

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor Prof. Dr. med. Stefan Frantz)

**Medikamentenadhärenz bei der den Fettstoffwechsel
beeinflussenden medikamentösen Therapie am Beispiel der
Patienten mit koronarer Herzerkrankung des Universitätsklinikums
Halle (Saale)**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
<Doktor der Medizin (Dr. med.)>

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Stephan Waßmuth

geboren am 10.04.1987 in Marburg

Betreuer: Prof. Dr. med. Axel Schlitt, Bad Suderode

Gutachter: Prof. Hendrik Treede

Prof. Christian Weiß, Lüneburg

26.01.2017

01.11.2017

Referat und bibliographische Beschreibung

Seit der Entdeckung der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) im Jahr 1976 sind diese ein fester Bestandteil der Prävention und Therapie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK). Einem Zufall geschuldet entdeckte Akira Endo, auf der Suche nach einem antibiotisch wirksamen Medikament einen Wirkstoff, der entscheidend den Cholesterinstoffwechsel beeinflusst. Aufgrund dieser Entdeckung war erstmals eine deutliche Reduktion des LDL-C, welches als einer der Hauptrisikofaktoren für die Pathogenese der Atherosklerose angesehen wird, möglich.

Der Wirkungsmechanismus der Statine besteht hauptsächlich in einer kompetitiven Hemmung der HMG-CoA-Reduktase in den Hepatozyten. Folglich nimmt die intrazelluläre Cholesterinkonzentration ab, was zu einer vermehrten Expression des LDL-C-Rezeptors an der Zelloberfläche führt. Dadurch wird vermehrt LDL-C (und andere Lipoproteine mit Apolipoprotein-B-Anteil) aus dem Blutkreislauf aufgenommen und der Serum-LDL-C-Spiegel sinkt.

Zahlreiche Studien belegen seit der Entdeckung der Statine deren Wirksamkeit, ein gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis sowie positive Auswirkungen auf Sekundär- und Tertiärprävention. Gleichzeitig wird der Medikamentenadhärenz eine immer höhere Bedeutung beigemessen, da sie zwingend erforderlich ist, um ein optimales Behandlungsergebnis zu erreichen. So zeigten Boden et al., dass im Verlauf der letzten Jahre durch eine erfolgreich angewendete Tertiärprävention die Sterblichkeit um fast 50 Prozent reduziert werden konnte. Besonders bei den Statinen zeigt sich bei leitliniengerechter Therapie eine deutliche Reduktion der Letalität. Weiterhin zeigten Ho und Magid, dass sich eine mangelnde Adhärenz zu diesen Substanzen in einer signifikanten Risikoerhöhung für Rehospitalisierung, Notwendigkeit einer perkutanen Revaskularisierung und kardiovaskulärem Tod äußert. Eine gute Therapietreue ist oft nicht von Dauer, so dass spätestens nach wenigen Jahren die Adhärenz drastisch sinkt. So zeigten Mangiapane et al., dass nach fünf Jahren nur noch 17 Prozent die im Entlassungsbrief verordnete Statinmedikation einnehmen.

Neben der Adhärenz spielen auch die klassischen Risikofaktoren bei der Entstehung und dem Progress eine dominierende Rolle. Gerade bezüglich dieser kardiovaskulären Risikofaktoren nimmt Sachsen-Anhalt und die Stadt Halle (Saale) eine Spitzenposition im Bundesvergleich ein. Besonders bei dem Anteil der Patienten mit Adipositas und Metabolischem Syndrom liegt Sachsen-Anhalt in Deutschland auf Platz eins.

In dieser klinischen Studie wurde prospektiv bei 542 Patienten die Medikation bei Aufnahme und Entlassung aus dem Universitätsklinikum Halle (Saale) dokumentiert, sowie ein Follow-up nach drei und zwölf Monaten durch postalische Zusendung eines Fragebogens zur aktuellen Medikation beziehungsweise deren Änderung erhoben. Ziel war es, einen Zusammenhang zwischen Therapieadhärenz zur lipidmodulierenden Therapie (Statine und Ezetimib) und Auftreten von Schlaganfall (Stroke), Myokardinfarkt sowie kardiovaskulärem Tod zu zeigen.

Im Follow-up nach drei und zwölf Monaten ist eine Abnahme der Adhärenz der lipidmodulierenden Therapie zu dokumentieren. Es zeigte sich numerisch ein Zusammenhang zwischen mangelnder Adhärenz zur lipidmodulierenden Medikation und dem primären Endpunkt (Stroke, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod). Auch wenn dieser Zusammenhang in den Endpunktanalysen (Kaplan-Meier- und Cox-Regressionsanalysen) nicht bestätigt werden konnte, unterstreichen diese Ergebnisse die Bedeutung einer leitliniengerechten Therapie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Eine Verbesserung der Adhärenz bei Patienten mit KHK resultiert in einer Reduktion von Kosten, Morbidität und Mortalität.

Waßmuth, Stephan: Medikamentenadhärenz bei der den Fettstoffwechsel beeinflussenden medikamentösen Therapie am Beispiel der Patienten mit koronarer Herzerkrankung des Universitätsklinikums Halle (Saale).

Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 82 Seiten, 2016

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 KORONARE HERZKRANKHEIT	1
1.1.1 Allgemeines	1
1.1.2 Epidemiologie der KHK.....	1
1.1.3 Pathogenese der KHK	3
1.1.4 Manifestationsformen der koronaren Herzkrankheit: Stabile Angina pectoris und akutes Koronarsyndrom.....	6
1.2 THERAPIE DER KHK.....	8
1.2.1. Nicht-medikamentöse Therapie der KHK.....	8
1.2.2 Medikamentöse Therapie der KHK	9
1.3 MEDIKAMENTENADHÄRENZ.....	16
2. ZIELSTELLUNG	17
3. METHODEN.....	18
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	18
3.2 DATENERFASSUNG	18
3.2.1 Angaben zur Anamnese.....	18
3.2.2 Angaben zur Medikation	22
3.2.3 Laborparameter.....	24
3.3 ENDPUNKTE.....	28
3.4 FOLLOW-UP.....	28
3.5 STATISTIK.....	31
4. ERGEBNISSE	32
4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND RISIKOFAKTOREN	32
4.2 AUFNAHMEDIAGNOSE	33
4.3 LABORWERTE.....	34
4.4 MEDIKATION	36
4.4.1 Medikation bei Krankenhausaufnahme.....	36
4.4.2 Medikation bei Entlassung	37
4.5 FOLLOW-UP.....	38
4.5.1 Statinmedikation im Verlauf.....	38
4.5.2 Übersicht über die lipidmodulierende Medikation in der Gesamtpopulation.....	40
4.5.3 Veränderung der Statinmedikation im Studienverlauf	41
4.5.4 Einnahmetreue und Veränderung der Ezetimibmedikation im Studienverlauf	44
4.5.5 Häufigkeiten und Zeitpunkte der Events im gesamten Studienverlauf.....	46
4.5.6 Events im Beobachtungszeitraum von Entlassung bis zum Studienende	47
4.5.7 Überlebensfunktionen und Ereigniszeitanalysen	49
4.5.8 Einflussfaktoren auf das Überleben bei positiver oder negativer Adhärenz zur lipidmodulierenden Medikation.....	54
5. DISKUSSION	56

