejim et al. 2017). In den Qualitätssicherungsdaten des Aqua-Instituts lag die Häufigkeit von Myokardinfarkten nach CEA im Krankenhaus bei 0,4 % (Eckstein et al. 2017).

In der Kontrollgruppe blieb die Anzahl der Myokardinfarkte unabhängig von der Prävalenz einer Carotisstenose unverändert. Aufgrund fehlender Zahlen konnte jedoch nicht simuliert werden, dass z.B. Kohorten mit einer Prävalenz einer hochgradigen Carotisstenose von 10 % (und damit als hoch einzuschätzender Arterioskleroselast) auch ein erhöhtes spontanes Herzinfarkttrisiko im Vergleich zu Kohorten mit z.B. 1 %iger Prävalenz haben. Im Gegensatz dazu stieg die Anzahl der Myokardinfarkte in beiden Screeningstrategien mit Zunahme der Prävalenz der Carotisstenose. Dieser Anstieg war proportional mit der Anzahl der durchgeführten CEAs und im hier durchgeführten Rechenmodell der größte Einflussfaktor auf die postoperative Lebensqualität.

Laut der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose sollte die CEA eine Komplikationsrate von 3 % nicht überschreiten (Eckstein et al. 2013). Dieser Richtwert wurde im simulierten Screeningprogramm eingehalten. Auf Basis des in dieser Arbeit vorgestellten Screeningprogrammes, würde sich, angewendet auf eine breite Masse der Allgemeinbevölkerung, die CEA im Vergleich zu BMT als nicht ausreichend effektiv erweisen. Der Grund dafür ist das geringe Risiko-Nutzen-Verhältnis bei Patienten mit einer asymptomatischen Carotisstenose.

Außerdem reduziert jede perioperative Komplikation den Nutzen der CEA und damit eines möglichen Screeningprogrammes.

5.6 Limitationen

Im vorgestellten Rechenmodell handelt es sich um eine theoretische Modellierung. Konzeptionell kann sich diese nur der Realität annähern, aber keinesfalls Beobachtungsstudien oder randomisiert kontrollierte Studien ersetzen. Die Aussagekraft des Rechenmodells beruht neben der korrekten Modellierung der Prozesse wesentlich auf der Korrektheit der Eingangsparameter. Bei der sehr heterogenen Datengrundlage, die von kontrollierten randomisierten Studien bis zur reinen Expertenmeinung reicht, unterliegen die Eingangsparameter einer hohen Unsicherheit. Diese Unsicherheit bzw. Varianz wurde im Rechenmodell durch die Simulation mit statistischen Verteilungen zumindest reduziert. Insbesondere gab es nur wenige Daten zum Schlaganfallrisiko der Kontrollgruppe. Nach Optimierung der „best medical therapy“ (BMT) in den letzten 10–15 Jahren ist in der Kontrollgruppe von einem niedrigeren Schlaganfallrisiko auszugehen, als hier simuliert wurde. Dies würde den Nutzen des Screenings deutlich reduzieren. Es ist davon auszugehen, dass viele Patienten mit einer bisher nicht erkannten asymptomatischen Carotisstenose eine Behandlung einer der Komorbiditäten (Diabetes Typ II, PAVK, arterielle Hypertonie, KHK, Hyperlipidämie) erhalten. Diese schon medikamentös therapierten Patienten hätten ein niedrigeres Schlaganfallrisiko und würden nur gering von einer Diagnose und Therapie profitieren. Eine weitere Limitation dieser Studie ist die Verwendung der CEA als alleinige Therapiemethode im Falle einer hochgradigen asymptomatischen Carotisstenose. Die Integration des Carotis-Stentings (CAS) inklusive aller differenziellen Risiken und Übergangswahrscheinlichkeiten hätte jedoch den Rahmen des Simulationsmodells überschritten.

5.7 Abschließende Bewertung

Trotz aller beschriebenen Limitationen simuliert diese Studie erstmalig eine Vielzahl praxisrelevanter Merkmale. Sie berücksichtigt mehrere Abstufungen der Stenosegrade, die Progression der Carotisstenose im Verlauf des Beobachtungszeitraumes und mögliche therapeutische Interventionen in der Kontrollgruppe. Zudem wurden die Effekte eines Re-Screenings, der möglichen Komplikationen der CEA und der Einfluss eines Screenings auf die Lebensqualität der Probanden einbezogen. Des Weiteren wurde die hohe Unsicherheit der Eingangsparameter berücksichtigt, indem die Risiken jedes Probanden individuell in einer Mikro-Simulation berechnet wurden.

Es handelt sich hierbei um die bisher komplexeste Simulation eines Screeningprogrammes für asymptotische Carotisstenosen. Die Analyse ergab, dass ein Screening einer Risikogruppe auf das Vorliegen einer Carotisstenose erst ab einer zu erwartenden A-priori-Wahrscheinlichkeit (Prävalenz) von mindestens 5–8 % effektiv ist, also netto Schlaganfälle verhindert werden könnten. Ab einer Prävalenz von ca. 5 % fällt die number needed to screen (NNS) auf ca. 500 und darunter. Außerdem zeigt diese Studie, dass ein einmaliges Screeningprogramm in Bezug auf verhinderte Schlaganfälle keinen relevanten Nachteil gegenüber einem komplexen Screeningprogramm hat und dabei den deutlichen Mehraufwand eines komplexen Screeningprogrammes vermeidet.

Trotz Verhinderung von Schlaganfällen führt die hohe Anzahl der dafür notwendigen Carotisendarteriekтомien (CEA) insgesamt zu einem Verlust von Lebensqualität in beiden simulierten Screeningprogrammen.

In Anbetracht des Verlusts von Lebensqualität, der hohen NNS und der enormen Kosten erscheint ein allgemeines Screening für das Vorliegen einer hochgradigen Carotisstenose als nicht zweckmäßig, während es in Kollektiven mit einer Prävalenz von mehr als 5–8% aus rein klinischer Sicht sinnvoll sein könnte.

6 Literaturverzeichnis

- Aarnio E, Korhonen MJ, Huupponen R, Martikainen J (2015): Cost-effectiveness of statin treatment for primary prevention in conditions of real-world adherence--estimates from the Finnish prescription register. *Atherosclerosis* 239, 240–247
- Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet J-P, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I, ESC Scientific Document Group (2018): 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* 39, 763–816
- AbuRahma AF, Stone PA, Abu-Halimah S, Welch CA (2006): Natural history of carotid artery occlusion contralateral to carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 44, 62–66
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A (2009): Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 373, 1849–1860
- AQUA–Institut (2009): Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2009 10/2 – Karotis-Rekonstruktion. https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2009/bu_Gesamt_10N2-KAROT_2009.pdf; Zugriff am 24.07.2016
- AQUA–Institut (2010): Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2010 10/2 – Karotis-Rekonstruktion. https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2010/bu_Gesamt_10N2-KAROT_2010.pdf; Zugriff am 24.07.2016
- AQUA–Institut (2011): Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2011 10/2 – Karotis-Rekonstruktion. https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2011/bu_Gesamt_10N2-KAROT_2011.pdf; Zugriff am 24.07.2016
- AQUA–Institut (2012): Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2012 10/2 – Karotis-Rekonstruktion. https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2012/bu_Gesamt_10N2-KAROT_2012.pdf; Zugriff am 24.07.2016
- AQUA–Institut (2013): Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2013 10/2 – Karotis-Rekonstruktion. https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2013/bu_Gesamt_10N2-KAROT_2013.pdf; Zugriff am 24.07.2016
- AQUA–Institut (2014): Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2014 10/2 – Karotis-Rekonstruktion. https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2014/bu_Gesamt_10N2-KAROT_2014.pdf; Zugriff am 24.07.2016
- Ara R, Brazier JE (2011): Using Health State Utility Values from the General Population to Approximate Baselines in Decision Analytic Models when Condition-Specific Data are Not Available. *Value in Health* 14, 539–545

- Arazi HC, Capparelli FJ, Linetzky B, Rebolledo FP, Augustovski F, Wainsztein NA (2008): Carotid endarterectomy in asymptomatic carotid stenosis: A decision analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 110, 472–479
- Arning C, Widder B, Reutern GM von, Stiegler H, Görtler M (2010): Ultraschallkriterien zur Graduierung von Stenosen der A. carotis interna – Revision der DEGUM-Kriterien und Transfer in NASCET-Stenosierungsgrade. *Ultraschall in Med* 31, 251–257
- Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches (2003): Gesundheitsökonomie: Zur Logik der Kosteneffektivität. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/38059/Gesundheitsoekonomie-Zur-Logik-der-Kosteneffektivitaet>; Zugriff am 15.11.2018
- Autret A, Saudeau D, Bertrand PH, Pourcelot L, Marchal C, De Boisvilliers S (1987): STROKE RISK IN PATIENTS WITH CAROTID STENOSIS. *The Lancet* 329, 888–890
- Ay H, Arsava EM, Andsberg G, Benner T, Brown RD, Chapman SN, Cole JW, Delavaran H, Dichgans M, Engström G, Giral-Steinhauer E, Grewal RP, Gwinn K, Jern C, Jimenez-Conde J, Jood K, Katsnelson M, Kissela B, Kittner SJ, Kleindorfer DO, Labovitz DL, Lanfranconi S, Lee J-M, Lehm M, Lemmens R, Levi C, Li L, Lindgren A, Markus HS, McArdle PF, Melander O, Norrving B, Peddaredygarari LR, Pedersén A, Pera J, Rannikmäe K, Rexrode KM, Rhodes D, Rich SS, Roquer J, Rosand J, Rothwell PM, Rundek T, Sacco RL, Schmidt R, Schürks M, Seiler S, Sharma P, Slowik A, Sudlow C, Thijs V, Woodfield R, Worrall BB, Meschia JF (2014): Etiologic Ischemic Stroke Phenotypes in the NINDS Stroke Genetics Network. *Stroke* 45, 3589–3596
- Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, Sacco RL, Elkind MSV (2012): Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 43, 1212–1217
- Beck JR, Pauker SG (1983): The Markov Process in Medical Prognosis. *Med Decis Making* 3, 419–458
- Bock RW, Gray-Weale AC, Mock PA, App Stats M, Robinson DA, Irwig L, Lusby RJ (1993): The natural history of asymptomatic carotid artery disease. *J Vasc Surg* 17, 160–169; discussion 170-171
- Bogiatzi C, Cocker MS, Beanlands R, Spence JD (2012): Identifying high-risk asymptomatic carotid stenosis. *Expert Opinion on Medical Diagnostics*
- Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Ederle J, van der Worp HB, de Borst GJ, Mali WPTM, Beard JD, Cleveland T, Engelter ST, Lyrer PA, Ford GA, Dorman PJ, Brown MM (2015): Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 385, 529–538
- Brett AS, Levine JD (2014): The case against identifying carotid stenosis in asymptomatic patients. *JAMA Intern Med* 174, 2004–2008
- Brott TG, Hobson RW, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF (2010): Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med* 363, 11–23

- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2013): Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>; Zugriff am 24.06.2019
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2019): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung, 5. Auflage. Version 1. <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>; Zugriff am 24.06.2019
- Cao P, De Rango P, Zannetti S, Giordano G, Ricci S, Celani MG (2000): Eversion versus conventional carotid endarterectomy for preventing stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
- Cardona P, Rubio F, Martinez-Yélamos S, Krupinski J (2007): Endarterectomy, best medical treatment or both for stroke prevention in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Cerebrovasc Dis* 24 Suppl 1, 126–133
- Carrea R, Molins M, Murphy G (1955): [Surgery of spontaneous thrombosis of the internal carotid in the neck; carotido-carotid anastomosis; case report and analysis of the literature on surgical cases]. *Medicina (B Aires)* 15, 20–29
- Chappell FM, Wardlaw JM, Young GR, Gillard JH, Roditi GH, Yip B, Pell JP, Rothwell PM, Brown MM, Gough MJ, Randall MS (2009): Carotid artery stenosis: accuracy of noninvasive tests--individual patient data meta-analysis. *Radiology* 251, 493–502
- de Weerd M, Greving JP, de Jong AWF, Buskens E, Bots ML (2009): Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis according to age and sex: systematic review and meta-regression analysis. *Stroke* 40, 1105–1113
- de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, Rosvall M, Sitzer M, Buskens E, Bots ML (2010): Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke* 41, 1294–1297
- de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, Lorenz MW, Mathiesen EB, O'Leary DH, Rosvall M, Sitzer M, de Borst GJ, Buskens E, Bots ML (2014): Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. *Stroke* 45, 2366–2371
- DeBakey ME (1975): Successful Carotid Endarterectomy For Cerebrovascular Insufficiency: Nineteen-Year Follow-up. *JAMA* 233, 1083–1085
- Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft (DSG), Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) (2015): S3-Leitlinie zur Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-133l_S3_Sekun%C3%A4rprophylaxe_isch%C3%A4mischer_Schlaganfall_2015-02.pdf; Zugriff am 24.06.2019
- Eckstein H-H, Ringleb P, Allenberg J-R, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O (2008): Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *The Lancet Neurology* 7, 893–902

- Eckstein H-H, Kühnl A, Dörfler A, Kopp IB, Lawall H, Ringleb PA, Multidisciplinary German-Austrian guideline based on evidence and consensus (2013): The diagnosis, treatment and follow-up of extracranial carotid stenosis. *Dtsch Ärztebl Int* 110, 468–476
- Eckstein H-H, Tsantilas P, Kühnl A, Haller B, Breitzkreuz T, Zimmermann A, Kallmayer M (2017): Surgical and Endovascular Treatment of Extracranial Carotid Stenosis. *Deutsches Aerzteblatt Online*
- Ellis MR, Franks PJ, Cuming R, Powell JT, Greenhalgh RM (1992): Prevalence, progression and natural history of asymptomatic carotid stenosis: is there a place for carotid endarterectomy? *Eur J Vasc Surg* 6, 172–177
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group (1998): Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351, 1379–1387
- EuroQol Group (1990): EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16, 199–208
- Fisher M (1951): OCCLUSION OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY. *Archives of Neurology And Psychiatry* 65, 346
- Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Warren R, Kenny M, Sherifali D, Raina P (2016): Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer*
- Fokkema M, Vrijenhoek JEP, Den Ruijter HM, Groenwold RHH, Schermerhorn ML, Bots ML, Pasterkamp G, Moll FL, De Borst GJ, TREAT CARE Study Group (2015): Stenting versus endarterectomy for restenosis following prior ipsilateral carotid endarterectomy: an individual patient data meta-analysis. *Ann Surg* 261, 598–604
- Frericks H, Kievit J, van Baalen JM, van Bockel JH (1998): Carotid recurrent stenosis and risk of ipsilateral stroke: a systematic review of the literature. *Stroke* 29, 244–250
- Galvao LF, Pierri-Galvao M (2010): Analysis of a vascular screening program in a rural community. *J Cardiovasc Dis Res* 1, 92–95
- GKV-Spitzenverband (2015): Bundesbasisfallwert (BBFW) - GKV-Spitzenverband. <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/bundesbasisfallwert.jsp>; Zugriff am 21.10.2017
- Gold MR, Siegel O of the AS for PHJE, Siegel JE, Russell LB, Russell P at the C for HELB, Weinstein MC, Weinstein P in the D of HP& MS of PHMC: Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Oxford University Press, USA 1996
- Golder W: Entscheidungsanalysen in der Radiologie mit Hilfe von Markov-Modellen. In: *RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. Band 172; Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York 2000, 80–85
- Goodney PP, Nolan BW, Eldrup-Jorgensen J, Likosky DS, Cronenwett JL, Vascular Study Group of Northern New England (2010): Restenosis after carotid endarterectomy in a multicenter regional registry. *J Vasc Surg* 52, 897–904, 905.e1–2; discussion 904-905

- Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H, Kamel H, Pandya A, Giambrone AE, Wright D, Pain KJ, Mtui EE, Suri JS, Sanelli PC, Mushlin AI (2015): Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 46, 91–97
- Hadar N, Raman G, Moorthy D, O'Donnell TF, Thaler DE, Feldmann E, Lau J, Kitsios GD, Dahabreh IJ (2014): Asymptomatic carotid artery stenosis treated with medical therapy alone: temporal trends and implications for risk assessment and the design of future studies. *Cerebrovasc Dis* 38, 163–173
- Hahn C, Schwartz MA (2009): Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10, 53–62
- Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, Pan H, Peto R, Potter J, Rahimi K, Rau A, Robertson S, Streifler J, Thomas D (2010): 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 376, 1074–1084
- Halm EA, Tuhim S, Wang JJ, Rockman C, Riles TS, Chassin MR (2009): Risk Factors for Perioperative Death and Stroke After Carotid Endarterectomy Results of the New York Carotid Artery Surgery Study. *Stroke* 40, 221–229
- Hansson GK (2005): Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352, 1685–1695
- Hendrick RE, Helvie MA, Hardesty LA (2014): Implications of CISNET Modeling on Number Needed to Screen and Mortality Reduction With Digital Mammography in Women 40–49 Years Old. *American Journal of Roentgenology* 203, 1379–1381
- Henriksson M, Lundgren F, Carlsson P (2008): Cost-effectiveness of endarterectomy in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Br J Surg* 95, 714–720
- Hermanns PM, Filler G, Roscher B: GOÄ 2015: Gebührenordnung für Ärzte - Kommentare, Analoge Bewertungen, Abrechnungstipps, Anmerkungen und Beschlüsse der BÄK, IGeL. Springer-Verlag 2015
- Heuschmann P, Busse O, Wagner M, Endres M, Villringer A, Röther J, Kolominsky-Rabas P, Berger K (2010): Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie* 37, 333–340
- Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB, Wright CB (1993): Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 328, 221–227
- Hobson RW, Brott T, Ferguson R, Roubin G, Moore W, Kuntz R, Howard G, Ferguson J (1997): CREST: carotid revascularization endarterectomy versus stent trial. *Cardiovasc Surg* 5, 457–458
- Högberg D, Kragsterman B, Björck M, Tjärnström J, Wanhainen A (2014): Carotid Artery Atherosclerosis Among 65-year-old Swedish Men – A Population-based Screening Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 48, 5–10
- Hogendoorn W, Moll FL, Sumpio BE, Hunink MM (2016): Clinical decision analysis and markov modeling for surgeons: An introductory overview. *Annals of surgery* 264, 268–274

Ikeda N, Torii R (2005): When does atherosclerosis become irreversible? Chronological change from an early to an advanced atherosclerotic lesion observed by angioscopy. *Angiology* 56, 361–370

InEK GmbH (2015): DRG Systemjahr 2015 Datenjahr 2013. http://www.g-drg.de/Archiv/DRG_Systemjahr_2015_Datenjahr_2013; Zugriff am 21.10.2017

IQTIG (2017): Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016 Karotis-Revaskularisation. https://iqtig.org/downloads/berichte/2016/Buaw_2016_INDIREKT.zip; Zugriff am 02.08.2019

Jonas DE, Feltner C, Amick HR, Sheridan S, Zheng Z-J, Watford DJ, Carter JL, Rowe CJ, Harris R (2014): Screening for asymptomatic carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 161, 336–346

Kakkos SK, Nicolaides AN, Charalambous I, Thomas D, Giannopoulos A, Naylor AR, Geroulakos G, Abbott AL (2014): Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *Journal of Vascular Surgery* 59, 956-967.e1

Kassebaum NJ, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown J, Carter A, Casey DC, Charlson FJ, Coates MM, Coggeshall M, Cornaby L, Dandona L, Dicker DJ, Erskine HE, Ferrari AJ, Fitzmaurice C, Foreman K, Forouzanfar MH, Fullman N, Gething PW, Goldberg EM, Graetz N, Haagsma JA, Hay SI, Johnson CO, Kemmer L, Khalil IA, Kinfu Y, Kutz MJ, Kyu HH, Leung J, Liang X, Lim SS, Lozano R, Mensah GA, Mikesell J, Mokdad AH, Mooney MD, Naghavi M, Nguyen G, Nsoesie E, Pigott DM, Pinho C, Rankin Z, Reinig N, Salomon JA, Sandar L, Smith A, Sorensen RJD, Stanaway J, Steiner C, Teeple S, Troeger C, Truelsen T, VanderZanden A, Wagner JA, Wanga V, Whiteford HA, Zhou M, Zoeckler L, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abraham B, Abubakar I, Abu-Raddad LJ, Abu-Rmeileh NME, Achoki T, Ackerman IN, Adebisi AO, Adedeji IA, Adsuar JC, Afanvi KA, Afshin A, Agardh EE, Agarwal A, Agarwal SK, Ahmed MB, Kiadaliri AA, Ahmadi H, Akseer N, Al-Aly Z, Alam K, Alam NKM, Aldhahri SF, Alegretti MA, Aleman AV, Alemu ZA, Alexander LT, Ali R, Alkerwi A, Alla F, Allebeck P, Allen C, Alsharif U, Altirkawi KA, Martin EA, Alvis-Guzman N, Amare AT, Amberbir A, Amegah AK, Amini H, Ammar W, Amrock SM, Anderson GM, Anderson BO, Antonio CAT, Anwar P, Ärnlöv J, Arsenijevic VSA, Artaman A, Asayesh H, Asghar RJ, Avokpaho EFGA, Awasthi A, Quintanilla BPA, Azzopardi P, Bacha U, Badawi A, Balakrishnan K, Banerjee A, Barac A, Barker-Collo SL, Bärnighausen T, Barregard L, Barrero LH, Basu S, Bayou TA, Beardsley J, Bedi N, Beghi E, Bell B, Bell ML, Benjet C, Bennett DA, Bensenor IM, Berhane A, Bernabé E, Betsu BD, Beyene AS, Bhala N, Bhansali A, Bhatt S, Biadgilign S, Bienhoff K, Bikbov B, Abdulhak AAB, Biryukov S, Bisanzio D, Bjertness E, Blore JD, Borschmann R, Boufous S, Bourne RRA, Brainin M, Brazinova A, Breitborde NJK, Brugha TS, Buchbinder R, Buckle GC, Butt ZA, Calabria B, Campos-Nonato IR, Campuzano JC, Carabin H, Carapetis JR, Cárdenas R, Carrero JJ, Castañeda-Orjuela CA, Rivas JC, Catalá-López F, Cavalleri F, Chang J-C, Chiang PP-C, Chibalabala M, Chibueze CE, Chisumpa VH, Choi J-YJ, Choudhury L, Christensen H, Ciobanu LG, Colistro V, Colomar M, Colquhoun SM, Cortinovis M, Crump JA, Damasceno A, Dandona R, Dargan PI, Neves J das, Davey G, Davis AC, Leo DD, Degenhardt L, Gobbo LCD, Derrett S, Jarlais DCD, deVeber GA, Dharmaratne SD, Dhillon PK, Ding EL, Doyle KE, Driscoll TR, Duan L, Dubey M, Duncan BB, Ebrahimi H, Ellenbogen RG, Elyazar I, Endries AY, Ermakov SP, Eshrati B, Esteghamati A, Estep K, Fahimi S, Farid TA, Farinha CS e S, Faro A, Farvid MS, Farzadfar F, Feigin VL, Fereshtehnejad S-M, Fernandes JG, Fernandes JC, Fischer F, Fitchett JRA, Foigt N, Fowkes FGR, Franklin RC, Friedman J, Frostad J, Fürst T, Futran ND, Gabbe B, Gankpé FG, Garcia-Basteiro AL, Gebrehiwot TT, Gebremedhin AT, Geleijnse JM, Gibney KB, Gillum RF, Ginawi IAM, Giref AZ, Giroud M, Gishu MD, Giussani G, Godwin WW, Gomez-Dantes H, Gona P, Goodridge A, Gopalani SV, Gotay CC, Goto A, Gouda HN, Gughani H, Guo Y, Gupta Rahul, Gupta Rajeev, Gupta V, Gutiérrez RA, Hafezi-Nejad N, Haile D, Hailu AD, Hailu GB, Halasa YA, Hamadeh RR, Hamidi S, Hammami M, Handal AJ, Hankey GJ, Harb HL, Harikrishnan S, Haro JM, Hassanvand MS, Hassen TA, Havmoeller R, Hay RJ, Hedayati MT, Heredia-Pi IB, Heydarpour P, Hoek HW, Hoffman DJ, Horino M, Horita N, Hosgood HD, Hoy DG, Hsairi M, Huang H, Huang JJ, Iburg KM, Idrisov BT, Innos K, Inoue M, Jacobsen KH, Jauregui A, Jayatilleke AU, Jeemon P, Jha V, Jiang G, Jiang Y, Jibat T, Jimenez-Corona A, Jin Y, Jonas JB, Kabir Z, Kajungu DK, Kalkonde Y, Kamal R, Kan H, Kandel A, Karch A, Karema CK, Karimkhani C, Kasaeian A, Katibeh M, Kaul A, Kawakami N, Kazi DS, Keiyoro PN, Kemp AH, Kengne AP, Keren A, Kesavachandran CN, Khader YS, Khan AR, Khan EA, Khang Y-H, Khoja TAM, Khubchandani J, Kieling C, Kim C, Kim D, Kim YJ, Kissoon N, Kivipelto M, Knibbs LD, Knudsen AK, Kokubo Y, Kolte D, Kopec JA, Koul PA, Koyanagi A, Defo BK, Kuchenbecker RS, Bicer BK, Kuipers EJ, Kumar GA, Kwan GF, Laloo R, Lallukka T, Larsson A, Latif AA, Lavados PM, Lawrynowicz AEB, Leasher JL, Leigh J, Leung R, Li Yichong, Li Yongmei, Lipshultz SE, Liu PY, Liu Y, Lloyd BK, Logroscino G, Looker KJ, Lotufo PA, Lucas RM, Lunevicius R, Lyons RA, Razek HMAE, Mahdavi M, Majdan M, Majeed A, Malekzadeh R, Malta DC, Marcenes W, Martinez-Raga J, Masiye F, Mason-Jones AJ, Matzopoulos R, Mayosi BM, McGrath JJ, McKee M, Meaney PA, Mehari A, Melaku YA, Memiah P, Memish ZA, Mendoza W, Meretoja A, Meretoja TJ, Mesfin YM, Mhimbira FA, Milleer A, Miller TR, Mills EJ, Mirarefin M, Mirrakhimov EM, Mitchell PB, Mock CN, Mohammad KA, Mohammadi A, Mohammed S,

Monasta L, Hernandez JCM, Montico M, Moradi-Lakeh M, Mori R, Mueller UO, Mumford JE, Murdoch ME, Murthy GVS, Nachega JB, Naheed A, Naldi L, Nangia V, Newton JN, Ng M, Ngalesoni FN, Nguyen QL, Nisar MI, Pete PMN, Nolla JM, Norheim OF, Norman RE, Norrving B, Obermeyer CM, Ogbo FA, Oh I-H, Oladimeji O, Olivares PR, Olusanya BO, Olusanya JO, Oren E, Ortiz A, Ota E, Oyekale AS, Pa M, Park E-K, Parsaeian M, Patten SB, Patton GC, Pedro JM, Pereira DM, Perico N, Pesudovs K, Petzold M, Phillips MR, Piel FB, Pillay JD, Pishgar F, Plass D, Polinder S, Popova S, Poulton RG, Pourmalek F, Prasad NM, Qorbani M, Rabiee RHS, Radfar A, Rafay A, Rahimi K, Rahimi-Movaghar V, Rahman M, Rahman MHU, Rahman SU, Rai D, Rai RK, Rajsic S, Raju M, Ram U, Ranganathan K, Refaat AH, Reitsma MB, Remuzzi G, Resnikoff S, Reynolds A, Ribeiro AL, Ricci S, Roba HS, Rojas-Rueda D, Ronfani L, Roshandel G, Roth GA, Roy A, Sackey BB, Sagar R, Sanabria JR, Sanchez-Niño MD, Santos IS, Santos JV, Sarmiento-Suarez R, Sartorius B, Satpathy M, Savic M, Sawhney M, Schmidt MI, Schneider IJC, Schutte AE, Schwebel DC, Seedat S, Sepanlou SG, Servan-Mori EE, Shahrzad S, Shaikh MA, Sharma R, She J, Sheikhabahaei S, Shen J, Sheth KN, Shibuya K, Shigematsu M, Shin M-J, Shiri R, Sigfusdottir ID, Silva DAS, Silverberg JI, Simard EP, Singh A, Singh JA, Singh PK, Skirbekk V, Skogen JC, Soljak M, Sørreide K, Sorensen RJD, Sreeramareddy CT, Stathopoulou V, Steel N, Stein DJ, Stein MB, Steiner TJ, Stovner LJ, Stranges S, Stroumpoulis K, Sunguya BF, Sur PJ, Swaminathan S, Sykes BL, Szoeki CEI, Tabarés-Seisdedos R, Tandon N, Tanne D, Tavakkoli M, Taye B, Taylor HR, Ao BJT, Tegegne TK, Tekle DY, Terkawi AS, Tessema GA, Thakur JS, Thomson AJ, Thorne-Lyman AL, Thrift AG, Thurston GD, Tobe-Gai R, Tonelli M, Topor-Madry R, Topouzis F, Tran BX, Truelsen T, Dimbuene ZT, Tsilimbaris M, Tura AK, Tuzcu EM, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Undurraga EA, Uneke CJ, Uthman OA, Gool CH van, Os J van, Vasankari T, Vasconcelos AMN, Venketasubramanian N, Violante FS, Vlassov VV, Vollset SE, Wagner GR, Wallin MT, Wang L, Weichenthal S, Weiderpass E, Weintraub RG, Werdecker A, Westerman R, Wijeratne T, Wilkinson JD, Williams HC, Wiysonge CS, Woldeyohannes SM, Wolfe CDA, Won S, Xu G, Yadav AK, Yakob B, Yan LL, Yano Y, Yaseri M, Ye P, Yip P, Yonemoto N, Yoon S-J, Younis MZ, Yu C, Zaidi Z, Zaki MES, Zeeb H, Zodpey S, Zonies D, Zuhlke LJ, Vos T, Lopez AD, Murray CJL (2016): Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 388, 1603–1658

Kiechl S, Willeit J (1999): The Natural Course of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 19, 1484–1490

Knappich C, Kuehnl A, Tsantilas P, Schmid S, Breikreuz T, Kallmayer M, Zimmermann A, Eckstein H-H (2017): The Use of Embolic Protection Devices Is Associated With a Lower Stroke and Death Rate After Carotid Stenting. *JACC Cardiovasc Interv* 10, 1257–1265

Kresowik TF, Bratzler DW, Kresowik RA, Hendel ME, Grund SL, Brown KR, Nilasena DS (2004): Multistate improvement in process and outcomes of carotid endarterectomy. *Journal of Vascular Surgery* 39, 372–380

Kühnl A, Dirrigl A-M, Eckstein H-H (2009): Extrakranielle Karotisstenose: Wer soll gescreent werden? *Gefäßchirurgie* 14, 362–369

Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, Chiu D, Gonzales NR, Burke JL, Rinaldi M, Elmore JR, Weaver FA, Narins CR, Foster M, Hodgson KJ, Shepard AD, Meschia JF, Bergelin RO, Voeks JH, Howard G, Brott TG, CREST Investigators (2012): Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 11, 755–763