5.1 DIE VERÄNDERUNG DER THERAPIE ATHEROSKLEROSE-ASSOZIIERTER ERKRANKUNGEN DURCH DIE ENTDECKUNG UND EINFÜHRUNG DER STATINE	56
5.2 NEBENWIRKUNGEN DER STATINTHERAPIE	57
5.3 ÖKONOMISCHE ASPEKTE DER STATINTHERAPIE	58
5.4 ERGEBNISSE ZUR UNTERSUCHUNG DER ADHÄRENZ ZUR LIPIDMODULIERENDEN MEDIKATION IM UNIVERSITÄTSKLINIKUM HALLE (SAALE) AUS DEN JAHREN 2011 BIS 2013	60
5.4.1 <i>Risikoprofil des Patientenkollektivs und Faktoren für eine erhöhte Mortalität in dieser Studie</i>	60
5.4.2 <i>Lipidmodulierende Therapie zu Studienbeginn und Adhärenz im Follow-up</i>	64
5.4.3 <i>Auswirkungen mangelnder Adhärenz zur lipidmodulierenden Therapie</i>	66
5.5 EINSCHRÄNKUNGEN	67
5.6 NEUE THERAPIEANSÄTZE IM KRANKHEITSBILD DER KHK	68
5.6.1 <i>Aktuelle Datenlage zur Therapie der KHK mit den Fettstoffwechsel beeinflussenden Medikamenten</i>	68
5.7 FAZIT	69
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	71
7. LITERATUR	73
8. THESEN.....	81
9. ANHANG	IV
9.1 LEBENS LAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.
9.2 SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	IV
9.3 ERKLÄRUNG ÜBER FRÜHERE PROMOTIONSVERSUCHE	V
9.3 DANKSAGUNG.....	V

Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortokoronarer Bypass
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
CRP	C-reaktives Protein
CYP 2C9	Cytochrom P450 Isoenzym 2C9
CYP 3A4	Cytochrom P450 Isoenzym 3A4
DLP	Dyslipoproteinämie
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GP-IIb/IIIa	Glykoprotein-IIb/IIIa
Hb	Hämoglobin
HDL-C	High Density Lipoprotein-Cholesterin
HR	Hazard-Ratio
HZV	Herz-Zeit-Volumen
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterin
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Elevationsmyokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds-Ratio
STEMI	ST-Hebungsmyokardinfarkt
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTCA	Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
PCI	Perkutane Koronarintervention
RR	Relatives Risiko
TC	Gesamtcholesterin

1. Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit

1.1.1 Allgemeines

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in den Industrienationen. Auch in Deutschland führt die koronare Herzkrankheit (KHK) und ihre Manifestationen die Todesursachenstatistik an. Damit ist diese Krankheit von ganz erheblicher medizinischer- und volkswirtschaftlicher Bedeutung. [1]

Durch zahlreiche Studien konnte belegt werden, dass sich Morbidität und Mortalität von Patienten mit KHK durch Lebensstiländerung und adäquate medikamentöse Behandlung erheblich verringern lassen. Allerdings decken sich Therapieempfehlung und Versorgungsrealität nicht. Es gibt Hinweise, dass dies mit einer hohen Abbruchrate der medikamentösen Therapie assoziiert sein könnte. [2]

1.1.2 Epidemiologie der KHK

Zu den häufigsten klinischen Entitäten atherosklerotischer Erkrankungen zählen die KHK, der Schlaganfall und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). [3] Im Jahr 2010 verstarben in Deutschland insgesamt 858.786 Menschen. Mit 41 Prozent stellten Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache dar. Einem Myokardinfarkt erlagen 59.107 Menschen, 55,8 Prozent davon waren Männer. [1]

Besonders Sachsen-Anhalt hat eine exponierte Stellung bei kardiovaskulären Risikofaktoren. So nimmt dieses Bundesland seit Jahren eine Spitzenposition in der Mortalitätsstatistik der ischämischen Herzkrankheit in Deutschland ein. [4] Die Mortalitätsrate lag 2011 mit 158 pro 100.000 Einwohner um 53% höher als im Bundesdurchschnitt. Bei den Prävalenzen von Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit belegt Sachsen-Anhalt Spitzenplätze. So zeigte sich für Diabetes mellitus eine Prävalenz von 14,7 Prozent der zweithöchste Wert im Bundesvergleich. [4] Auch für das Rauchen lag die Prävalenz mit 31,4 Prozent auf Platz zwei. Bei Adipositas (BMI > 30 kg/m²) (Prävalenz: 28,3 Prozent) und dem metabolischen Syndrom (Prävalenz 23,5 Prozent) belegt Sachsen-Anhalt die Spitzenposition in Deutschland. [4]

Betrachtet man nun die sozialen Faktoren, die sich ungünstig auf die Entstehung der ischämischen Herzkrankheit auswirken fällt auf, dass die Arbeitslosigkeit 2012 mit 11,5 Prozent deutlich über dem Durchschnitt der Bundesrepublik Deutschland lag (6,8 Prozent). Auch bei dem Anteil der Schulabgänger ohne Abschluss liegt Sachsen-Anhalt mit 11,2 Prozent auf Rangplatz zwei. Damit ist Sachsen-Anhalt Spitzenreiter bei Personen ohne

Schulabschluss und der Anteil von Personen mit (Fach-) Hochschulreife war im Jahr 2011 mit 19,2 Prozent niedriger als in jedem anderen Bundesland. [4] Ungünstige soziale Faktoren fördern einen Lebensstil, der zu einer Progression der Atherosklerose führt, insbesondere auch auf dem Weg der mangelnden Adhärenz (Abbildung 2). [4]

In der Todesursachenstatistik der Jahres 2012 nimmt das Bundesland Sachsen-Anhalt für die Todesursachengruppen Gesamtmortalität, Krankheiten des Kreislaufsystems und ischämische Herzkrankheit den Rangplatz 1 ein. Nur für die Krankheitsgruppe Herzinfarkt und Reinfarkt liegt es auf Platz 2. [4]

Betrachtet man weiterhin die Wohnbevölkerung der größten Stadt in Sachsen-Anhalt Halle (Saale) so fällt auf, dass sich im Alter von 45 bis 83 Jahren deutschlandweit die höchste altersstandardisierte Hypertonieprävalenz bei Männern (79 Prozent) und Frauen (71 Prozent) zeigt. Eine vergleichende Analyse der Prävalenzen für Diabetes mellitus im Alter von 45 bis 74 Jahren ergab, dass Halle (Saale) auch hier die höchsten Prävalenzen aufwies (Jahr 2000). [4]

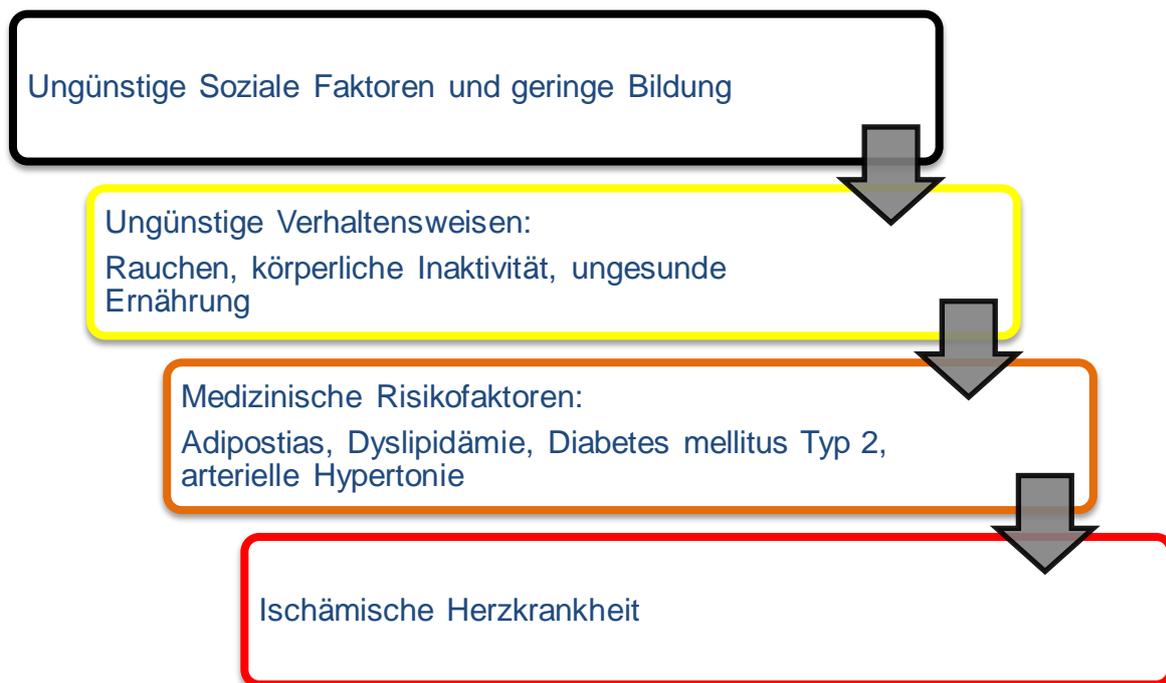


Abbildung 1: Mehrebenen-Modell zu den Risikofaktoren der ischämischen Herzkrankheit nach [4]

1.1.3 Pathogenese der KHK

Die KHK entsteht durch atherosklerotische Veränderungen in den Herzkranzgefäßen. Es kommt es zur Einengung des Gefäßlumens mit konsekutiver distaler Minderperfusion des Gewebes. Dies führt zu einem Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot der Kardiomyozyten und damit zum Untergang des Herzmuskelgewebes.

Die Atherosklerose als eine entzündliche Reaktion der Gefäßintima zeigt sich vor allem an Stellen mit hämodynamischer Belastung. Hervorgerufen und begünstigt wird sie durch sogenannte kardiovaskuläre Risikofaktoren. Diese sind Tabakkonsum, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, genetische Disposition, Geschlecht, aber auch soziale Faktoren, u.a.. Eine besonders ungünstige Konstellation an Risikofaktoren stellt das „Metabolische Syndrom“ dar. Hier findet man einen gestörten Glukose- und Fettstoffwechsel sowie eine arterielle Hypertonie und stammbetonte Adipositas.

Durch chronische Belastung des Endothels kommt es zu einer Permeabilitätssteigerung und folglich zu einer Entzündungsreaktion der Intima. Dieser Prozess wird als endotheliale Dysfunktion beschrieben. Des Weiteren kommt es zur Einlagerung von Low density lipoprotein-cholesterin (LDL-C) in die Gefäßwand. Durch freie Radikale (vermehrte Bildung durch oxidativen Stress infolge von z.B. Rauchen) kommt es zur Oxidierung dieses LDL-C. Dies induziert wiederum eine Einwanderung von Monozyten und Lymphozyten. Die eingewanderten Monozyten phagozytieren das entstandene oxidierte LDL und es entstehen Schaumzellen. Kommt es zur Anhäufung dieser Schaumzellen entstehen sogenannte „fatty streaks“ (Abbildung 1). [5]

Die eingewanderten Lymphozyten verstärken die Entzündungsreaktion und die damit verbundene Proliferation von Kollagen und glatten Muskelzellen in der Gefäßwand. Schreitet dieser Prozess fort, entsteht eine stenosierende Plaque. Diese Plaque ist durch die Proliferation der Kollagenfasern sowie der glatten Muskelzellen vom Blutstrom und damit von koagulatorischen und thrombotischen Prozessen abgeschlossen. Kommt es zu weiterem Wachstum der Plaque resultiert eine Stenose, die nicht mehr ausreichend durch Dilatation der Koronararterie ausgeglichen werden kann. [5]

Neben der Progression der Stenose besitzen die entstanden Plaques das Potential zu rupturieren. Durch die Ruptur einer Plaque wird die zuvor deckende Schicht aus Kollagen und glatten Muskelzellen zerstört und thrombogenes Material freigelegt. Dadurch kommt es zur Anlagerung von Thrombozyten mit Thrombozytenaggregation und Aktivierung der Gerinnungskaskade und zum teilweisen oder kompletten Verschluss der Koronararterie. [6] Dies führt zum akuten Koronarsyndrom.

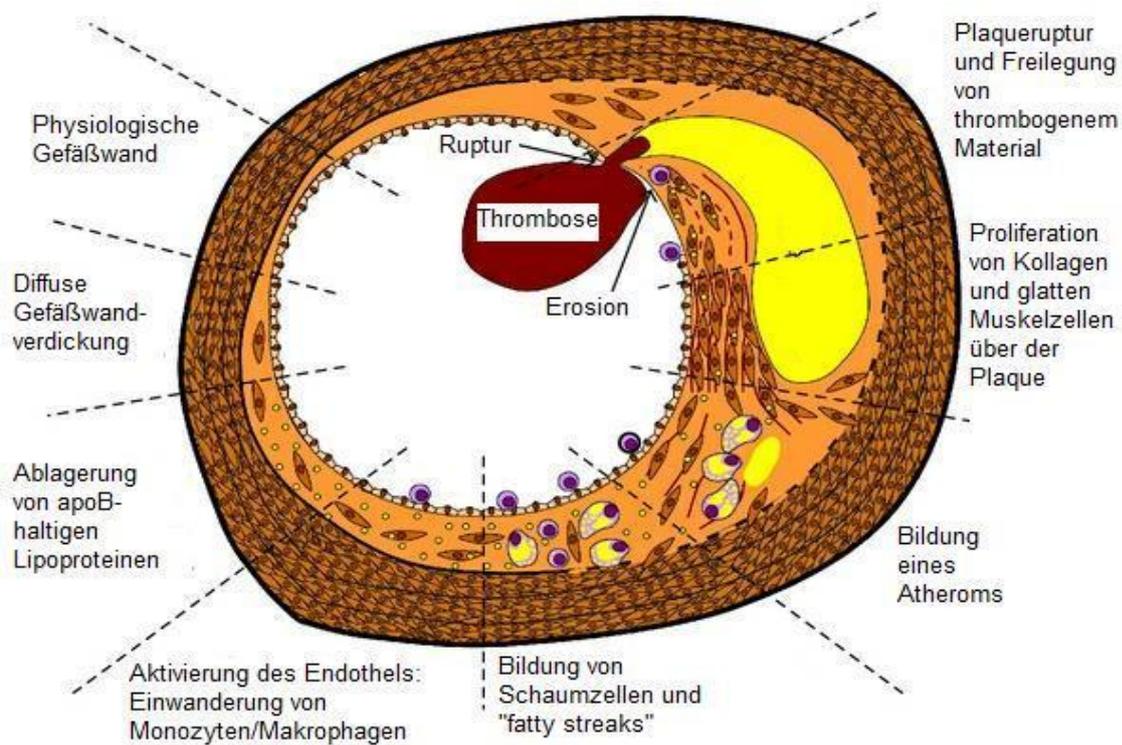


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Pathogenese der Atherosklerose mit Plaqueruptur und Ausbildung eines Thrombus nach [5].