- Law MR, Morris JK, Wald NJ (2009): Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338, b1665
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK (2011): Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 473, 317–325
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, AlMazroa MA, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Abdulhak AB, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FGR, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo J-P, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Memish ZA, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KMV, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh P-H, Yip P, Zabetian A, Zheng Z-J, Lopez AD, Murray CJ (2012): Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 380, 2095–2128
- Luebke T, Brunkwall J (2016a): Development of a Microsimulation Model to Predict Stroke and Long-Term Mortality in Adherent and Nonadherent Medically Managed and Surgically Treated Octogenarians with Asymptomatic Significant Carotid Artery Stenosis. *World Neurosurgery*
- Luebke T, Brunkwall J (2016b): Impact of Real-World Adherence with Best Medical Treatment on Cost-Effectiveness of Carotid Endarterectomy for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis. *Annals of Vascular Surgery* 30, 236–247
- Luengo-Fernandez R, Yiin GSC, Gray AM, Rothwell PM (2013a): Population-based study of acute- and long-term care costs after stroke in patients with AF. *Int J Stroke* 8, 308–314
- Luengo-Fernandez R, Gray AM, Bull L, Welch S, Cuthbertson F, Rothwell PM (2013b): Quality of life after TIA and stroke. *Neurology* 81, 1588–1595
- Lühnen J, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A (2017): Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation.
- Luther BLP (Hrsg.): *Techniken der offenen Gefäßchirurgie: Standards, Taktiken, Tricks*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2014

- Mantese VA, Timaran CH, Chiu D, Begg RJ, Brott TG, Investigators for the C (2010): The Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST) Stenting Versus Carotid Endarterectomy for Carotid Disease. *Stroke* 41, S31–S34
- Mas J-L, Arquizan C, Calvet D, Viguier A, Albucher J-F, Piquet P, Garnier P, Viader F, Giroud M, Hosseini H, Hinzelin G, Favrole P, Hénon H, Neau J-P, Ducrocq X, Padovani R, Milandre L, Rouanet F, Wolff V, Saudeau D, Mahagne M-H, Sablot D, Amarenco P, Larrue V, Beyssen B, Leys D, Moulin T, Lièvre M, Chatellier G, EVA-3S Investigators (2014): Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial. *Stroke* 45, 2750–2756
- Mathias MD Klaus, Jäger MD Horst, Hennigs MD Svenja, Gissler MD Hans-Martin (2001): Endoluminal Treatment of Internal Carotid Artery Stenosis. *World J Surg* 25, 328–333
- Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O (2001): Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromsø study. *Circulation* 103, 2171–2175
- Members WC, Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIlff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ (2011): 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Stroke* 42, e464–e540
- Mohler ER, Gornik HL, Gerhard-Herman M, Misra S, Olin JW, Zierler RE, Wolk MJ, Mohler ER, Dixon BS, Driver VR, Fail PS, Fazel R, Findeiss L, Fuchs R, Gillespie J, Hughes JP, Jaigobin C, Leers SA, Moore C, Pellerito JS, Robbin ML, Shugart RE, Weaver FA, White CJ, Yevzlin AS, Wolk MJ, Bailey SR, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, Min JK, Patel MR, Shaw L, Stainback RF, Allen JM (2012): ACCF/ACR/AIUM/ASE/ASN/ICAVL/SCAI/SCCT/SIR/SVM/SVS 2012 Appropriate Use Criteria for Peripheral Vascular Ultrasound and Physiological Testing Part I: Arterial Ultrasound and Physiological Testing. *J Am Coll Cardiol* 60, 242–276
- MONICA/KORA-Herzinfarktregister Augsburg (2015): Daten zu Herzinfarkten in der Region Augsburg. http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_tab?fid=6770&sprache=D&fund_typ=TAB&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=27123659&p_lfd_nr=-1; Zugriff am 09.02.2015
- Moore A, McQuay H (2008): Was ist die Number needed to treat (NNT)? *ZFA - Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 84, 161–164
- Nadareishvili ZG, Rothwell PM, Beletsky V, Pagniello A, Norris JW (2002): Long-term risk of stroke and other vascular events in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Arch Neurol* 59, 1162–1166
- Naylor AR (2015): Why is the management of asymptomatic carotid disease so controversial? *Surgeon* 13, 34–43

- Naylor AR, Ricco J-B, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, Halliday A, Hamilton G, Kakisis J, Kakkos S, Lepidi S, Markus HS, McCabe DJ, Roy J, Sillesen H, van den Berg JC, Vermassen F, ESVS Guidelines Committee, Kolh P, Chakfe N, Hinchliffe RJ, Koncar I, Lindholt JS, Vega de Ceniga M, Verzini F, ESVS Guideline Reviewers, Archie J, Bellmunt S, Chaudhuri A, Koelemay M, Lindahl A-K, Padberg F, Venermo M (2018): Editor's Choice – Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 55, 3–81
- Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Hunink MGM (2003): Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: a systematic review. *Stroke* 34, 1324–1332
- Nejimi B, Aridi HD, Locham S, Arhuidese I, Hicks C, Malas MB (2017): Carotid artery revascularization in patients with contralateral carotid artery occlusion: Stent or endarterectomy? *Journal of Vascular Surgery* 0
- Nicholls SC, Bergelin R, Strandness DE (1989): Neurologic sequelae of unilateral carotid artery occlusion: immediate and late. *J Vasc Surg* 10, 542–547; discussion 547-548
- Nord E, Daniels N, Kamlet M (2009): QALYs: Some Challenges. *Value in Health* 12, S10–S15
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, Fox AJ, Rankin RN, Hachinski VC, Wiebers DO, Eliasziw M (1991): Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325, 445–453
- Oddone E, Waters K (1995): Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 274, 1506; author reply 1506-1507
- R Core Team: R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria 2019
- Ricotta JJ, AbuRahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, Lal BK (2011): Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease: Executive summary. *Journal of Vascular Surgery* 54, 832–836
- Rosa MP da, Portal VL (2010): Prevalence of carotid stenosis in patients referred to myocardial revascularization surgery. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 94, 182–187
- Rothwell P, Eliasziw M, Gutnikov S, Fox A, Taylor D, Mayberg M, Warlow C, Barnett H (2003): Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *The Lancet* 361, 107–116
- Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP (1994): Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. *European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Stroke* 25, 2435–2439
- Sacco RL (2001): Clinical practice. Extracranial carotid stenosis. *N Engl J Med* 345, 1113–1118
- Scheuringer M, Sahakyan N, Krobot KJ, Ulrich V (2012): Cost of clinical events in health economic evaluations in Germany: a systematic review. *Cost Eff Resour Alloc* 10, 7

- Schöffski O, Graf von der Schulenburg J-M (Hrsg.): Gesundheitsökonomische Evaluationen. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg 2012
- Shanik GD, Moore DJ, Leahy A, Grouden MC, Colgan MP (1992): Asymptomatic carotid stenosis: a benign lesion? *Eur J Vasc Surg* 6, 10–15
- Shenoy AU, Aljutaili M, Stollenwerk B (2012): Limited Economic Evidence of Carotid Artery Stenosis Diagnosis and Treatment: A Systematic Review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 44, 505–513
- Sonnenberg FA, Beck JR (1993): Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Med Decis Making* 13, 322–338
- Statistisches Bundesamt (2017): Todesursachen in Deutschland 2015. Fachserie 12 Reihe 4
- Statistisches Bundesamt (Destatis) (2015): Allgemeine Sterbetafel 2010/2012. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/SterbetafelnAllgemeinErlaeuterung5126205129004.pdf?__blob=publicationFile; Zugriff am 24.07.2016
- Steinvil A, Leshem-Rubinow E, Abramowitz Y, Shacham Y, Arbel Y, Banai S, Bornstein NM, Finkelstein A, Halkin A (2014): Prevalence and predictors of carotid artery stenosis in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Cathet Cardiovasc Intervent* 84, 1007–1012
- Streifler JY (2011): Asymptomatic carotid stenosis: intervention or just stick to medical therapy--the case for medical therapy. *J Neural Transm (Vienna)* 118, 637–640
- Thapar A, Garcia Mochon L, Epstein D, Shalhoub J, Davies AH (2013): Modelling the cost-effectiveness of carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis. *Br J Surg* 100, 231–239
- The CASANOVA Study Group (1991): Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 22, 1229–1235
- Thoonsen H, Stam J, Nederkoorn PJ (2011): [Endarterectomy in asymptomatic carotid stenosis: not worth the risk]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 155, A3052
- Thurnher S (2000): Karotisstenose: Technik der PTA und Stentimplantation. *Radiologe* 40, 798–804
- Tsoi B, Goeree R, Jegathisawaran J, Tarride J-E, Blackhouse G, O'Reilly D (2015): Do different decision-analytic modeling approaches produce different results? A systematic review of cross-validation studies. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 15, 451–463
- U-King-Im JM, Young V, Gillard JH (2009): Carotid-artery imaging in the diagnosis and management of patients at risk of stroke. *The Lancet Neurology* 8, 569–580
- Vilain KR, Magnuson EA, Li H, Clark WM, Begg RJ, Sam AD, Sternbergh WC, Weaver FA, Gray WA, Voeks JH, Brott TG, Cohen DJ, CREST Investigators (2012): Costs and cost-effectiveness of carotid stenting versus endarterectomy for patients at standard surgical risk: results from the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 43, 2408–2416
- Weinstein MC, Torrance G, McGuire A (2009): QALYs: The Basics. *Value in Health* 12, S5–S9

- Whitty C, Sudlow C, Warlow C (1998): Investigating individual subjects and screening populations for asymptomatic carotid stenosis can be harmful. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64, 619–623
- Widder B, von Reutern GM, Neuerburg-Heusler D (1986): [Morphologic and Doppler sonographic criteria for determining the degree of stenosis of the internal carotid artery]. *Ultraschall Med* 7, 70–75
- Wolff T, Guirguis-Blake J, Miller T, Gillespie M, Harris R (2007): Screening for carotid artery stenosis: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 147, 860–870
- World Health Organization (1958): Classification of atherosclerotic lesions; report of a study group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 57, 1–20

7 Anhang

7.1 Anhang A: Eingangsparameter, Formeln und Abbildungen

7.2 Anhang B: Verwendete TreeAge Pro Healthcare® -Datei (Download unter <https://rafaelbeck.de/Dissertation>)

7.1 Anhang A: Eingangsparameter, Quellen, Formeln und R-Codes - Table A1:

A-priori probabilities for the presence of CAST	Distribution	Mean	SD	Simulated values	References
PH: Pr(CAST=70-99%)	Uniform	--	--	min=0.001; max=0.200	= Independent study variable
PO: Pr(CAST=0%)	Formula(Figure A1)	= (-9.31740523*PH)+0.814398825(but at least 0.02)			Galvao2010, Rosa 2010, deWeerd2014, Högberg 2014, Steinvil 2014
PL: Pr(CAST=1-49%)	Formula	= 1-(PM+PH+PV+PO)			
PM: Pr(CAST=50-69%)	Formula	= 1.56271917*(x^0.85603082)			
PV: Pr(CAST=100%)	Formula	= 0.1*PH			
Semiannual progression/regression rates	Distribution	Parameter		Simulated median (mean) [Q _{0.025} -Q _{0.975}]	References
Pr(Progression to 1-49% CAST=0%)	Formula(Figure A2), A=Age	(l _m) = 3.69E-08*A ⁵ - 1.21E-05*A ⁴ + 1.57E-03*A ³ - 1.01E-01*A ² + 3.17E+00*A - 3.95E+01 (l _w) = -1.03E-08*A ⁵ + 3.37E-06*A ⁴ - 4.35E-04*A ³ + 2.76E-02*A ² - 8.61E-01*A + 1.06E+01			Kiechl S, 1999
Pr(Progression to 50-69% CAST=1-49%)	Binomial, (Formula A1)	A=16; E=34; N=189		0.012 (0.012) [0.008 – 0.017]	Kakkos SK, 2014
Pr(no change CAST=50-69%)	Dirichlet, (Formula A2)	α1 = 262, A=16		0.988 (0.987) [0.984 – 0.990]	
Pr(Progression to 70-99% CAST=50-69%)		α2 = 50		0.010 (0.011) [0.008 – 0.014]	
Pr(Progression to 100% CAST=50-69%)		α3 = 1		0.000 (0.000) [0.000 – 0.001]	
Pr(Regression to 1-49% CAST=50-69%)		α4 = 9		0.002 (0.002) [0.001 – 0.003]	
Pr(no change CAST=70-99%)	Dirichlet, (Formula A2)	α1 = 565, A=16		0.995 (0.995) [0.994 – 0.997]	
Pr(Progression to 100% CAST=70-99%)		α2 = 29		0.003 (0.003) [0.002 – 0.004]	
Pr(Regression to 50-69% CAST=70-99%)		α3 = 16		0.002 (0.002) [0.001 – 0.003]	
Pr(Restenosis ¹ post-CEA)	Beta	α/β see, (Formula A3)		0.676 (0.667) [0.390 – 0.891]	Frericks H, 1998
Pr(Regression to 0% CAST=1-49%)	fixed	--	--	0.0 (0.0) [0.0 – 0.0]	Expert opinion
Pr(Regression to 70-99% CAST=100%)	fixed	--	--	0.0 (0.0) [0.0 – 0.0]	Expert opinion
Semiannual risk in untreated asymptomatic pts.	Distribution	Parameter 1	Parameter 2	Simulated median (mean) [Q _{0.025} -Q _{0.975}]	References
Pr(ipsil. stroke untreated asympt. CAST=0%)	fixed	--	--	0.0 (0.0) [0.0 – 0.0]	u.a. Bock 1993
Pr(ipsil. stroke untreated asympt. CAST=1-49%)	Beta	α = 25.502	β = 7645.06	0.003 (0.003) [0.002 – 0.005]	Pooled data from Autret 1997, Ellis 1992, Shanik 1992, and Nadareishvili 2002
Pr(ipsil. stroke untreated asympt. CAST=50-69%)	Beta	α = 76.571	β = 7983.53	0.009 (0.010) [0.007 – 0.012]	Hadar 2014 (Metaanalysis)
Pr(ipsil. stroke untreated asympt. CAST=70-99%)	Beta	α = 58.805	β = 5541.67	0.010 (0.011) [0.008 – 0.013]	
Pr(ipsil. stroke untreated asympt. CAST=100% ²)	fest	α = 3.947	β = 370.702	0.010 (0.011) [0.003 – 0.023]	AbuRahma 2006 and Expert opinion/estimation
Pr(ipsil. stroke untreated Restenosis ≥ approx. 70%)	Binomial, (Formula A1)	A=4; E=6; N=56		0.028 (0.029) [0.009 – 0.055]	Lal BK, 2012 (CREST data)

¹Due to relevant heterogeneity regarding the definition of restenosis (>50%, >70% or >80%) as well as regarding the measurement of stenosis (V_{max}>210cm/s, >230cm/s or >300cm/s) we only distinguish between "no high-grade" and "high-grade" restenosis requiring further treatment.