Folglich sind die Ursachen der KHK stenosierende atherosklerotische Plaques, die den Blutfluss in den Koronararterien senken. Aufgrund des verminderten Blutflusses werden die Kardiomyozyten nur unzureichend mit Sauerstoff versorgt. Es resultiert eine relative und später eine absolute Koronarinsuffizienz. [7]

Die relative Koronarinsuffizienz zeigt sich als eine durch die Verengung der Koronararterien ausgelöste arterielle Ischämie. Diese Ischämie kann zum einen durch ein vermindertes Sauerstoffangebot zustande kommen oder durch einen erhöhten Sauerstoffbedarf im Zuge einer Erhöhung der Herzfrequenz. Da die Koronarperfusion vorwiegend während der Diastole erfolgt und eine Steigerung der Herzfrequenz vor allem mit einer Verkürzung der Diastole einhergeht, zeigt sich bei Erhöhung der Frequenz eine verminderte Perfusion bei gleichzeitig erhöhtem Sauerstoffbedarf. [7]

Ab einem Stenosegrad von 50 Prozent findet man eine beginnende Einschränkung der Koronarreserve mit Perfusionsstörungen des Myokards, bei einem Stenosegrad von mehr als 75 Prozent spricht man von einer kritischen Stenose und es ist mit Beschwerden bei Belastung zu rechnen (stabile Angina pectoris). [8] Ab einem Stenosegrad über 90 Prozent ist die Koronarreserve sehr stark eingeschränkt und es kommt in der Regel bereits bei

geringer Herzbelastung zur Ischämie und pectanginösen Beschwerden (instabile Angina pectoris). [9]

Einer der wichtigsten Risikofaktoren der Atherosklerose ist die Dyslipoproteinämie. Der Lipidstoffwechsel kann auf verschiedene Weise gestört sein. Zum einen kann es zu einer eingeschränkten Funktionsfähigkeit der Lipoproteine kommen, zum anderen kann der Spiegel pathologisch erhöht bzw. erniedrigt sein. Der Begriff Dyslipoproteinämie umfasst ein weites Spektrum an Veränderungen des Fettstoffwechsels wovon einige große Relevanz bei der Entstehung der Atherosklerose und damit der KHK haben. Das größte Augenmerk richtet sich auf die Erhöhung des Gesamt-Cholesterins (TC) und des LDL-Cholesterins (LDL-C), da diese Parameter zum einen durch Lebensstil-Änderungen und medikamentöse Therapie beeinflussbar sind und zum anderen eine Senkung dieser die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen reduziert. [3]

Anhand der SCORE-Einteilung werden Personen, bei denen ein erhöhtes Risiko für atherosklerotische Erkrankungen bestehen, in verschiedene Risikogruppen eingeteilt und für diese Gruppen jeweils ein Zielwert für das LDL-C definiert. Als Personen mit sehr hohem Risiko gelten solche mit einer bekannten KHK, einem Myokardinfarkt in der Anamnese, ACS, Schlaganfall, Zustand nach Bypass-Operation oder PCI, Patienten mit Diabetes mellitus Typ I oder II mit Mikroalbuminurie oder Patienten mit einer GFR $<60\text{ml/min/1,73m}^2$. Personen mit hohem Risiko sind Personen, die ein erwartetes Risiko für ein schwerwiegendes atherosklerotisches Ereignis von ≥ 5 und <10 Prozent aufweisen oder deutlich erhöhte einzelne Risikofaktoren haben (Gesamtcholesterin $\geq 8\text{mmol/l}$, LDL-C $\geq 6\text{mmol/l}$, Blutdruck $\geq 180/110\text{mmHg}$). Personen mit moderatem Risiko weisen ein zu erwartendes 10-Jahres-Risiko für ein schweres atherosklerotisches Ereignis von ≥ 1 bis <5 Prozent auf oder einzelne Risikofaktoren wie positive Familienanamnese für eine KHK, abdominelle Fettleibigkeit, erniedrigtes HDL-C, erhöhtes CRP, erhöhtes Gesamtcholesterin, erhöhtes Lp(a), erhöhtes Fibrinogen, erhöhtes Homocystein, erhöhtes Apolipoprotein B und niedriger sozialer Status. [3]

Für Menschen mit einem sehr hohen Risiko sollte ein Zielwert des LDL-Cholesterins von $<1,8\text{mmol/L}$ (wenn dies nicht möglich ist, Senkung auf 50 Prozent des Ausgangswertes) definiert werden. Für Patienten mit hohem Risiko ist der Zielwert mit $<2,6\text{mmol/L}$ definiert und für Patienten mit moderatem Risiko $<3\text{mmol/L}$. [10] Als alternative Ziele in der medikamentösen Therapie der Dyslipoproteinämie bieten sich Apolipoprotein B an sowie das HDL-C. Besonders Apolipoprotein B ist als Risikoprognosefaktor ähnlich gut wie das LDL-C, bei besserer Aussagekraft über den Erfolg bei blutfettsenkender Therapie. [3] Apolipoproteine sind der Proteinanteil der Lipoproteine (u.a. LDL, HDL, IDL, VLDL, Chylomikronen) und bilden die hydrophile Oberfläche der wasserunlöslichen Lipoproteine. [11, 12]

Sie spielen eine wichtige Rolle als Transportproteine von Lipiden, als Rezeptorbindungsproteine und als Aktivatoren von lipolytischen Enzymen. Vor allem Apolipoprotein B ist unter anderem verantwortlich für den Transport und Aufnahme von LDL-C in die Körperzellen sowie als Ligand des LDL-C-Rezeptors und ist daher ein Risikoprognosefaktor bei der Entstehung und dem Progress der KHK. [11]

Als ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose werden HDL-C Werte angesehen. Erniedrigte HDL-C Werte finden sich vor allem bei Rauchern sowie Personen mit viszeraler Fettleibigkeit und Bewegungsmangel. [13] Werte <1mmol/L werden als kritisch angesehen, wohingegen Werte >1,6mmol/L als protektiv eingestuft werden. [14]

Eine Erhöhung der Cholesterinwerte kann verschiedene Ursachen haben. Zum einen können eine genetische Disposition und Umweltfaktoren (z.B. diätetisch) ursächlich sein, zum anderen können verschiedene Erkrankungen (u.a. Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Anorexie, Cushing-Syndrom) Ursache einer sekundären Hypercholesterinämie sein. [3] Vor Beginn einer medikamentösen Therapie sollten daher sekundäre Ursachen ausgeschlossen werden.

1.1.4 Manifestationsformen der koronaren Herzkrankheit: Stabile Angina pectoris und akutes Koronarsyndrom

Die oben beschriebenen Veränderungen der Gefäßintima führen zu der Entstehung einer Plaque, die zum einen eine Verringerung des Gefäßlumens nach sich zieht und zum anderen das Potential besitzt zu rupturieren. Rupturiert eine Plaque kommt es zu thrombotischen Auflagerungen und damit zur Reduzierung bzw. Ausfall der arteriellen Blutversorgung. Folglich entstehen eine Ischämie und damit die typische Angina pectoris-Symptomatik. Das Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms ist ein länger als 20 Minuten dauernder, starker Schmerz im Brustbereich bzw. hinter dem Brustbein. Häufig kommt es zur Ausstrahlung des Schmerzes in die Arme, Unterkiefer, Nacken- und Halsbereich. Begleitet wird die Angina pectoris von vegetativen Symptomen wie Schweißausbrüchen und Angstgefühlen. [15] Bei besonderen Patientengruppen wie Frauen, jungen Patienten oder Diabetikern kann diese typische Symptomatik abgeschwächt sein oder gänzlich fehlen („stumme Myokardischämie“). [16]

Man unterscheidet zwischen stabiler Angina pectoris (SAP) und akutem Koronarsyndrom (ACS). Die stabile Angina pectoris zeichnet sich dadurch aus, dass die typische Angina pectoris-Symptomatik über die Zeit konstant, belastungsabhängig und reversibel ist. Von einem ACS geht man hingegen aus, wenn die Angina pectoris bereits in Ruhe besteht, nicht reversibel ist, erstmalig oder verstärkt auftritt.

Unterteilen lässt sich das ACS anhand des ST-Streckenverlaufs im 12-Kanal-Ruhe-EKG in den Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung (STEMI) und den akuten Brustschmerz ohne anhaltende ST-Strecken Hebung (NSTEMI-ACS). [17] Zur Sicherung der Diagnose sollte innerhalb von zehn Minuten nach Schmerzbeginn ein EKG-Ableitung erfolgen sowie im klinischen Verlauf nach sechs und 24 Stunden. [17]

Von einem ST-Hebungsinfarkt spricht man, wenn sich in mindestens zwei korrespondierenden Ableitungen eine horizontale oder aszendierende Erhöhung der ST-Strecke von mindestens 0,1mV in den Extremitätenableitungen oder 0,2 mV in den Brustwandableitungen zeigt. Der akute Brustschmerz ohne anhaltende ST-Strecken-Hebung wird anhand der Troponinwerte in Nicht-ST-Hebungsinfarkt (Troponinerhöhung) und instabile Angina pectoris (Troponinwerte im Normbereich) unterschieden. Das kardiale Troponin weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf und eignet sich daher besser zur Unterteilung als die traditionellen Herzenzyme Creatinkinase (CK) oder dessen Isoenzym MB (CK-MB). Nachweisbar ist das Troponin drei bis vier Stunden nach der Infarzierung und es erreicht sein Maximum nach 48 bis 72 Stunden [17]

Im Allgemeinen ist zur Bestätigung und Lokalisation einer Stenose eine Koronarangiographie bei ACS indiziert, bei STEMI schnellstmöglich. Je nach Ausmaß und Lokalisation der Stenose kann in gleicher Sitzung eine perkutane Koronarintervention (PTCA) mit in der Regel Stentimplantation erfolgen. [2]

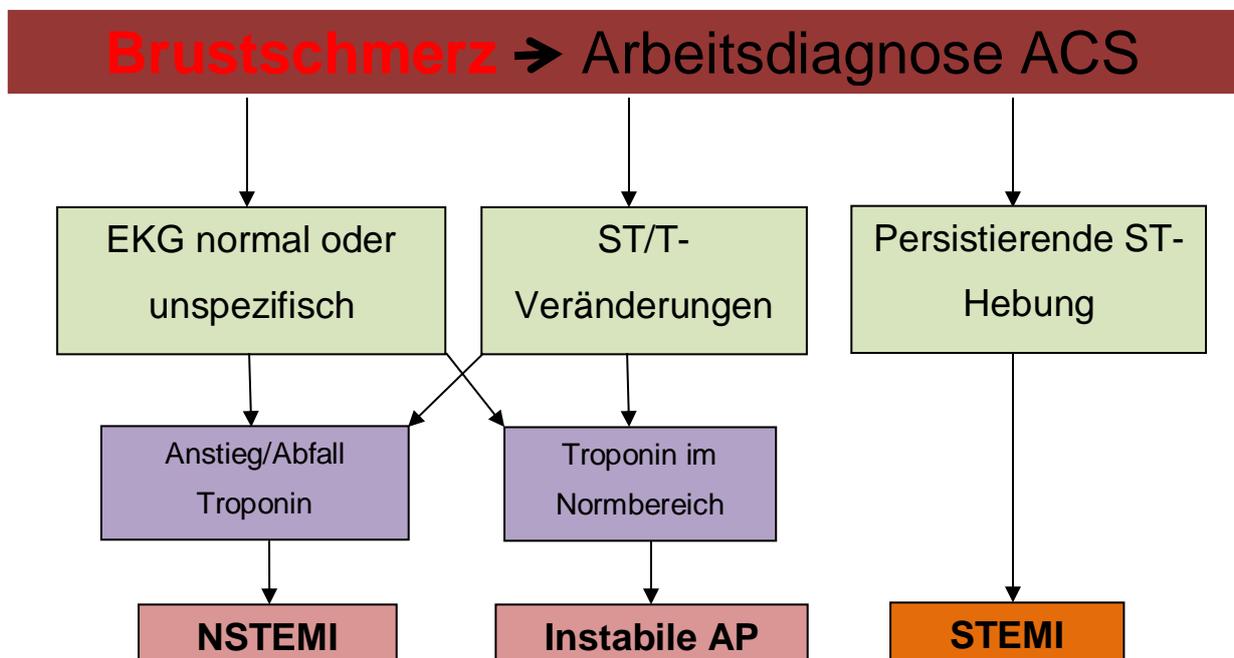


Abbildung 3: Spektrum des ACS nach [17]

1.2 Therapie der KHK

1.2.1. Nicht-medikamentöse Therapie der KHK

Die Intention der Therapie der KHK liegt im Wesentlichen in der Prognoseverbesserung, indem ein drohender Myokardinfarkt vermieden, pectanginöse Beschwerden verringert und die Entstehung einer ventrikulären Dysfunktion verhindert werden. [18][19]

Die therapeutisch-konservativen Ansätze umfassen daher insbesondere Lebensstiländerung (s.u.), Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie evidenzbasierte medikamentöse Therapie und Patientenaufklärung. [20]