² "Chronic asymptomatic occlusion"

Semiannual risk in untreated symptomatic patients	Distribution	Parameter 1	Parameter 2	Simulated median (mean) [Q_{0.025}-Q_{0.975}]	References
Pr(ipsilateral Stroke untreated sympt. CAST=0%)	--	n/a	n/a	n/a	n/a
Pr(ipsilateral Stroke untreated sympt. CAST=1-49%)	Beta	$\alpha = 84.520$	$\beta = 4395.360$	0.019 (0.019) [0.015 – 0.023]	Rothwell 2003
Pr(ipsilateral Stroke untreated sympt. CAST=50-69%)	Beta	$\alpha = 157.770$	$\beta = 5955.595$	0.026 (0.026) [0.022 – 0.030]	(Medical treatment arm of the NASCET and ECST trial)
Pr(ipsilateral Stroke untreated sympt. CAST=70-99%)	Beta	$\alpha = 171.420$	$\beta = 5230.673$	0.032 (0.032) [0.027 – 0.037]	
One-time risks within 30 days after CEA	Distribution	Parameter 1	Parameter 2	Simulated median (mean) [Q_{0.025}-Q_{0.975}]	References
Pr(death CEA≤30d in asymptomatic pts.)	Beta	$\alpha = 67.215$	$\beta = 11521.6$	0.006 (0.006) [0.005 – 0.007]	Pooled data of >88.000 patients from ACAS, ACST, VACS, CREST, CASANOVA and routine data from the USA (Medicare and NYCAS by Kresowick 2004 and Halm 2009) and Germany (Aqua Institute 2008-2013)
Pr(any Stroke CEA ≤30d in asymptomatic pts.)	Beta	$\alpha = 44.657$	$\beta = 3214.98$	0.014 (0.014) [0.010 – 0.018]	
Pr(death CEA≤30d in symptomatic pts.)	Beta	$\alpha = 390.310$	$\beta = 46634.99$	0.008 (0.008) [0.008 – 0.009]	Pooled data of >60.000 patients from clinical trials (CREST, ICSS, SPACE, EVA-3S, NASCET, ECST) as well as routine data from Germany (Annual report of the Aqua Institute 2009-2013)
Pr(any Stroke CEA ≤30d in symptomatic pts.)	Beta	$\alpha = 38.250$	$\beta = 1716.337$	0.022 (0.022) [0.016 – 0.029]	
Pr (death stroke after CEA ≤30d) = perioperative rate of fatal strokes	fixed	-	-	0.0 (0.0) [0.0 – 0.0]	Risk of fatal strokes is already included in Pr(death CEA)
Pr(MI CEA≤30d)	Beta	$\alpha = 6.565$	$\beta = 722.879$	0.009 (0.009) [0.004 – 0.017]	Hadar 2014
Pr(CNP CEA≤30d)	Beta	$\alpha = 54.536$	$\beta = 1128.46$	0.046 (0.046) [0.035 – 0.059]	Pooled data from Bonati 2012, Hobson 1993, and the CASANOVA group 1991
Semiannual risk in treated patients >30d after CEA	Distribution	Parameter 1	Parameter 2	Simulated median (mean) [Q_{0.025}-Q_{0.975}]	References
Pr(ipsil. Stroke CEA>30d in asymptomatic pts.)	Beta	$\alpha = 42.147$	$\beta = 17381.0$	0.002 (0.002) [0.002 – 0.003]	Pooled data from Halliday 2010, Brott 2010, and Jonas 2014
Pr(ipsil. Stroke CEA>30d in symptomatic pts.)	Beta	$\alpha = 42.460$	$\beta = 10.493.181$	0.004 (0.004) [0.003 – 0.005]	Pooled data from Mas 2014, Eckstein 2008, Bonati 2015, and Brott 2010
Risks following Re-CEA	Distribution	Parameter		Simulated median (mean) [Q_{0.025}-Q_{0.975}]	References
Pr(death Re-CEA ≤30d), one-time probability	Binomial, (Formula A1)	A=1; E=3; N=479		0.006 (0.006) [0.000 – 0.015]	Fokkema 2015
Pr(any Stroke Re-CEA ≤30d), one-time probability	Binomial, (Formula A1)	A=1; E=12; N=479		0.025 (0.025) [0.013 – 0.040]	
Pr(MI Re-CEA≤30d), one-time probability	Binomial, (Formula A1)	A=1; E=7; N=400		0.018 (0.018) [0.005 – 0.033]	
Pr(CNP Re-CEA≤30d), one-time probability	Binomial, (Formula A1)	A=1; E=26; N=474		0.056 (0.056) [0.037 – 0.079]	
Pr(ipsil. Stroke Re-CEA>30d), semiannual risk	n/a	identical to the risk following first CEA			Expert opinion

Cost in the German setting	Distribution	α	λ	Simulated median (mean) [Q _{0.025} -Q _{0.975}]	References
Discounting of costs	(Formula A4)	DR=3%,			IQWiG 2009
Discounting of QALY ³	(Formula A1)	DR= 3%			
Costs(DUS, #645)	fixed	--	--	37.89€	GOÄ, Stand 01/15
Costs(MRA, #5700/#5731/#5733)	fixed	--	--	361.38€	GOÄ, Stand 01/15
Costs(CEA)	Gamma	$\alpha = 1$	$\lambda = 0.00020701$	3345 (4829)€ [122€ – 17823€]	GKV-Spitzenverband
Costs(annual, minor stroke, within the 1 st YEAR)	Gamma	$\alpha = 1$	$\lambda = 0.00017893$	3876 (5590)€ [142€ – 20623€]	Pooled data from Scheuringer2012
Costs(annual, moderate stroke, within the 1 st YEAR)	Gamma	$\alpha = 1$	$\lambda = 0.00003430$	20212 (29161)€ [738€ – 107623€]	
Costs(annual, major stroke, within the 1 st YEAR)	Gamma	$\alpha = 1$	$\lambda = 0.00002511$	27589 (39827)€ [1006€ – 146985€]	Severity specific data: Luego-Fernandez 2012
Costs(annual, minor stroke, from the 2 nd YEAR)	Gamma	$\alpha = 1$	$\lambda = 0.00029020$	2389 (3445)€ [87€ – 12705€]	
Costs(annual, moderate stroke, from the 2 nd YEAR)	Gamma	$\alpha = 1$	$\lambda = 0.00014876$	4661 (6722)€ [170€ – 24809€]	
Costs(annual, major stroke, from the 2 nd YEAR)	Gamma	$\alpha = 1$	$\lambda = 0.00009797$	7078 (10210)€ [257€ – 37668€]	Pooled data from Scheuringer2012
Costs(annual, MI, within the 1 st YEAR)	Gamma	$\alpha = 1$	$\lambda = 0.00008870$	7815 (11275)€ [285€ – 41585€]	
Costs(annual, MI, from the 2 nd YEAR)	Gamma	$\alpha = 1$	$\lambda = 0.00049104$	1411 (2037)€ [51€ – 7517€]	
Utilities & Disutilities for the German setting	Distribution	Parameter 1	Parameter 2	Simulated median (mean) [Q _{0.025} -Q _{0.975}]	References
Utility(control or baseline) ⁴	Beta	$\alpha = 768.546$	$\beta = 146.390$	0.840 (0.840) [0.816 – 0.863]	Luengo-Fernandez 2013 Dolan 1997
Utility(if minor stroke occurs, NIHSS 0-3)	Beta	$\alpha = 646.358$	$\beta = 221.237$	0.745 (0.745) [0.715 – 0.773]	
Utility(if moderate stroke occurs, NIHSS 4-10)	Beta	$\alpha = 96.723$	$\beta = 75.997$	0.560 (0.560) [0.486 – 0.633]	
Utility(if major stroke occurs, NIHSS >10)	Beta	$\alpha = 8.412$	$\beta = 24.576$	0.250 (0.255) [0.124 – 0.414]	
Disutility(post minor stroke, NIHSS 0-3)	Formula, P=halfyear-1 (Figure A3)	$= 0.00004167 * P^5 - 0.00106133 * P^4 + 0.00958042 * P^3 - 0.03420382 * P^2 + 0.03023514 * P$			
Disutility(post moderate stroke, NIHSS 4-10)		$= 0.00006517 * P^5 - 0.00175529 * P^4 + 0.01752331 * P^3 - 0.07826899 * P^2 + 0.13746300 * P$			
Disutility(post major stroke, NIHSS >10)		$= 0.00005876 * P^5 - 0.00156007 * P^4 + 0.01594114 * P^3 - 0.07996188 * P^2 + 0.19461684 * P$			
Disutility (Age dependent course) ⁵	Formula, A=Age (Figure A3)	$= -0.00000605 * A^3 + 0.00111458 * A^2 - 0.07079534 * A + 1.59248175$			
Disutility (post CEA, during the 1 st half-year period)	Beta	$\alpha = 31.539$	$\beta = 1628.40$	0.019 (0.019) [0.013 – 0.026]	Vilain2012 (CREST) ⁶
Disutility (post MI, during the 1 st half-year period)	Beta	$\alpha = 9.0463$	$\beta = 89.283$	0.089 (0.092) [0.043 – 0.156]	Arnio E 2015
Disutility (post MI, from the 2 nd half-year period)	Beta	$\alpha = 1.4664$	$\beta = 131.84$	0.009 (0.011) [0.001 – 0.034]	

³ Quality adjusted life year

⁴ The baseline utility is sampled for every individual at the beginning of the random walk. Thereafter utilities were calculated according to (Figure A3).

⁵ These age dependent discounts were added in principle to the individual "Utility"

⁶ Due to lack of German data, the parameter were set to the US data.

One-time stroke related risks	Distribution	Parameter 1	Parameter 2	Simulated median (mean) [Q _{0.025} -Q _{0.975}]	References
Pr(ipsil. stroke new occlusion ⁷), one-time risk	Beta	$\alpha = 18.5$	$\beta = 55.5$	0.248 (0.250) [0.159 – 0.354]	AbuRahma, 2006 and Expert opinion
Pr(stroke is minor ⁸ any stroke),one-time risk Pr(stroke is moderate any stroke),one-time risk Pr(stroke is major any stroke),one-time risk	Dirichlet	$\alpha_1 = 436$ $\alpha_2 = 169$ $\alpha_3 = 133$	-- -- --	0.591 (0.591) [0.555 – 0.626] 0.229 (0.229) [0.199 – 0.260] 0.180 (0.180) [0.153 – 0.209]	Luengo-Fernandez 2013 (OxVasc-Study)
Pr(death minor Stroke & no-CEA & no-MI)	Beta	$\alpha = 42.450$	$\beta = 488.321$	0.079 (0.080) [0.058 – 0.105]	Luengo-Fernandez 2013
Pr(death moderate Stroke & no-CEA & no-MI)	Beta	$\alpha = 52.830$	$\beta = 143.442$	0.268 (0.269) [0.210 – 0.333]	Graphically extracted from Figure 1B
Pr(death major Stroke & no-CEA & no-MI)	Beta	$\alpha = 87.900$	$\beta = 50.436$	0.636 (0.635) [0.554 – 0.713]	
Background risks and other parameters	Distribution	Formula			References
Pr(death), semiannual risk	Formula, A=Age (Figure A4)	(Im) = $0.5 \cdot 0.00001406 \cdot \exp(0.10532172 \cdot A)$ (Iw) = $0.5 \cdot 0.00000100 \cdot \exp(0.13303602 \cdot A)$			www.destatis.de "Sterbetafel 2013"
Pr(MI), semiannual risk	Formula, A=Age (Figure A5)	(Im) = $0.5 \cdot (3.20675399 \cdot A^2 - 377.22065217 \cdot A + 11735.08303976)$ (Iw) = $0.5 \cdot (3.17238016 \cdot A^2 - 394.57081940 \cdot A + 12477.71649944)$			GbE-Bund/KORA 2011/2013
Pr(death MI≤28d) one-time risk = acute mortality after MI	Formula, A=Age (Figure A5)	(IMI & m) = $0.00054674 \cdot A^2 - 0.06367602 \cdot A + 2.23623102$ (IMI & w) = $0.00022163 \cdot A^2 - 0.01489331 \cdot A + 0.41459661$			
Pr(CEA CAST 70-99% diagnosed by MRT) = Intention-to-treat rate 100%	fixed	--	--	1.0 (1.0) [1.0 - 1.0]	Basecase
Pr(Screening completed Screening intended) = Adherence to the screening program 100%	fixed	--	--	1.0 (1.0) [1.0 - 1.0]	Basecase
Adherence/ITT-Rate high (95±5%)	Beta	$\alpha = 17.10$	$\beta = 0.900$	0.966 (0.950) [0.816 – 0.999]	For sensitivity analysis (Expert opinion)
Adherence/ITT-Rate moderate (75±5%)	Beta	$\alpha = 55.50$	$\beta = 18.50$	0.752 (0.750) [0.646 – 0.841]	
Adherence/ITT-Rate low (50±5%)	Beta	$\alpha = 49.50$	$\beta = 49.50$	0.500 (0.500) [0.402 – 0.598]	
Adherence/ITT-Rate very low (25±5%)	Beta	$\alpha = 18.50$	$\beta = 55.50$	0.248 (0.250) [0.159 – 0.354]	
Pr(MRT CAST=50-69%)	Beta	$\alpha = 3.500$	$\beta = 31.50$	0.092 (0.100) [0.025 – 0.217]	Expert opinion/estimation
Pr(Re-CEA CAST=70-99% & post-CEA ⁹)	Binomial, (Formula A1)	A=2.133; E=14; N=51		0.150 (0.152) [0.080 – 0.233]	Goodney PP, JVS 2010
Age distribution	Beta, Formula	Age = $60 + \beta(\alpha = 2, \beta = 3) \cdot 20$		67.715 (68.001) [61.354 – 76.111]	Basecase
Gender distribution	Uniform	male gender = 1, female gender = 0		0.5 (0.5) [0.0– 1.0]	Basecase

⁷ Equivalent to "Progression to 100%"

⁸ Definition: minor (NIHSS 0-3), moderate (NIHSS 4-10), major (NIHSS >10)

⁹ The stated values are half-year probabilities for the 1st and 2nd half-year period after the initial CEA. Afterward, these probabilities were set to 0%.

Formula A1:**Calculation/estimation of semiannual risks using the Binomial distribution**

A = reported follow-up time in half-year periods (e.g. 1 year = 2)

N = reported sample size

E = reported events

X = sampled random variable

$$Pr(Event) = \begin{cases} -\frac{1}{A} * \ln\left(\frac{N - X}{N}\right), & A > 1 \\ \frac{X}{N}, & A = 1 \end{cases}$$

$$X \sim Binomial \left(probability = \frac{E}{N}; trials = N \right)$$

Formula A2:**Calculation/estimation of semiannual risks using the Dirichlet distribution**

$$Pr(Event) = -\frac{1}{A} * \ln(1 - X)$$

$$X \sim Dirichlet (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n)$$

Formula A3:

Calculation/estimation of the semiannual risk (probability) for developing a restenosis¹⁰ after CEA of approximately 70% or more.

t_i = start of 0.5 year time interval

CoV = Coefficient of variation = 0.5 (sensitivity analyses for 0.25 and 1.0)

$$Pr(\text{Restenosis} \mid \text{post-CEA}) = \frac{2}{3} \times (1 - \exp[-0.0864 \times ((t_i + 0.5)^{0,28} - t_i^{0,28})])$$

$$SD(Pr) = CoV \times Pr$$

$$\alpha \approx \frac{-Pr (SD^2 + Pr^2 - Pr)}{SD^2}$$

$$\beta \approx \alpha \times \left(\frac{1}{Pr} - 1\right)$$

¹⁰ In Frericks et al. (1997) restenosis was defined as post-operative narrowing of the ICA of more than 50%, but it remains unclear how many restenoses were more than 70%. Using the parameters (including a correction factor of 2/3) from Frericks for calculating the 2-year risk and 5-year risk for restenosis of approximately 70% or more (threshold value $V_{\max} > 210$ -300cm/s), the results agree very well with the 2 year data and 5 year data reported in Lal et al. in 2012. Since we assume that the risk of restenosis decrease with time, we agree with Frericks et al. that the Weibull summary curve is most likely more accurate than assuming a simple linear association.

Formula A4:**Discounting of cost data**C₀= discounted costsC_t= cost incurred in time period t

DR=Discounting rate

$$C_0 = \frac{C_t}{(1 + DR)^t}$$

Formula A5:**Calculation/estimation of utilities:**

$$Utility_{half\text{-}year\ period} = U_t = \left\{ \begin{array}{l} U_{baseline} - DisU_{Age}(Age_{initial}; t) \text{ **no stroke**} \\ U_{stroke}(severity\ of\ 1^{st}\ stroke) - DisU_{stroke}(severity\ of\ 1^{st}\ stroke; t) - DisU_{Age}(Age_{initial}; t) \text{ **for the 1}^{st}\ \text{stroke}**} \\ U_{stroke}(severity\ of\ stroke) - DisU_{stroke}(severity\ of\ stroke; t) - DisU_{Age}(Age_{initial}; t) \text{ **recurrent strokes, ONLY if more severe**} \\ \dots - DisU(CEA; t) \text{ **if CEA is performed**} \\ \dots - DisU(MI; t) \text{ **if MI occurs**} \end{array} \right.$$

Figure A1: Estimation of the distribution of stenosis degrees

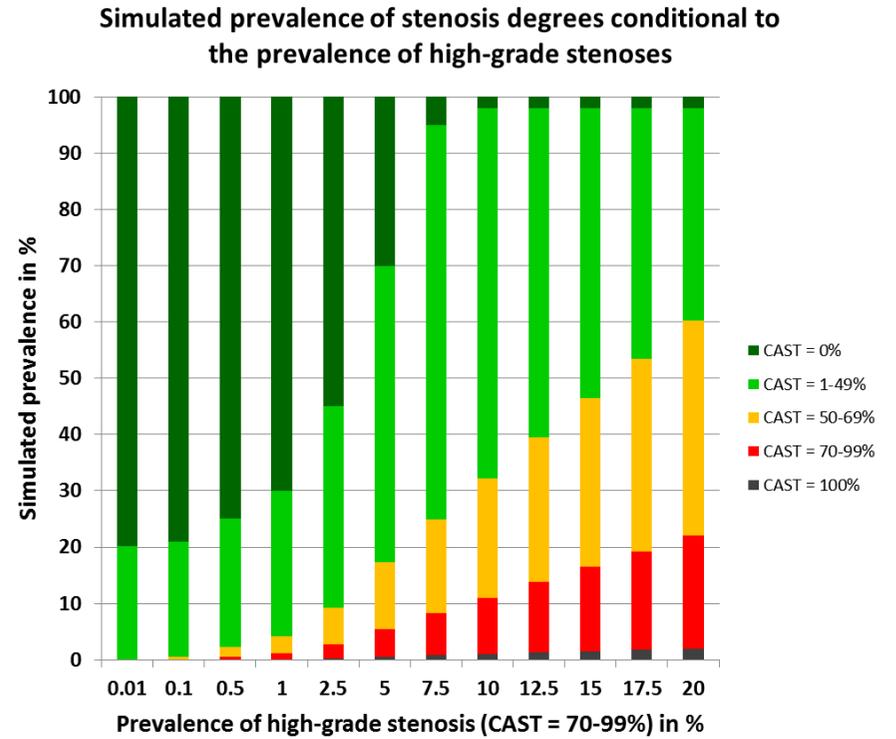
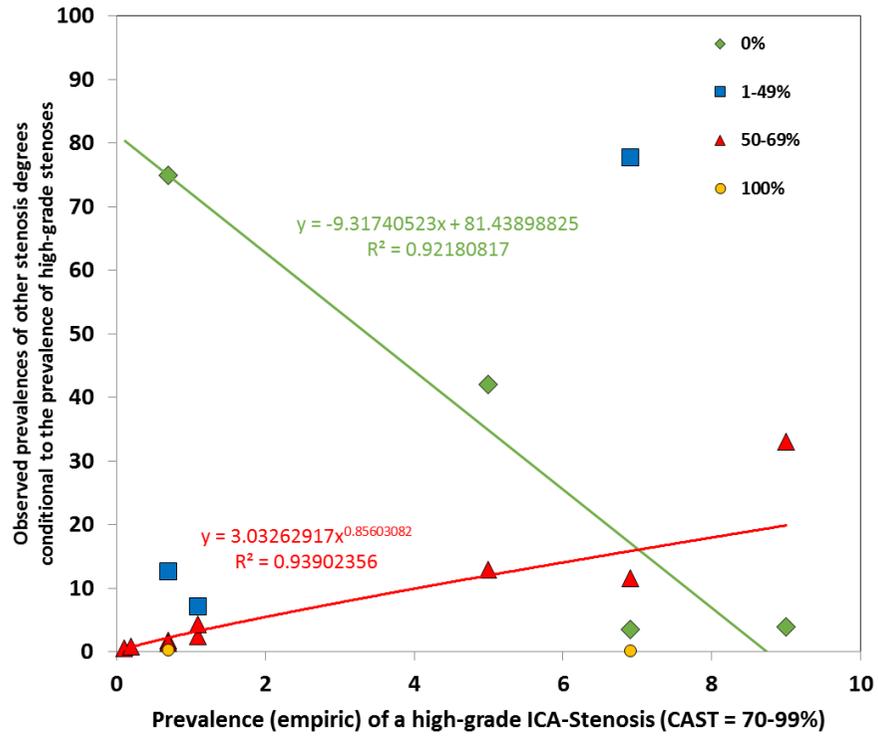


Figure A2: Incidence of ICA plaques as an estimation of "Pr(progression to 1-49% | CAST = 0%)"

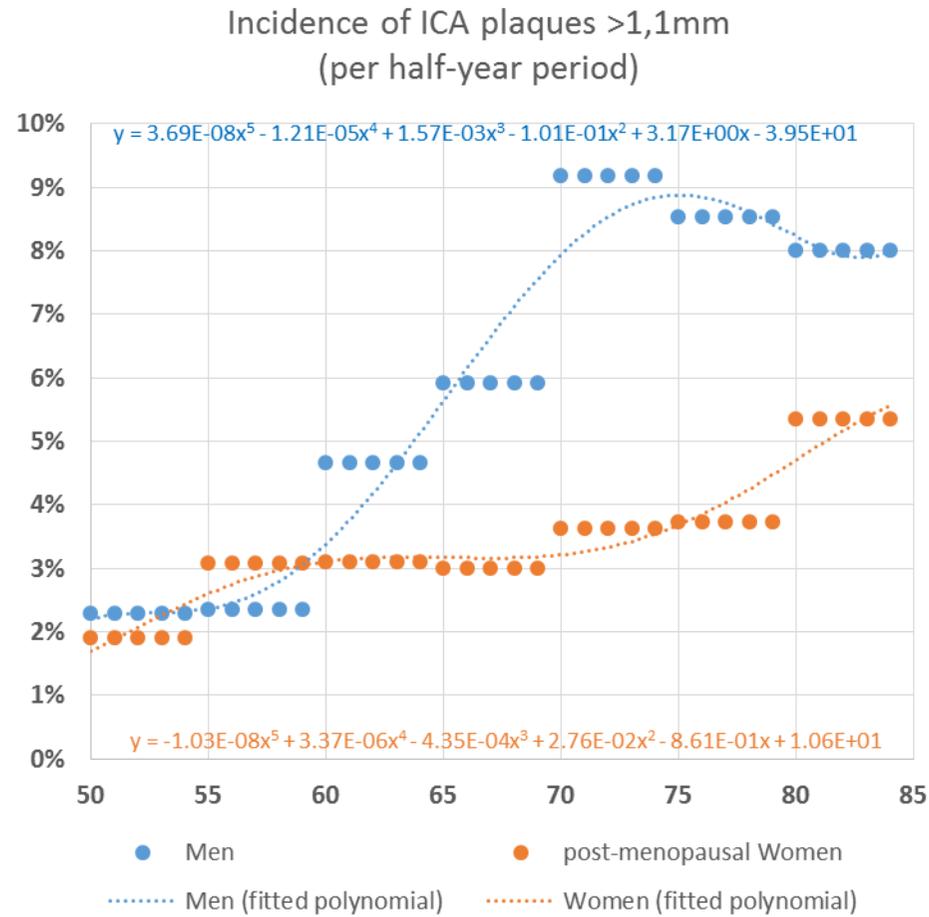


Figure A3: Average utilities per half-year period by stroke severity

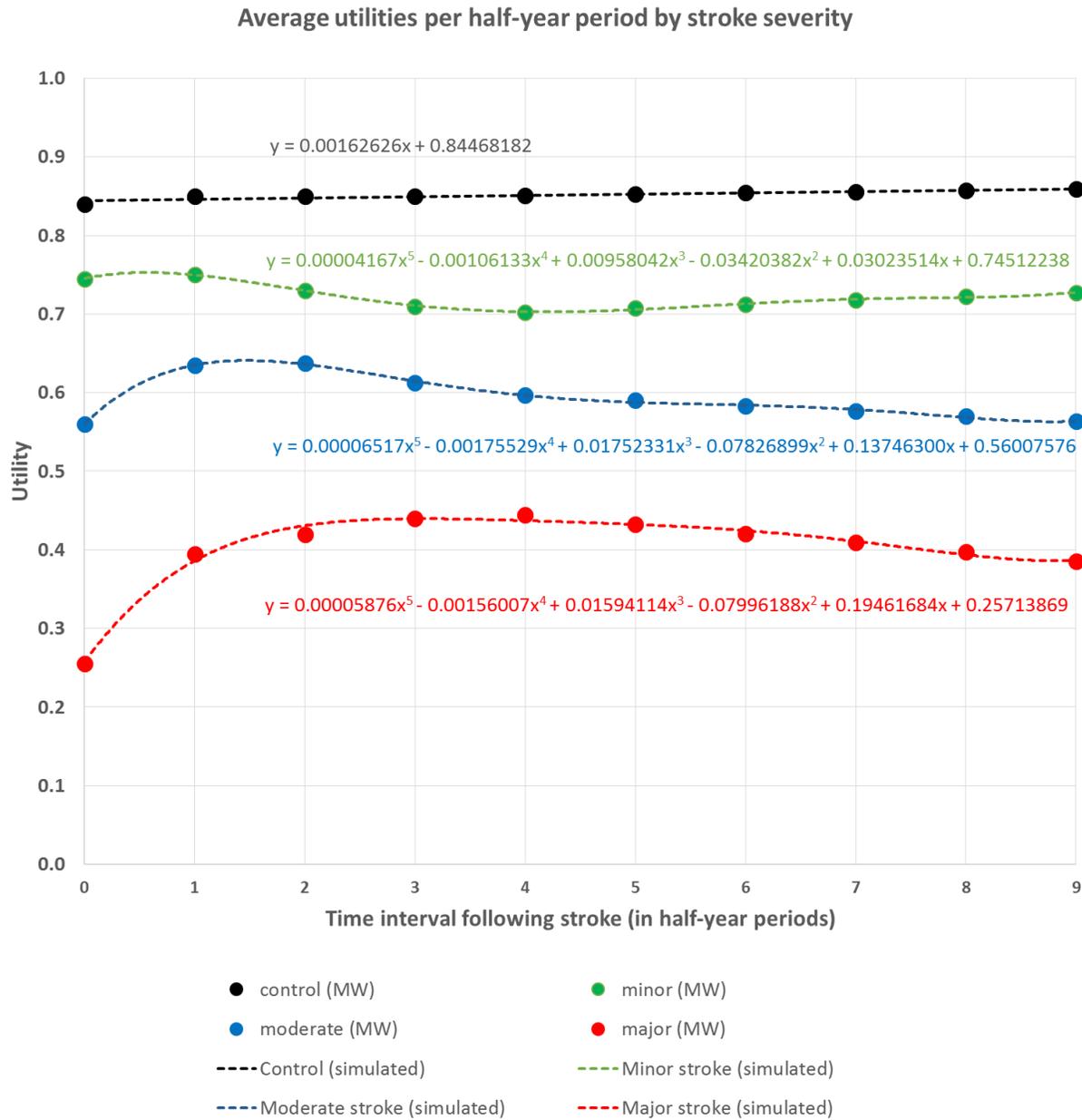


Figure A4: Unconditional mortality in Germany 2013

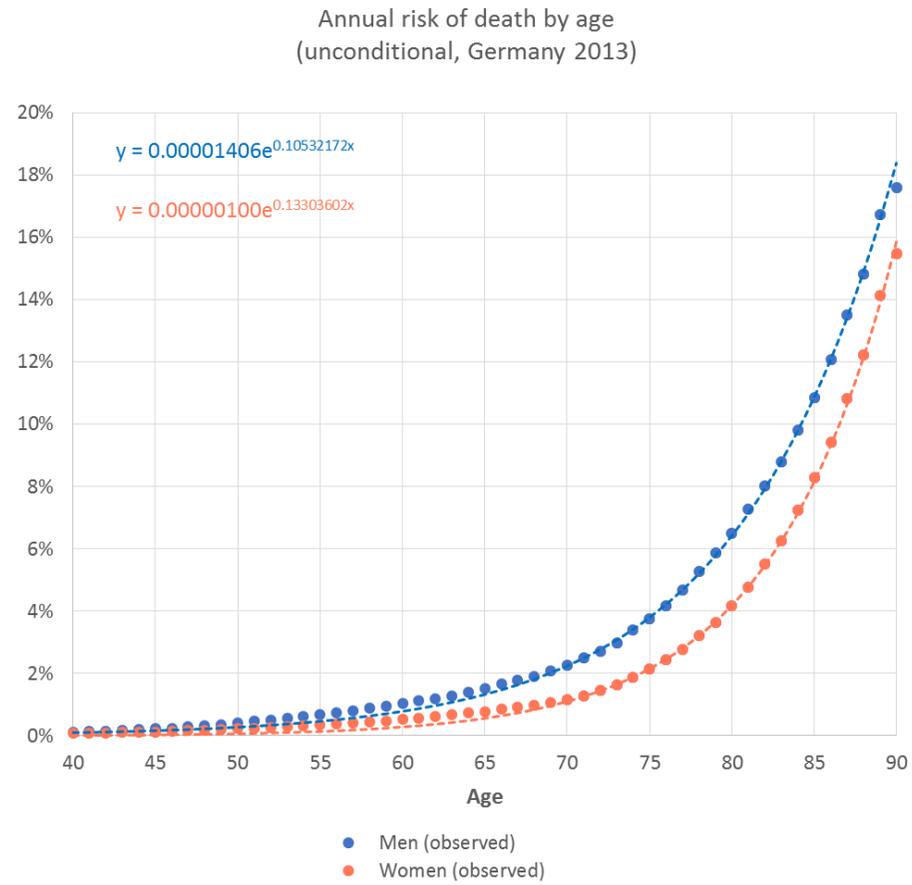
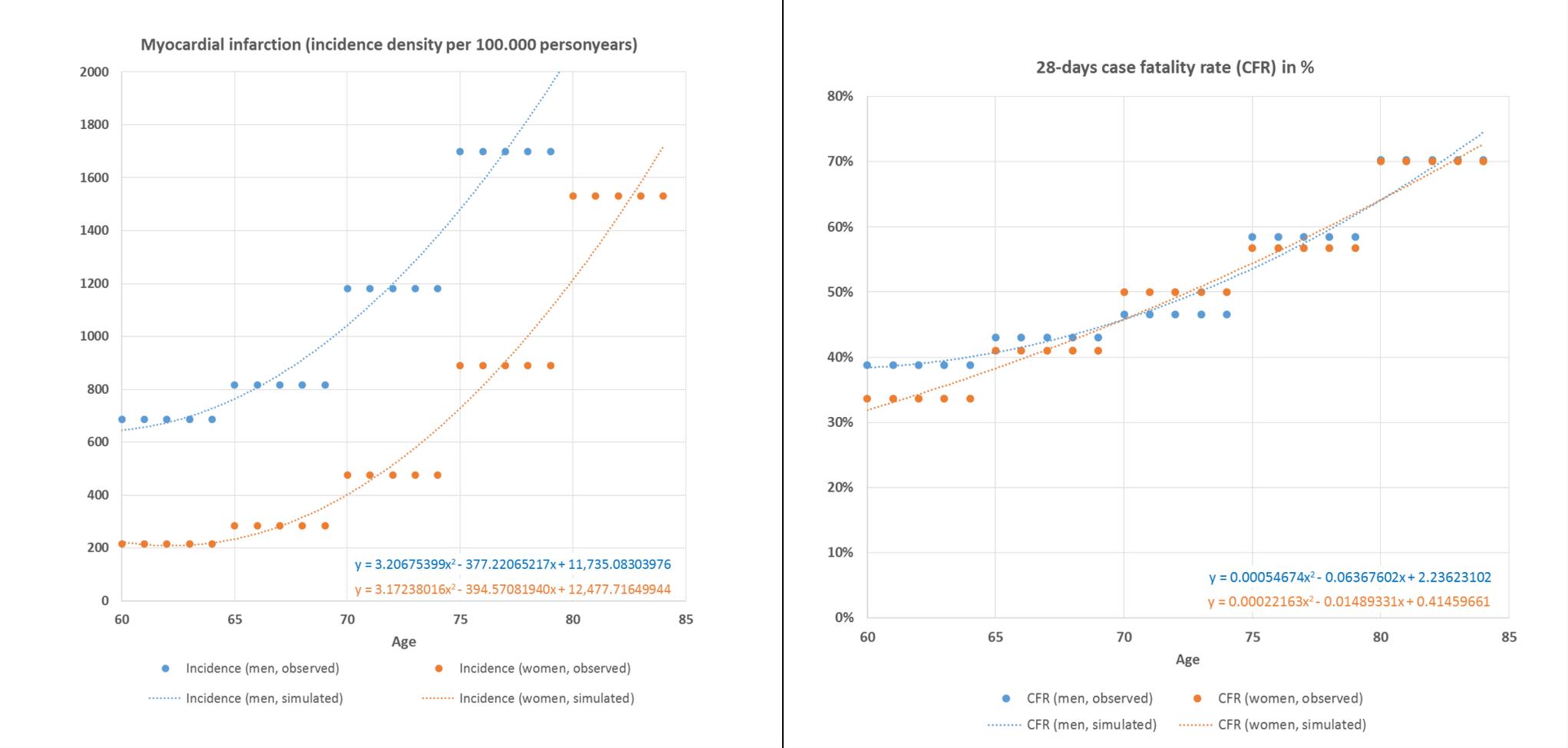