Nach der Diagnose „Stabile KHK“ sollte zum einen eine optimale medikamentöse Therapie angestrebt werden, zum anderen sollte eine Risiko-Stratifizierung erfolgen. Der Prozess der Risiko-Stratifizierung soll dazu dienen, Patienten mit hohem Risiko für schwerwiegende Ereignisse zu identifizieren, die von einer Revaskularisierung und damit von einer frühen Koronarangiographie profitieren würden. [20] Als solche Hochrisikopatienten werden Patienten eingestuft, die eine kalkulierte jährliche Letalität von mehr als drei Prozent aufweisen. [7] Als Niedrigrisikopatienten gelten diejenigen, die ein jährliches Letalitätsrisiko von unter einem Prozent zeigen - und die Patienten mit einem Letalitätsrisiko von ein bis drei Prozent werden als Patientengruppe mit intermediärem Risiko definiert. [7] Niedrigrisikopatienten werden primär konservativ (Lebensstiländerung + medikamentöse Therapie) behandelt. Sollte trotz optimaler konservativer Therapie die Symptomatik persistieren, ist eine invasive Abklärung (ggf. mit Intervention) zu diskutieren. Bei Patientengruppen mit intermediärem Risiko kann die Therapie invasiv oder konservativ je nach Einschätzung des Untersuchers bzw. nach Wunsch des Patienten erfolgen. Die Gruppe der Hochrisikopatienten bedarf eines invasiven Vorgehens. [7]

Des Weiteren sollte eine Reduzierung der Risikofaktoren bei allen Patientengruppen angestrebt werden, da eine kausale Therapie der atherosklerotisch veränderten Gefäße zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich ist. Um den Progress der Atherosklerose zu vermindern bzw. zu verhindern sollte eine Kombination aus Lebensstiländerung und medikamentöser Therapie erfolgen. Zum einen sollte das Rauchen eingestellt werden und eine mediterrane Diät (ballaststoffreich, gemüse- und fruchtreich, fett- und salzarm) empfohlen werden. Besonders der Konsum von Fisch, der reich an Omega-3-Fettsäuren ist, wirkt kardioprotektiv und kann das Risiko des plötzlichen Herztods senken. [21] Eine Gewichtsreduzierung sollte angestrebt werden und körperliche Aktivität (viermal pro Woche für mehr als 30min in mittlerer Intensität) gefördert werden.[19] Des Weiteren ist von exzessivem Alkoholgenuss abzuraten, ein moderater Alkoholgenuss ist möglicherweise protektiv. [22] Hinzu kommt eine optimale Einstellung des Blutdrucks sowie eine Blutzuckereinstellung. Das LDL-C sollte auf

<1,8mmol/l reduziert werden, sofern dies nicht erreichbar ist auf <50 Prozent des Ausgangswertes. [20]

1.2.2 Medikamentöse Therapie der KHK

Die Ziele der Pharmakotherapie der KHK sind zum einen eine erhöhte Lebensqualität für den Patienten zu erreichen, indem die Schwere und Häufigkeit von pectanginösen Beschwerden reduziert wird, zum anderen soll der Progress der Atherosklerose vermindert und damit die Prognose des Patienten verbessert werden. [19]

1.2.2.1 Nitrate, Beta-Rezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, Thrombozytenaggregationshemmer, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten

Nitrate werden zur medikamentösen Standardtherapie der Angina pectoris eingesetzt. Sie führen zu einer Vasodilatation der Herzkranzgefäße, was die arterielle Durchblutung verbessert und zum anderen zu einer Senkung der kardialen Vorlast über eine Dilatation der venösen Gefäße. Erreicht wird dieser Effekt über die vasoaktive Substanz Stickstoffmonoxid (NO). [7]

Beta-Rezeptorenblocker finden weite Verbreitung als Antihypertensiva, Antianginosa und Antiarrhythmika. Bei der koronaren Herzkrankheit werden sie zur Prophylaxe der Angina pectoris, allerdings nicht zum Durchbrechen eines akuten Angina pectoris Anfalls, eingesetzt. Dieser Effekt ist auf die kompetitive Hemmung am β_1 -Rezeptor zurückzuführen. [23]

Kalziumkanalblocker stellen die erste Alternative bei nicht ausreichender Wirkung von Beta-Rezeptorenblocker oder bei deren Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation dar. [23]

Thrombozytenaggregationshemmer sind unerlässlich für die erfolgreiche Sekundär- und Tertiärprävention. [20] Bei diesen hat sich Acetylsalicylsäure bewährt, da es bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko das Auftreten von Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall reduziert. [24] ASS hemmt irreversibel die Cyclooxygenasen 1 und 2 und damit die Bildung von Thromboxan- A_2 . Durch die Hemmung des Thromboxan- A_2 wird die Thrombozytenaggregation verhindert und damit die Bildung eines Thrombus in den Koronararterien. [15]

Des Weiteren werden im klinischen Alltag zur Thrombozytenaggregationshemmer Thienopyridin-Analoga wie Clopidogrel eingesetzt. Diese P2Y₁₂-Inhibitoren wirken als

Antagonisten am ADP-Rezeptor und hemmen dadurch die Thrombozytenaggregation. Besonders für Patienten mit ASS-Unverträglichkeit hat sich in der Dauertherapie Clopidogrel auch als Monotherapeutikum bewährt. [7]

Die Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) blockieren ein Schlüsselenzym des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Angiotensin II, welches einen wichtigen Teil des RAAS darstellt, aktiviert die Aldosteronproduktion und führt zu Vasokonstriktion und damit zum Blutdruckanstieg. Durch Hemmung des ACE sinkt die Angiotensin II-Konzentration. Dadurch kommt es zur einer Senkung des Blutgefäßtonus und damit zur Senkung von Vor- und Nachlast. [25] ACE-Hemmer reduzieren die Gesamtmortalität, die Herzinfarktrate und Schlaganfallrate bei speziellen Patientengruppen (Patienten mit Gefäßerkrankungen und Herzinsuffizienz). [26] Daher sollten ACE-Hemmer bei stabiler KHK Anwendung finden, wenn begleitend eine reduzierte linksventrikuläre Funktion, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus oder eine chronische Nierenerkrankung vorliegt. [27]

Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) werden bei Patienten mit stabiler KHK empfohlen, wenn ein ACE-Hemmer indiziert ist, aber auf Grund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit nicht verabreicht werden kann. Sie wirken als selektive Antagonisten am AT₁-Rezeptor. Dadurch werden die Wirkmechanismen des Angiotensin-II gehemmt. [23]