Figure A5: Risk of myocardial infarction and case fatality rate by age



R-Codes:

R-script 1 - Meta-Analysis of proportions

```
library(meta)
library(xlsx)
setwd("O:/PROJEKTE/Pro_01_Beck/")
data_postOP<- read.xlsx("Modellparameter_Berechnungen.xlsx", sheetName="MA_postOP", as.data.frame=T, header=T)
data_periOP<- read.xlsx("Modellparameter_Berechnungen.xlsx", sheetName="MA_periOP", as.data.frame=T, header=T)
data_1_50 <- read.xlsx("Modellparameter_Berechnungen.xlsx", sheetName="MA_1_50", as.data.frame=T, header=T)
data_CNP<- read.xlsx("Modellparameter_Berechnungen.xlsx", sheetName="MA_CNP", as.data.frame=T, header=T)

data_postOP_symp<- read.xlsx("Modellparameter_Berechnungen.xlsx", sheetName="MA_periOP_symp", as.data.frame=T, header=T)
data_postOP_symp<- subset(data_postOP_symp, !is.na(data_postOP_symp$Type))

# post-operative Strokes, ipsilateral
m_postOP<- metaprop(E, N, Quelle, data=data_postOP, sm="PLOGIT")

# peri-operative Strokes, one-time risks
m_periOP_D<- metaprop(E, N, Quelle, data=data_periOP[data_periOP$Outcome=="D",], byvar=Type, sm="PLOGIT")
m_periOP_S<- metaprop(E, N, Quelle, data=data_periOP[data_periOP$Outcome=="S",], byvar=Type, sm="PLOGIT")
m_periOP_SD<- metaprop(E, N, Quelle, data=data_periOP[data_periOP$Outcome=="SD",], byvar=Type, sm="PLOGIT")

# post-operative Strokes, ipsilateral in SYMPTOMATICpatients
m_postOP_symp<- metaprop(E, N, Quelle, data=data_postOP_symp[data_postOP_symp$Outcome=="S_5a",], sm="PLOGIT")

# peri-operative Strokes, one-time risk in SYMPTOMATIC patients
m_periOP_D_symp<- metaprop(E, N, Quelle, data=data_postOP_symp[data_postOP_symp$Outcome=="D",], byvar=Type, sm="PLOGIT")
m_periOP_S_symp<- metaprop(E, N, Quelle, data=data_postOP_symp[data_postOP_symp$Outcome=="S",], byvar=Type, sm="PLOGIT")

# Strokes in asymptomatic patients with CAST 1-49%, CI for 5a
m_1_50 <- metaprop(E, N, Quelle, data=data_1_50, sm="PLOGIT")

# Cranial nerve palsy (CNP) following CEA
m_CNP<- metaprop(E, N, Quelle, data=data_CNP, sm="PLOGIT")
```

```
#Pr(stroke|post-OP)
print(m_postOP)
```

```
#Pr(death|CEA)
print(m_periOP_D)
```

```
#Pr(stroke|CEA)
print(m_periOP_S)
```

```
#Pr(stroke|CAST 1-49%)
print(m_1_50)
```

```
#Pr(CNP|CEA)
print(m_CNP)
```

```
#Pr(stroke|post-OPwithoutperi-operative eventsin symptomatic patients)
print(m_postOP_symp)
```

```
#Pr(death|CEA in symptomatic patients)
print(m_periOP_D_symp)
```

```
#Pr(stroke|CEAin symptomatic patients)
print(m_periOP_S_symp)
```

R-script 2 - Beta distribution of a proportion

```
#Iterative optimization of the parameters alpha and beta
#alpha ranging from 1/d to 1000; beta=f(alpha, mean)
#Optimization criteria: weighted median (10-fold) and bounds of confidence interval (weighted 1-fold each)
#Optimization to 3 decimal points
```

```
library(xlsx)
setwd("O:/PROJEKTE/Pro_01_Beck/")
data_ab_opt<- read.xlsx("Modellparameter_Berechnungen.xlsx", sheetName="ab_opt", as.data.frame=T, header=T)
```

```
X<- 19 #Number of parameter = row number in the Excel sheet
w<- 2 #weight of median
d <- 100 #Decimal points for alpha/beta 1=0, 10=1, 100=2, 1000=3
print(Sys.time())
```

```
for (j in X:X){
fehler<- matrix(data=c(0,0,0,0), nrow=1) #Set um data matrix
label<- data_ab_opt$label[j] #labeling of the dataset
MW <- data_ab_opt$MW[j] #proportion mean ]0;1[
CIu<- data_ab_opt$CIu[j] #95%-confidence interval lower bound
CIo<- data_ab_opt$CIo[j] #95%-confidence interval upper bound
```

```
for (i in 1:(1000*d)){alpha = i/d;beta = ((alpha/MW)-alpha);
x <- cbind(alpha,beta, ((abs(qbeta(0.025,alpha,beta)-CIu)/CIu) + (w*(abs(qbeta(0.50,alpha,beta)-
MW)/MW)) + (abs(qbeta(0.975,alpha,beta)-CIo)/CIo)/(w+2)), w)
fehler<- rbind(fehler, x)}
```

```
ab_opt<- fehler[order(fehler[,3]),][2,]
print(as.character(label))
print(paste(c("alpha", "beta", "Error%", "w(MW)"), ab_opt))
print("||")
print("||")
rm(alpha,beta,x, fehler, ab_opt)
}
```

R-script 3 - Simultaneous confidence intervals for multinomial proportion (Dirichlet distribution)

```
#Strokes: Split up into minor, moderate and major strokes
library(CoinMinD)
y = c(436,169,133)
BMDE(y,2)
```

```
#50-69% CAST: No change, regression, progression, occlusion
y = c(262,9,50,1)
BMDE(y,3)
```

```
#70-99% CAST: No change, regression, progression=occlusion
y = c(565,16,29)
BMDE(y,2)
```

```
# R-script 4 - Code for calculating the 0.025, 0.5 and 0.975 quantiles of the Beta distribution
```

```
a <- 18.5 #alpha
b <- 55.5 #beta
qbeta(0.025,a,b)
qbeta(0.5,a,b)
qbeta(0.975,a,b)
hist(rbeta(10000,a,b))
```

```
# R-script 5 - Code for calculating the 0.025, 0.5 and 0.975 quantiles of the Gamma distribution
```

```
M <- 3345 #Mean or median
V <- 0.5 #Coefficient of variation
SD <- V*M
qgamma(0.025, ((M)^2)/((SD)^2), (M)/((SD)^2))
qgamma(0.5, ((M)^2)/((SD)^2), (M)/((SD)^2))
qgamma(0.975, ((M)^2)/((SD)^2), (M)/((SD)^2))
hist(rgamma(10000,((M)^2)/((SD)^2), (M)/((SD)^2)))
```

```
# R-script 6 - Iterative optimization of lambda (Gamma distribution)with given alphaand confidence interval
```

```
CIu<- 7231 #CI lower bound
CIo<- 36652 #CI upper bound
alpha<- 7.111 #Variable A
lambda<- 0.0001 #Variable L
D <- data.frame(A=NA,L=NA,F=NA) #F=absoluteerror
```

```
for (i in 1:10000){
lambda<- (lambda+0.0000001)
F <- (abs((qgamma(0.025, alpha, lambda)-CIu)/CIu))+(abs((qgamma(0.975, alpha, lambda)-CIo)/CIo))
D<- rbind(D, c(alpha,lambda,F))}
```

```
plot(D$L,D$F)
D <- D[order(D$F),]
D <- D[1,]
print(D)
qgamma(0.025,D$A,D$L)
qgamma(0.975,D$A,D$L)
```

R-script 7 - Calculation of Contingency tables

#Contingency table duplex ultrasound (DUS)

library(CoinMinD)

Da = c(125,13,8,5,0) #0%

Db = c(13,125,13,0,0) #1-49%

Dc = c(0,20,22,20,0) #50-69%

Dd = c(0,19,31,506,12) #70-99%

De = c(5,0,8,13,125) #100%

BMDU(Da,5)

BMDU(Db,5)

BMDU(Dc,5)

BMDU(Dd,5)

BMDU(De,5)

#Contingency table contrast-enhances magnetic resonance angiography (CeMRA)

library(CoinMinD)

Ma = c(49,1,1,0,0) #0%

Mb = c(1,49,1,0,0) #1-49%

Mc = c(0,5,36,5,0) #50-69%

Md = c(0,6,10,306,4) #70-99%

Me = c(0,0,1,1,49) #100%

BMDU(Ma,5)

BMDU(Mb,5)

BMDU(Mc,5)

BMDU(Md,5)

BMDU(Me,5)

R-script 8 - Analysing TreeAge output

```
---
title: "Auswertung des TreeAge Outputs"
author: "Beck/Kuehn1"
date: "Aug 2019"
output:
  html_document:
    highlight: null
    theme: null
    toc: yes
    self_contained: false #Führt dazu dass die Grafiken in einem Ordner abgespeichert werden
---
\newpage

# Aufbereitung der Datensätze -->
```{r Aufbereitung der Datensätze, error=TRUE, echo = FALSE, message=FALSE, warning=FALSE}

options(scipen=10) #alle Zahlen bis 10^10 voll darstellen
library(ggplot2)
library(car) #für Konfidenzellipse
library(vioplot) #für Violin-Plot
library(scales) #für alpha, transparente Farben
library(grDevices) #für Farbverläufe
library(doBy) #für summaryBy
library(knitr) # for Tables
library(reshape2)
library(dplyr)
library(tibble)

load("Feb2016_1000x100.000_Arbeitsversion.RData")
beck$PH <- beck$DIST_1
N <- 1000
n <- 100000
cohort <- paste0("N=", as.character(n), " Menschen")

#Funktionen für TI Anpassung definieren
reci <- function(a) {z <- 1/a; return(z)}
sqr <- function(a) {z <- a*a; return(z)}
wurzel <- function(a) {z <- sqrt(a); return(z)}
summ <- function(a) {
z <- quantile(a, probs=c(0, 0.025, 0.25, 0.5, 0.75, 0.975, 1), na.rm=T, names=F);
z <- as.data.frame(t(c(z, mean(a), sd(a))));
rownames(z) <- "Value";
names(z) <- c("Min", "Q2.5%", "Q25", "Q50", "Q75", "Q97.5", "Max", "MW", "SD");
return(z);
}

#Parameter für Grafik setzen und als beck_theme definieren
beck_theme <- theme_gray()+theme(panel.grid.minor=element_blank(), axis.text.x=element_text(colour="black", size=13), axis.text.y=element_text(colour="black", size=13),
axis.title.x=element_text(colour="black", size=14), axis.title.y=element_text(colour="black", size=14), axis.line=element_line(colour = "black", size = 1), panel.background =
element_rect(fill = "white"), panel.grid.major = element_line(colour = "darkgreen", linetype = "dotted"))

#Differenzen zwischen Strokehäufigkeiten berechnen
DIFF_2v1 = Vergleich Strategie 2 vs 1
DIFF_3v1 = Vergleich Strategie 3 vs 1
DIFF_3v2 = Vergleich Strategie 3 vs 2
```

```

beck$STROKES_maj_mod_1 = (beck$T_COUNT_MAJOR_STROKES_STRATEGY_1 + beck$T_COUNT_MODERATE_STROKES_STRATEGY_1)
beck$STROKES_maj_mod_2 = (beck$T_COUNT_MAJOR_STROKES_STRATEGY_2 + beck$T_COUNT_MODERATE_STROKES_STRATEGY_2)
beck$STROKES_maj_mod_3 = (beck$T_COUNT_MAJOR_STROKES_STRATEGY_3 + beck$T_COUNT_MODERATE_STROKES_STRATEGY_3)

beck$DIFF_strokes_2v1 = (beck$T_COUNT_STROKES_STRATEGY_2-beck$T_COUNT_STROKES_STRATEGY_1)*n
beck$DIFF_strokes_3v1 = (beck$T_COUNT_STROKES_STRATEGY_3-beck$T_COUNT_STROKES_STRATEGY_1)*n
beck$DIFF_strokes_3v2 = (beck$T_COUNT_STROKES_STRATEGY_3-beck$T_COUNT_STROKES_STRATEGY_2)*n

beck$DIFF_strokes_maj_mod_2v1 = (beck$STROKES_maj_mod_2-beck$STROKES_maj_mod_1)*n
beck$DIFF_strokes_maj_mod_3v1 = (beck$STROKES_maj_mod_3-beck$STROKES_maj_mod_1)*n
beck$DIFF_strokes_maj_mod_3v2 = (beck$STROKES_maj_mod_3-beck$STROKES_maj_mod_2)*n

#Numbers-needed-to-screen berechnen (1 Stroke in 5 Jahren)
beck$NNS_2v1 <- n/(-beck$DIFF_strokes_2v1)
beck$NNS_2v1[beck$NNS==Inf] <- NA
beck$NNS_3v1 <- n/(-beck$DIFF_strokes_3v1)
beck$NNS_3v1[beck$NNS==Inf] <- NA
beck$NNS_3v2 <- n/(-beck$DIFF_strokes_3v2)
beck$NNS_3v2[beck$NNS==Inf] <- NA

#Differenzen zwischen Kosten und Nutzwerten berechnen
beck$DIFF_eff_2v1 = (beck$STRATEGY_2_EFF-beck$STRATEGY_1_EFF)
beck$DIFF_eff_3v1 = (beck$STRATEGY_3_EFF-beck$STRATEGY_1_EFF)
beck$DIFF_eff_3v2 = (beck$STRATEGY_3_EFF-beck$STRATEGY_2_EFF)

beck$DIFF_costs_2v1 = (beck$STRATEGY_2_COST-beck$STRATEGY_1_COST)
beck$DIFF_costs_3v1 = (beck$STRATEGY_3_COST-beck$STRATEGY_1_COST)
beck$DIFF_costs_3v2 = (beck$STRATEGY_3_COST-beck$STRATEGY_2_COST)

beck$ICER_2v1 = beck$DIFF_costs_2v1/beck$DIFF_eff_2v1
beck$ICER_3v1 = beck$DIFF_costs_3v1/beck$DIFF_eff_3v1
beck$ICER_3v2 = beck$DIFF_costs_3v2/beck$DIFF_eff_3v2

#A-priori-Wahrscheinlichkeit für hochgradige Stenose in Gruppen einteilen
beck$PH_group[beck$PH>=0&beck$PH<0.01] <- "0 bis <1%"
beck$PH_group[beck$PH>=0.01&beck$PH<0.025] <- "1 bis <2.5%"
beck$PH_group[beck$PH>=0.025&beck$PH<0.05] <- "2.5 bis <5%"
beck$PH_group[beck$PH>=0.05&beck$PH<0.075] <- "5 bis <7.5%"
beck$PH_group[beck$PH>=0.075&beck$PH<0.10] <- "7.5 bis <10%"
beck$PH_group[beck$PH>=0.10&beck$PH<0.15] <- "10 bis <15%"
beck$PH_group[beck$PH>=0.15&beck$PH<0.20] <- "15 bis <20%"

beck$PH_group <- ordered(beck$PH_group, levels=c("0 bis <1%", "1 bis <2.5%", "2.5 bis <5%", "5 bis <7.5%", "7.5 bis <10%", "10 bis <15%", "15 bis <20%"))
Codierung Strategie
1 = Control group
2 = Simple screening
3 = Complex screening

#Median
calcResult <- function(x){
 mw <- signif(median(x),digits = 3);
 q <- signif(quantile(x, probs=c(0.025,0.5,0.975)), digits = 3);
 z <- as.character(paste(mw, " [",q[1], " - ", q[3],"]",sep=""));
 return(z)
}

calcResultNoRound <- function(x){
 mw <- median(x);

```

```

q <- quantile(x, probs=c(0.025,0.5,0.975));
z <- as.character(paste(mw, " [",q[1]," - ", q[3],"]",sep=""));
return(z)
}

```

#### #Anzahl der DUS

```

dus1 <- by(beck$T_COUNT_DUS_STRATEGY_1*n,beck$PH_group, calcResult)
dus2 <- by(beck$T_COUNT_DUS_STRATEGY_2*n,beck$PH_group, calcResult)
dus3 <- by(beck$T_COUNT_DUS_STRATEGY_3*n,beck$PH_group, calcResult)
dus <- rbind(dus1,dus2,dus3)
dus <- melt(dus)

```

#### #Anzahl der MRa

```

mra1 <- by(beck$T_COUNT_MRA_STRATEGY_1*n,beck$PH_group, calcResult)
mra2 <- by(beck$T_COUNT_MRA_STRATEGY_2*n,beck$PH_group, calcResult)
mra3 <- by(beck$T_COUNT_MRA_STRATEGY_3*n,beck$PH_group, calcResult)
mra <- rbind(mra1,mra2,mra3)
mra <- melt(mra)

```

#### #Anzahl der CEA

```

cea1 <-by(beck$T_COUNT_CEA_STRATEGY_1*n,beck$PH_group, calcResult)
cea2 <-by(beck$T_COUNT_CEA_STRATEGY_2*n,beck$PH_group, calcResult)
cea3 <-by(beck$T_COUNT_CEA_STRATEGY_3*n,beck$PH_group, calcResult)
cea <- rbind(cea1,cea2,cea3)
cea <- melt(cea)

```

#### #Anzahl der Myokardinfarkte

```

mi1 <-by(beck$T_COUNT_MI_STRATEGY_1*n,beck$PH_group, calcResult)
mi2 <-by(beck$T_COUNT_MI_STRATEGY_2*n,beck$PH_group, calcResult)
mi3 <-by(beck$T_COUNT_MI_STRATEGY_3*n,beck$PH_group, calcResult)
mi <- rbind(mi1,mi2,mi3)
mi <- melt(mi)

```

#### #Kosten pro Person in Euro

```

cost1 <- by(beck$STRATEGY_1_COST,beck$PH_group,calcResult)
cost2 <- by(beck$STRATEGY_2_COST,beck$PH_group,calcResult)
cost3 <- by(beck$STRATEGY_3_COST,beck$PH_group,calcResult)
cost <-rbind(cost1,cost2,cost3)
cost <- melt(cost)

```

#### #Anzahl strokes (alle) pro Strategy

```

stroke1 <- by(beck$T_COUNT_STROKES_STRATEGY_1*n,beck$PH_group,calcResult)
stroke2 <- by(beck$T_COUNT_STROKES_STRATEGY_2*n,beck$PH_group,calcResult)
stroke3 <- by(beck$T_COUNT_STROKES_STRATEGY_3*n,beck$PH_group,calcResult)
stroke <-rbind(stroke1,stroke2,stroke3)
stroke <- melt(stroke)

```

#### #Nutzwert Delta Schlaganfälle

```

strokes_2v1 <- by(beck$DIFF_strokes_2v1,beck$PH_group,calcResult)
strokes_3v1 <- by(beck$DIFF_strokes_3v1,beck$PH_group,calcResult)
strokes_3v2 <- by(beck$DIFF_strokes_3v2,beck$PH_group,calcResult)
diff_strokes <-rbind(strokes_2v1,strokes_3v1,strokes_3v2)
diff_strokes <- melt(diff_strokes)

```

#### #NNS

```

NNS_2v1 <- by(beck$NNS_2v1,beck$PH_group,calcResult)
NNS_3v1 <- by(beck$NNS_3v1,beck$PH_group,calcResult)
NNS_3v2 <- by(beck$NNS_3v2,beck$PH_group,calcResult)

```

```

diff_NNS <- rbind(NNS_2v1, NNS_3v1, NNS_3v2)
diff_NNS <- melt(diff_NNS)

#Nutzwertdifferenz (Delta-QALY)
eff_2v1 <- by(beck$DIFF_eff_2v1, beck$PH_group, calcResult)
eff_3v1 <- by(beck$DIFF_eff_3v1, beck$PH_group, calcResult)
eff_3v2 <- by(beck$DIFF_eff_3v2, beck$PH_group, calcResult)
diff_eff <- rbind(eff_2v1, eff_3v1, eff_3v2)
diff_eff <- melt(diff_eff)

#Kosten pro verhindertem Schlaganfall
costperqaly2v1 <- by((beck$STRATEGY_2_COST - beck$STRATEGY_1_COST)/-beck$DIFF_eff_2v1*n, beck$PH_group, calcResult)
costperqaly3v1 <- by((beck$STRATEGY_3_COST - beck$STRATEGY_1_COST)/-beck$DIFF_eff_3v1*n, beck$PH_group, calcResult)
costperqaly3v2 <- by((beck$STRATEGY_3_COST - beck$STRATEGY_2_COST)/-beck$DIFF_eff_3v2*n, beck$PH_group, calcResult)
costperqaly <- melt(rbind(costperqaly2v1, costperqaly3v1, costperqaly3v2))

#Differenz der Kosten (Delta-C)
costs_2v1 <- by(beck$DIFF_costs_2v1, beck$PH_group, calcResult)
costs_3v1 <- by(beck$DIFF_costs_3v1, beck$PH_group, calcResult)
costs_3v2 <- by(beck$DIFF_costs_3v2, beck$PH_group, calcResult)
diff_costs <- rbind(costs_2v1, costs_3v1, costs_3v2)
diff_costs <- melt(diff_costs)

#Kosten pro verhindertem Schlaganfall
costperpreventedstroke2v1 <- by((beck$STRATEGY_2_COST - beck$STRATEGY_1_COST)/-beck$DIFF_strokes_2v1*n, beck$PH_group, calcResult)
costperpreventedstroke3v1 <- by((beck$STRATEGY_3_COST - beck$STRATEGY_1_COST)/-beck$DIFF_strokes_3v1*n, beck$PH_group, calcResult)
costperpreventedstroke3v2 <- by((beck$STRATEGY_3_COST - beck$STRATEGY_2_COST)/-beck$DIFF_strokes_3v2*n, beck$PH_group, calcResult)
costperpreventedstroke <- melt(rbind(costperpreventedstroke2v1, costperpreventedstroke3v1, costperpreventedstroke3v2))

#ICER
ICER_2v1 <- by(beck$ICER_2v1, beck$PH_group, calcResult)
ICER_3v1 <- by(beck$ICER_3v1, beck$PH_group, calcResult)
ICER_3v2 <- by(beck$ICER_3v2, beck$PH_group, calcResult)
diff_ICER <- rbind(ICER_2v1, ICER_3v1, ICER_3v2)
diff_ICER <- melt(diff_ICER)

df <- cbind(stroke, dus, mra, cea, cost, mi, diff_strokes, diff_NNS, diff_eff, diff_costs, costperpreventedstroke, costperqaly, diff_ICER)
#Schreibe Ergebnis in die Zwischenablage
write.table(df, "clipboard", sep="\t", row.names=FALSE, col.names = FALSE)
#ENDE der Datenaufbereitung
```

```{r Standartexte für Beschriftungen der Grafiken, error=TRUE, echo = FALSE, message=FALSE, warning=FALSE}
###Standartexte für Beschriftungen der Grafiken
d_cast = "A-priori-Wahrscheinlichkeit (Prävalenz) einer 70-99% Carotisstenose" #"Assumed prevalence of a 70-99% CAST"
d_groups = c("Gruppe 0", "Gruppe 1", "Gruppe 2") #c("Wait-and-see", "Simple screening", "Complex screening")
farbe = c("black", "orange", "green3")
pch = 19
```

## Deskriptive Darstellung und Vergleich der Strategien
### Anzahl aller durchgeführten Maßnahmen
```{r Anzahl aller durchgeführten Maßnahmen, error=TRUE, echo = FALSE, message=FALSE, warning=FALSE}
print("Anzahl aller DUS in 1 Diagramm zusammen darstellen")
S1 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_DUS_STRATEGY_1*n), farbe[1])
S2 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_DUS_STRATEGY_2*n), farbe[2])
S3 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_DUS_STRATEGY_3*n), farbe[3])

```

```

SW <- rbind(S1, S2, S3)
plot(SW[,1],SW[,2], col=alpha(SW[,3],0.3), xlim=c(0,0.2), xaxt = "n", yaxt = "n", xlab=d_cast, ylab="Anzahl der durchgefuehrten DUS", main=paste0("Number of DUS performed by strategy, ",cohort), pch=pch)
legend(x=0, y=max(as.numeric(SW[,2])), d_groups, col=farbe, pch=pch)
axis(1,at=c(0,0.05,0.10,0.15,0.20), lab= percent(c(0,0.05,0.10,0.15,0.20),accuracy = 1))
rm(S1,S2,S3,SW)
kable(dus, caption = "Anzahl DUS im Median mit 95% Toleranzintervall")

print("Anzahl aller MRA in 1 Diagramm zusammen darstellen")
S1 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_MRA_STRATEGY_1*n),farbe[1])
S2 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_MRA_STRATEGY_2*n),farbe[2])
S3 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_MRA_STRATEGY_3*n),farbe[3])
SW <- rbind(S1, S2, S3)
plot(SW[,1],SW[,2], col=alpha(SW[,3],0.3), xlim=c(0,0.2), xaxt = "n", xlab=d_cast, ylab="Anzahl der durchgefuehrten MRA", main=paste0("Number of MRA performed by strategy, ",cohort), pch=pch)
legend(x=0, y=max(as.numeric(SW[,2])), d_groups, col=farbe, pch=pch)
axis(1,at=c(0,0.05,0.10,0.15,0.20), lab= percent(c(0,0.05,0.10,0.15,0.20),accuracy = 1))
rm(S1,S2,S3,SW)
kable(mra, caption = "Anzahl MRA im Median mit 95% Toleranzintervall")

print("Anzahl aller CEA in 1 Diagramm zusammen darstellen")
S1 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_CEA_STRATEGY_1*n),farbe[1])
S2 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_CEA_STRATEGY_2*n),farbe[2])
S3 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_CEA_STRATEGY_3*n),farbe[3])
SW <- rbind(S1, S2, S3)
plot(SW[,1],SW[,2], col=alpha(SW[,3],0.3), xlim=c(0,0.2), xaxt = "n", xlab=d_cast, ylab="Anzahl der durchgefuehrten CEA", main=paste0("Number of CEA performed by strategy, ",cohort), pch=pch)
legend(x=0, y=max(as.numeric(SW[,2])), d_groups, col=farbe, pch=pch)
axis(1,at=c(0,0.05,0.10,0.15,0.20), lab= percent(c(0,0.05,0.10,0.15,0.20),accuracy = 1))
rm(S1,S2,S3,SW)
kable(cea, caption = "Anzahl CEA im Median mit 95% Toleranzintervall")

...

Anzahl aller Schlaganfaelle
```{r Anzahl aller Schlaganfaelle, error=TRUE, echo = FALSE, message=FALSE, warning=FALSE}
print("Anzahl aller Strokes in 1 Diagramm zusammen darstellen")
S1 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_STROKES_STRATEGY_1*n),farbe[1])
S2 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_STROKES_STRATEGY_2*n),farbe[2])
S3 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_STROKES_STRATEGY_3*n),farbe[3])
d_ylab = "Anzahl der Schlaganfaelle"

SW <- rbind(S1, S2, S3)
plot(SW[,1],SW[,2], col=alpha(SW[,3],0.3), xlim=c(0,0.2), xaxt = "n", xlab=d_cast, ylab=d_ylab, main=paste0("Anzahl aller Schlaganfaelle, ",cohort), pch=pch)
legend(x=0, y=max(as.numeric(SW[,2])), d_groups, col=farbe, pch=pch)
axis(1,at=c(0,0.05,0.10,0.15,0.20), lab= percent(c(0,0.05,0.10,0.15,0.20),accuracy = 1))
rm(S1,S2,S3,SW)
kable(stroke, caption = "Anzahl aller Strokes im Median mit 95% Toleranzintervall")

print("Anzahl MINOR Schlaganfaelle in 1 Diagramm zusammen darstellen")
S1 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_MINOR_STROKES_STRATEGY_1*n),farbe[1])
S2 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_MINOR_STROKES_STRATEGY_2*n),farbe[2])
S3 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_MINOR_STROKES_STRATEGY_3*n),farbe[3])
SW <- rbind(S1, S2, S3)
plot(SW[,1],SW[,2], col=alpha(SW[,3],0.3), xlim=c(0,0.2), xaxt = "n", xlab=d_cast, ylab=d_ylab, main=paste0("Anzahl aller leichtgradigen Schlaganfaelle, ",cohort), pch=pch)
legend(x=0, y=max(as.numeric(SW[,2])), d_groups, col=farbe, pch=pch)
axis(1,at=c(0,0.05,0.10,0.15,0.20), lab= percent(c(0,0.05,0.10,0.15,0.20),accuracy = 1))
rm(S1,S2,S3,SW)