1.2.2.2 HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)

Die Entdeckung der HMG-CoA-Reduktasehemmer war ein historischer Durchbruch in Therapie und Prävention der Dyslipoproteinämie und der damit assoziierten Erkrankungen (s.o.). [28] Bereits vor mehr als 100 Jahren entdeckte Virchow, dass Cholesterinablagerungen in der Gefäßwand den Durchmesser verkleinern und damit zu Hypertonus und Myokardinfarkt führen können. Viele Wissenschaftler zeigten sich zu der damaligen Zeit jedoch skeptisch, ob ein erhöhter Cholesterinspiegel im Blut für die gefundenen Ablagerungen verantwortlich gemacht werden kann, da bei einigen erkrankten Personen kein erhöhter Cholesterinspiegel gefunden wurde. In den 1950'er Jahren wurde erstmals in der sogenannten „Framingham-Studie“ prospektiv untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen Cholesterinspiegel und potentiellen Risikofaktoren für eine KHK besteht. In dieser Studie konnte erstmals nachgewiesen werden, dass hohe Cholesterinwerte mit einer erhöhten Mortalität bei KHK einhergehen. [29] Zusätzlich konnte in einer Sieben-Länder-Studie gezeigt werden, dass Länder in denen die Bevölkerung erhöhte Cholesterinwerte aufwies (Nordeuropa, USA) auch erhöhte Letalitätsraten für die KHK zu finden waren, gleichzeitig in Südeuropa und Japan sowohl Cholesterinwerte als

auch die Letalitätsraten geringer ausfielen. [30] In den folgenden Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen LDL-C, welches in der Regel 70 Prozent des Cholesterins ausmacht, und der KHK gefunden, und damit der Grundstein der heutigen Therapieansätze (nichtmedikamentös und medikamentös) gelegt. [29] Dennoch wurde auch diese Hypothese im weiteren Verlauf häufig angezweifelt, da bis dahin keine Evidenz bestand, dass verminderte Cholesterinwerte einen klinischen Vorteil besitzen. Erst 1984 wurde nach Auswertung der Ergebnisse vieler weiterer Studien durch das National Institute of Health (NIH) auf einen Zusammenhang zwischen Senkung erhöhter LDL-C-Werte und Verminderung des Entstehungsrisikos der KHK geschlossen. Zwar galt nun der Zusammenhang als gesichert, jedoch gab es bis zur Entdeckung der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer keine Langzeitstudien bezüglich eines Benefits. [29]

Bereits 1976 wurde auf der Suche nach einem antibiotisch wirksamen Stoff durch den Mikrobiologen Akira Endo in einer Kultur von *Penicillium citrinum* ein HMG-CoA-Reduktase-Hemmer entdeckt. Obwohl die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer auch eine antimikrobielle Wirksamkeit zeigen erkannte Endo schnell, dass der Nutzen dieses Wirkstoffs entscheidend in der Hemmung des Cholesterinstoffwechsels hat (Abbildung 4). [31] Auch in anderen Pilzkulturen (*Aspergillus terreus*) fand eine Forschergruppe um Alberts und Chen Ende der 1970er Jahre den HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Mevinolin) der später als erstes Präparat unter dem Namen Lovastatin vermarktet wurde. [32] Zu Beginn war das Studienergebnis von Lovastatin sehr vielversprechend, da bei gesunden Probanden eine deutliche Reduktion der LDL-C-Konzentration bei kaum unerwünschten Wirkungen dokumentiert werden konnte. [33] Aus bis heute nicht veröffentlichten Gründen wurde das Präparat kurze Zeit später jedoch wieder vom Markt genommen um es zuerst weiter im Tiermodell zu testen. Nach weiteren erfolgreichen Tierversuchen wurde Lovastatin 1982 erstmals an Patienten mit stark erhöhten LDL-C-Werten (familiäre Hypercholesterinämie) erfolgreich getestet und hielt fünf Jahre später (in Deutschland sieben Jahre später) Einzug in den klinischen Alltag. Erstmals war es möglich eine deutlichere Reduktion des LDL-C (bei maximaler täglicher Dosis um bis zu 40 Prozent) zu erreichen, als mit allen bis dahin bekannten Medikamenten (Gallensäurebindern, Niacin und Fibraten). [34]

Statine reduzieren die Synthese des Cholesterins der Leber durch kompetitive Hemmung der HMG-CoA-Reduktase. Dadurch kommt es zum Absinken der intrazellulären Cholesterinkonzentration, was zu einer vermehrten Expression des LDL-C-Rezeptors an der Zelloberfläche führt (Abbildung 4). Diese vermehrte Expression vermindert die Serumkonzentration des LDL-C (und anderer Lipoproteine mit Apolipoprotein-B-Anteil), da vermehrt LDL-C in die Hepatozyten aufgenommen wird. Sowohl bei Sekundär- als auch bei Tertiärprävention senken Statine die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. [35, 36] So wurde in einer Metaanalyse (CTT 2010) nachgewiesen, dass durch eine LDL-C Senkung

durch Statine um 1mmol/L die Gesamtmortalität um zehn Prozent gesenkt und die Mortalität der KHK um 20 Prozent gesenkt wird. [36] Gleichzeitig sank das Herzinfarktisiko um 23 und das Schlaganfallrisiko um 17 Prozent. Demgegenüber stand kein erhöhtes Risiko für andere Todesursachen (Krebs, Nicht-kardiovaskuläre Todesursachen). [36] Auch Metaanalysen bezüglich der Primärprävention konnten ein ähnliches Ergebnis in Bezug auf die Mortalität zeigen. [35] Allerdings sollte der Einsatz von Statinen bezüglich Risiko-Nutzen-Analyse zur Sekundärprävention bei Patienten mit niedrigem kardio-vaskulärem Risiko kritisch gesehen werden. [37] Die verschiedenen Statinpräparate unterscheiden sich bezüglich ihrer Senkung des LDL-C-Spiegels. Der klinische Nutzen ist nicht abhängig von einem speziellen Präparat, sondern vielmehr von der Senkung des individuellen LDL-C-Spiegels. Daher sollte bei jedem Patienten individuell entschieden werden, mit welchem Statinpräparat der Zielwert des LDL-C am effektivsten erreicht wird (Tabelle 1). [38]

Zusätzlich kommt es zu einer Verbesserung der Endothelfunktion, indem Entzündungszellen gehemmt werden und die NO-Synthese gesteigert wird. Des Weiteren zeigen Statine eine Plaque-stabilisierende Wirkung indem sie den Cholesteringehalt in Makrophagen reduzieren. [23]