```

```

print("Anzahl MODERATE Schlaganfälle in 1 Diagramm zusammen darstellen")
S1 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_MODERATE_STROKES_STRATEGY_1*n),farbe[1])
S2 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_MODERATE_STROKES_STRATEGY_2*n),farbe[2])
S3 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_MODERATE_STROKES_STRATEGY_3*n),farbe[3])
SW <- rbind(S1, S2, S3)
plot(SW[,1],SW[,2], col=alpha(SW[,3],0.3), xlim=c(0,0.2), xaxt = "n", xlab=d_cast, ylab=d_ylab, main=paste0("Anzahl aller mittelgradigen Schlaganfälle, ",cohort), pch=pch)
legend(x=0, y=max(as.numeric(SW[,2])), d_groups, col=farbe, pch=pch)
axis(1,at=c(0,0.05,0.10,0.15,0.20), lab= percent(c(0,0.05,0.10,0.15,0.20),accuracy = 1))
rm(S1,S2,S3,SW)

print("Anzahl MAJOR Schlaganfälle in 1 Diagramm zusammen darstellen")
S1 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_MAJOR_STROKES_STRATEGY_1*n),farbe[1])
S2 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_MAJOR_STROKES_STRATEGY_2*n),farbe[2])
S3 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_MAJOR_STROKES_STRATEGY_3*n),farbe[3])
SW <- rbind(S1, S2, S3)
plot(SW[,1],SW[,2], col=alpha(SW[,3],0.3), xlim=c(0,0.2), xaxt = "n", xlab=d_cast, ylab=d_ylab, main=paste0("Anzahl aller hochgradigen Schlaganfälle, ",cohort), pch=pch)
legend(x=0, y=max(as.numeric(SW[,2])), d_groups, col=farbe, pch=pch)
axis(1,at=c(0,0.05,0.10,0.15,0.20), lab= percent(c(0,0.05,0.10,0.15,0.20),accuracy = 1))
rm(S1,S2,S3,SW)

print("Kosten")
S1 <- cbind(beck$PH, (beck$STRATEGY_1_COST),farbe[1])
S2 <- cbind(beck$PH, (beck$STRATEGY_2_COST),farbe[2])
S3 <- cbind(beck$PH, (beck$STRATEGY_3_COST),farbe[3])
SW <- rbind(S1, S2, S3)
plot(SW[,1],SW[,2], col=alpha(SW[,3],0.3), xlim=c(0,0.2), xaxt = "n", xlab=d_cast, ylab="Kosten in Euro", main=paste0("Kosten in Euro pro Person"), pch=pch, log="y")
legend(x=0, y=max(as.numeric(SW[,2])), d_groups, col=farbe, pch=pch)
axis(1,at=c(0,0.05,0.10,0.15,0.20), lab= percent(c(0,0.05,0.10,0.15,0.20),accuracy = 1))
rm(S1,S2,S3,SW)
kable(cost, caption = "Kosten im Median mit 95% Toleranzintervall")
```


```

### Anzahl der verhinderten Schlaganfälle (Delta-Schlaganfälle, alle)
```{r Anzahl der verhinderten Schlaganfälle, error=TRUE, echo = FALSE, message=FALSE, warning=FALSE}
print("Positive values = more strokes in the screening group")
print("Negative values = fewer strokes in the screening group")
kable(diff_strokes, caption = "Delta-Schlaganfälle im Median mit 95% Toleranzintervall")
print("Simple vs. Control")
d_ylab = "Differenz Anzahl Schlaganfälle"
Nulllinie = geom_hline(yintercept=0, linetype="solid", color = "red", size=.6)
#Nulllinie = geom_hline(yintercept=0, linetype="dashed", color = "red", size=1.2)
Medianlinie = stat_quantile(quantiles=c(0.5),colour="black", linetype=1, size=1.5, alpha=0.7, formula=y~x)
KI_linien = stat_quantile(quantiles=c(0.025,0.975), colour="black", linetype=2, size=1.2, alpha=0.5, formula=y~x)

ggplot(beck, aes(PH,(DIFF_strokes_2v1)))+ geom_point(colour="black") + Medianlinie + KI_linien + ylab(d_ylab) + xlab(d_cast) + beck_theme + scale_y_continuous(labels=comma, limits = c(-1000, 200)) + scale_x_continuous(labels = percent_format(accuracy = 1)) + Nulllinie # + ggtitle(paste0("Differenz der Schlaganfälle zwischen Gruppe 1 und Gruppe 0 mit 95% Toleranzintervall, ", cohort))
print("Complex vs. Control")
ggplot(beck, aes(PH,(DIFF_strokes_3v1)))+ geom_point(colour="black") + Medianlinie + KI_linien + ylab(d_ylab) + xlab(d_cast) + beck_theme + scale_y_continuous(labels=comma, limits = c(-1000, 200)) + scale_x_continuous(labels = percent_format(accuracy = 1)) + Nulllinie #+ ggtitle(paste0("Difference (any stroke), ", cohort))
print("Complex vs. Simple")
ggplot(beck, aes(PH,(DIFF_strokes_3v2)))+ geom_point(colour="black") + Medianlinie + KI_linien + ylab(d_ylab) + xlab(d_cast) + beck_theme + scale_y_continuous(labels=comma, limits = c(-1000, 200)) + scale_x_continuous(labels = percent_format(accuracy = 1)) + Nulllinie #+ ggtitle(paste0("Difference (any stroke), ", cohort))
```
### Numbers-needed-to-screen (1 Stroke (any) in 5a):
```{r, error=TRUE, echo = FALSE, message=FALSE, warning=FALSE}
#NNS als Tabelle für Grafik
calcResultColumns<- function(x){
 q <- round(quantile(x, probs=c(0.025,0.5,0.975)),digits = 0)

```


```

```

    return(q)
  }
  NNS_2v1 <- by(beck$NNS_2v1,beck$PH_group,calcResultColumns)
  NNS_3v1 <- by(beck$NNS_3v1,beck$PH_group,calcResultColumns)
  NNS_3v2 <- by(beck$NNS_3v2,beck$PH_group,calcResultColumns)

  NNS_2v1 <- data.frame(t(sapply(NNS_2v1,c)))
  NNS_2v1 <- rownames_to_column(NNS_2v1, var = "q")
  NNS_2v1 <- data.frame(Strategie = "2v1", NNS_2v1)

  NNS_3v1 <- data.frame(t(sapply(NNS_3v1,c)))
  NNS_3v1 <- rownames_to_column(NNS_3v1, var = "q")
  NNS_3v1 <- data.frame(Strategie = "3v1", NNS_3v1)

  NNS_3v2 <- data.frame(t(sapply(NNS_3v2,c)))
  NNS_3v2 <- rownames_to_column(NNS_3v2, var = "q")
  NNS_3v2 <- data.frame(Strategie = "3v2", NNS_3v2)

  diff_NNS <- rbind(NNS_2v1,NNS_3v1,NNS_3v2)
  kable(diff_NNS, caption = "NNS im Median mit 95% Toleranzintervall")
  ```

Anzahl aller Myokardinfarkte
  ```{r Anzahl aller Myokardinfarkte, error=TRUE, echo = FALSE, message=FALSE, warning=FALSE}
  print("Anzahl aller Myokardinfarkte in 1 Diagramm zusammen darstellen")
  S1 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_MI_STRATEGY_1*n),farbe[1])
  S2 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_MI_STRATEGY_2*n),farbe[2])
  S3 <- cbind(beck$PH, (beck$T_COUNT_MI_STRATEGY_3*n),farbe[3])

  SW <- rbind(S1, S2, S3)
  plot(SW[,1],SW[,2], col=alpha(SW[,3],0.3), xlim=c(0,0.2), xaxt = "n", xlab=d_cast, ylab="Anzahl der Myokardinfarkte", main=paste0("Anzahl der Myokardinfarkte pro Strategie, ",cohort),
  pch=pch)
  legend(x=0, y=max(as.numeric(SW[,2])), d_groups, col=farbe, pch=pch)
  axis(1,at=c(0,0.05,0.10,0.15,0.20), lab= percent(c(0,0.05,0.10,0.15,0.20),accuracy = 1))
  rm(S1,S2,S3,SW)

  MI_T <- data.frame(PH = beck$PH, ControllGroup = (beck$T_COUNT_MI_STRATEGY_1*n), SimpleScreening = (beck$T_COUNT_MI_STRATEGY_2*n), ComplexScreening = (beck$T_COUNT_MI_STRATEGY_3*n))
  v_alpha <- 0.2
  ggplot() + geom_point(data = MI_T, aes(x = PH, y = ControllGroup), colour="black", alpha=v_alpha) + stat_quantile(data = MI_T, aes(x = PH, y = ControllGroup, color="Gruppe 0"),
  quantiles=c(0.5),colour="black", linetype=1, size=1.5, alpha=0.7, formula=y~x) + stat_quantile(data = MI_T, aes(x = PH, y = SimpleScreening, color="Gruppe
  1"),quantiles=c(0.5),colour="orange", linetype=1, size=1.5, alpha=0.7, formula=y~x) + geom_point(data = MI_T, aes(x = PH, y = SimpleScreening), colour="orange",alpha=v_alpha) +
  stat_quantile(data = MI_T, aes(x = PH, y = ComplexScreening, color="Gruppe 2"),quantiles=c(0.5),colour="green3", linetype=1, size=1.5, alpha=0.7, formula=y~x) + geom_point(data = MI_T,
  aes(x = PH, y = ComplexScreening), colour="green3",alpha=v_alpha) +
  ylab("Anzahl der Myokardinfarkte") + xlab(d_cast) + ggtitle(paste0("Anzahl der Myokardinfarkte pro Strategie, ",cohort)) + beck_theme + scale_x_continuous(labels =
  percent_format(accuracy = 1)) + scale_colour_manual(name='',values=c("Gruppe 1"="orange","Gruppe 0"= "black","Gruppe 2" = "green3")) #Die Legende einfügen klappt nicht daher wird diese
  später manuell hinzugefügt
  kable(mi, caption = "Anzahl Myokardinfarkte im Median mit 95% Toleranzintervall")
  ```

Nutzwertdifferenz (Delta-QALY)
  ```{r Nutzwertdifferenz (Delta-QALY), error=TRUE, echo = FALSE, message=FALSE, warning=FALSE}
  print("Positivwerte: Mehr QALY in der Screeninggruppe")
  print("Negativwerte: Weniger QALY in der Screeninggruppe")
  kable(diff_eff, caption = "Delta-Nutzwerte im Median mit 95% Toleranzintervall")
  print("Simple vs. Control")
  d_ylab = "Differenz der QALY pro Person" # Difference: QALY per Person (95%-TI)"
  ggplot(beck, aes(PH,(DIFF_eff_2v1))) +geom_point() + Medianlinie + KI_linien + ylab(d_ylab) + xlab(d_cast) + beck_theme + scale_x_continuous(labels = percent_format(accuracy = 1)) +
  scale_y_continuous(labels = number_format(accuracy = 0.001, decimal.mark = ","), limits = c(-0.015, 0.01)) + Nulllinie #+ ggtitle("Delta-QALY per person per 5-year period")

  print("Complex vs. Control")

```

```

ggplot(beck, aes(PH,(DIFF_eff_3v1)))+geom_point() + Medianlinie + KI_linien + ylab(d_ylab) + xlab(d_cast) + beck_theme + scale_x_continuous(labels = percent_format(accuracy = 1)) +
scale_y_continuous(labels = number_format(accuracy = 0.001, decimal.mark = ","), limits = c(-0.015, 0.01)) + Nulllinie #+ ggtitle("Delta-QALY per person per 5-year period")

print("Complex vs. Simple")
ggplot(beck, aes(PH,(DIFF_eff_3v2)))+geom_point() + Medianlinie + KI_linien + ylab(d_ylab) + xlab(d_cast) + beck_theme + scale_x_continuous(labels = percent_format(accuracy = 1)) +
scale_y_continuous(labels = number_format(accuracy = 0.001, decimal.mark = ","), limits = c(-0.015, 0.01)) + Nulllinie #+ ggtitle("Delta-QALY per person per 5-year period")
...

## Kosten
### Kosten pro verhindertem Schlaganfall
```{r Kosten pro verhindertem Schlaganfall, error=TRUE, echo = FALSE, message=FALSE, warning=FALSE}
Kosten pro verhindertem Schlaganfall Gruppe 2 versus Gruppe 1
DIFF_costs_per_prevented_stroke_2v1 = (beck$STRATEGY_2_COST - beck$STRATEGY_1_COST)/-beck$DIFF_strokes_2v1*n
kable(cbind(costperpreventedstroke2v1,costperpreventedstroke3v1))

plot(beck$PH,DIFF_costs_per_prevented_stroke_2v1, xaxt="n", yaxt = "n", log="y", ylim = c(1,10^8), ylab = "Kosten in Euro", xlab = d_cast, main = "Kosten pro verhindertem Schlaganfall
Gruppe 1 vs Gruppe 0")
axis(1,at=c(0,0.05,0.10,0.15,0.20), lab= percent(c(0,0.05,0.10,0.15,0.20),accuracy = 1))
sfsmisc::eaxis(side=2, sub10 = 2, at.small = FALSE)

Kosten pro verhindertem Schlaganfall Gruppe 3 versus Gruppe 1
plot(beck$PH,(beck$STRATEGY_3_COST - beck$STRATEGY_1_COST)/-beck$DIFF_strokes_3v1*n,xaxt="n", yaxt = "n", ylim = c(1,10^8), log="y", ylab = "Kosten in Euro", xlab = d_cast, main =
"Kosten pro verhindertem Schlaganfall Gruppe 2 vs Gruppe 0")
axis(1,at=c(0,0.05,0.10,0.15,0.20), lab= percent(c(0,0.05,0.10,0.15,0.20),accuracy = 1))
sfsmisc::eaxis(side=2, sub10 = 2, at.small = FALSE)

Kosten pro verhindertem Schlaganfall Gruppe 3 versus Gruppe 2
plot(beck$PH,(beck$STRATEGY_3_COST - beck$STRATEGY_2_COST)/-beck$DIFF_strokes_3v2*n,xaxt="n", yaxt = "n", ylim = c(1,10^8), log="y", ylab = "Kosten in Euro", xlab = d_cast, main =
"Kosten pro verhindertem Schlaganfall Gruppe 2 vs Gruppe 1")
axis(1,at=c(0,0.05,0.10,0.15,0.20), lab= percent(c(0,0.05,0.10,0.15,0.20),accuracy = 1))
sfsmisc::eaxis(side=2, sub10 = 2, at.small = FALSE)
length(subset(beck,DIFF_strokes_3v2 < 1 & DIFF_strokes_3v2 > -1))
...

Kosten pro QALY
```{r Kosten pro QALY, error=TRUE, echo = FALSE, message=FALSE, warning=FALSE}
# Kosten pro QALY Gruppe 2 versus Gruppe 1
DIFF_costs_per_QALY_2v1 = (beck$STRATEGY_2_COST - beck$STRATEGY_1_COST)/-beck$DIFF_eff_2v1 *n
kable(rbind(summary(DIFF_costs_per_QALY_2v1)))
plot(beck$PH,DIFF_costs_per_prevented_stroke_2v1, xaxt="n", yaxt = "n", log="y", ylim = c(1,10^14), ylab = "Kosten in Euro", xlab = d_cast, main = "Kosten pro QALY Gruppe 1 vs Gruppe 0")
axis(1,at=c(0,0.05,0.10,0.15,0.20), lab= percent(c(0,0.05,0.10,0.15,0.20),accuracy = 1))
sfsmisc::eaxis(side=2, sub10 = 2, at.small = FALSE)

# Kosten pro QALY Gruppe 3 versus Gruppe 1
kable(rbind(summary((beck$STRATEGY_3_COST - beck$STRATEGY_1_COST)/-beck$DIFF_eff_3v1*n)))
plot(beck$PH,(beck$STRATEGY_3_COST - beck$STRATEGY_1_COST)/-beck$DIFF_eff_3v1*n,xaxt="n", yaxt = "n", log="y", ylim = c(1,10^14), ylab = "Kosten in Euro", xlab = d_cast, main = "Kosten
pro QALY Gruppe 2 vs Gruppe 0")
axis(1,at=c(0,0.05,0.10,0.15,0.20), lab= percent(c(0,0.05,0.10,0.15,0.20),accuracy = 1))
sfsmisc::eaxis(side=2, sub10 = 2, at.small = FALSE)

# Kosten pro QALY Gruppe 3 versus Gruppe 2
kable(rbind(summary((beck$STRATEGY_3_COST - beck$STRATEGY_2_COST)/-beck$DIFF_eff_3v2*n)))
plot(beck$PH,(beck$STRATEGY_3_COST - beck$STRATEGY_2_COST)/-beck$DIFF_eff_3v2*n,xaxt="n", yaxt = "n", log="y", ylim = c(1,10^14), ylab = "Kosten in Euro", xlab = d_cast, main = "Kosten
pro QALY Gruppe 2 vs Gruppe 1")
axis(1,at=c(0,0.05,0.10,0.15,0.20), lab= percent(c(0,0.05,0.10,0.15,0.20),accuracy = 1))
sfsmisc::eaxis(side=2, sub10 = 2, at.small = FALSE)
length(subset(beck,DIFF_strokes_3v2 < 1 & DIFF_strokes_3v2 > -1))
...

#ENDE der ANALYSE

```