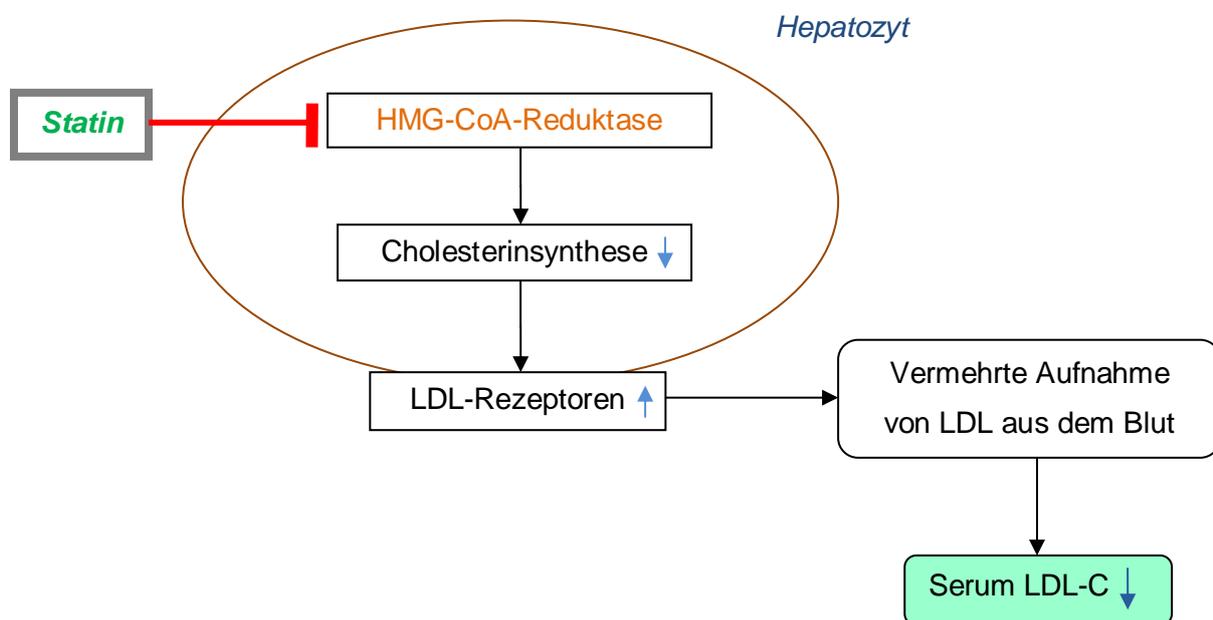


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Wirkung der HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine): Statine hemmen die HMG-CoA-Reduktase in den Hepatozyten, die für die Produktion des Cholesterins notwendig ist. Dadurch entsteht ein intrazellulärer Cholesterinmangel, der die vermehrte Bildung von LDL-C-Rezeptoren an der Zelloberfläche induziert. LDL-C wird so aus dem Blutkreislauf entfernt und der Serumspiegel sinkt. [23]

Tabelle 1: Statine im Vergleich

Präparat	Dosis in mg pro Tag	LDL-C-Senkung in %	HDL-C-Steigerung in %
Simvastatin	20	35-41	6
Atorvastatin	10	39	5-6
Pravastatin	40	34	5-6
Fluvastatin	80	34-36	9
Rosuvastatin	5	39	8-13
Lovastatin	40	33	9

Vergleich der LDL-Senkung und HDL-Steigerung der einzelnen Statinpräparate. [23, 39–41]

Als bedeutendste, unerwünschte Wirkung können HMG-CoA-Reduktase-Hemmer eine Myopathie hervorrufen, die sich in Muskelschmerzen oder Muskelschwäche in Verbindung mit einer CK-Erhöhung äußert. Gelegentlich manifestiert sich die Myopathie als Rhabdomyolyse ohne oder mit akutem Nierenversagen aufgrund der Myoglobinurie. Sowohl die Dosis des Statins, als auch die Kombination mit Fibraten (Gemfibrozil ist kontraindiziert bei Statintherapie) oder Niacin beeinflusst das Risiko für diese Nebenwirkung. [23] Da die meisten Statine hauptsächlich über die Isoenzyme CYP 3A4 und CYP 2C9 metabolisiert werden, führen Hemmstoffe dieser Enzyme (u.a. Erythromycin, Ciclosporin) zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels der Statine und damit zu einer Erhöhung des Myopathierisikos. [23] Des Weiteren zeigt sich unter Statintherapie ein Transaminasenerhöhung und selten geringe Hinweise auf die Entstehung einer Hepatitis. [42]

1.2.2.3 Cholesterin-Resorptionshemmer (Ezetimib)

Ezetimib hemmt selektiv die Cholesterinresorption im Dünndarm. Dadurch werden die Cholesterinaufnahme und der Cholesterintransport zur Leber reduziert (Abbildung 9). Es ist bei der Dyslipoproteinämie als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit einem Statin indiziert. Ezetimib blockiert selektiv den Niemann-Pick C1-like-Rezeptor und reduziert die Cholesterinresorption. Dadurch wird unter Ezetimib-Monotherapie das Serum-LDL-C um zehn bis 20 Prozent reduziert, sowie das Serum HDL-C um fünf Prozent erhöht. [23]

Neben der Standardtherapie zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit KHK mittels Statinen (s.o.), wird eine Kombinationstherapie von Statin und Ezetimib bei Patienten empfohlen, bei denen eine Statin-Monotherapie zum Erreichen des LDL-C-Zielwertes nicht ausreicht oder wenn eine Erhöhung der Statindosis nicht möglich ist. Im

Vergleich zur Statinmonotherapie senkt eine Kombination aus Ezetimib plus Statin das Serum LDL-C stärker. Es zeigte sich ein additiver Effekt durch zusätzliche Senkung des LDL-C um bis zu 20 Prozent. Dieser Effekt ist stärker als durch Dosisverdoppelung des Statinpräparates. [23]

Im Jahr 2014 wurde in der „IMPROVE-IT-Studie“ ein deutlicher Benefit durch die Kombinationstherapie von Statin und Ezetimib bewiesen. Es konnte gezeigt werden, dass die Kombinationstherapie (Simvastatin plus 10mg Ezetimib) im Vergleich zur Statinmonotherapie bei Patienten mit moderatem und hohem kardiovaskulärem Risiko einen signifikanten Überlebensvorteil nach sich zieht. [43] [44]

1.2.2.4 Andere den Fettstoffwechsel beeinflussende Pharmaka (Fibrate, Niacin, Gallensäurebinder)

Fibrinsäurederivate (Fibrate) entwickeln ihre Wirkung durch einen beschleunigten Abbau von LDL-C und Triglyceriden in den Peroxysomen. Es kommt zur Aktivierung des PPAR α -Rezeptors und damit zur Aktivitätszunahme der Lipoproteinlipase (Abbildung 5), die zum einen LDL-C abbaut und zudem die VLDL-Synthese vermindert. Im Gegensatz zu den Statinen konnte für die Fibrate kein Überlebensvorteil bei der Behandlung der KHK gezeigt werden, wodurch sie Medikamente der zweiten Wahl sind. Auch die Kombination mit Statinen ist als kritisch anzusehen, da bei einigen Präparaten (Gemfibrozil) das Myopathierisiko deutlich erhöht ist. [23]

Nikotinsäurederivate werden eingesetzt, wenn die Absenkung erhöhter Blutfettwerte durch Statine allein nicht ausreichend ist. Aufgrund der schlechten Verträglichkeit ist eine Monotherapie nicht zu empfehlen. Nikotinsäurederivate bewirken eine Hemmung der Lipolyse und reduzieren damit die Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem peripheren Fettgewebe. Gleichzeitig wird die VLDL-Synthese in der Leber gesenkt (Abbildung 5). Von allen den Fettstoffwechsel beeinflussenden Pharmaka zeigt Nikotinsäure den stärksten Effekt auf die HDL-C-Erhöhung (Tabelle 2), jedoch sind diese Pharmaka auf Grund aktueller Studienergebnisse als kritisch anzusehen, da das Auftreten von unerwünschten Wirkungen (u.a. Myopathie) in Kombination mit einem Statinpräparat häufiger auftritt als unter Statinmonotherapie. [23][45]

Gallensäurebindende Substanzen (Austauschharze) unterbrechen den enterohepatischen Kreislauf durch Bindung von Gallensäuren. Durch diesen relativen Mangel an Gallensäuren werden diese reaktiv aus körpereigenem Cholesterin gebildet. Folglich nimmt die Anzahl an LDL-C-Rezeptoren zu und die LDL-C Elimination wird gesteigert (Abbildung 5). Auch die gallensäurebindenden Substanzen sind Medikamente der zweiten Wahl, zumal bei ihrer

Einnahme mit einer verminderten Resorption aller oral verabreichten Pharmaka zu rechnen ist. [23]

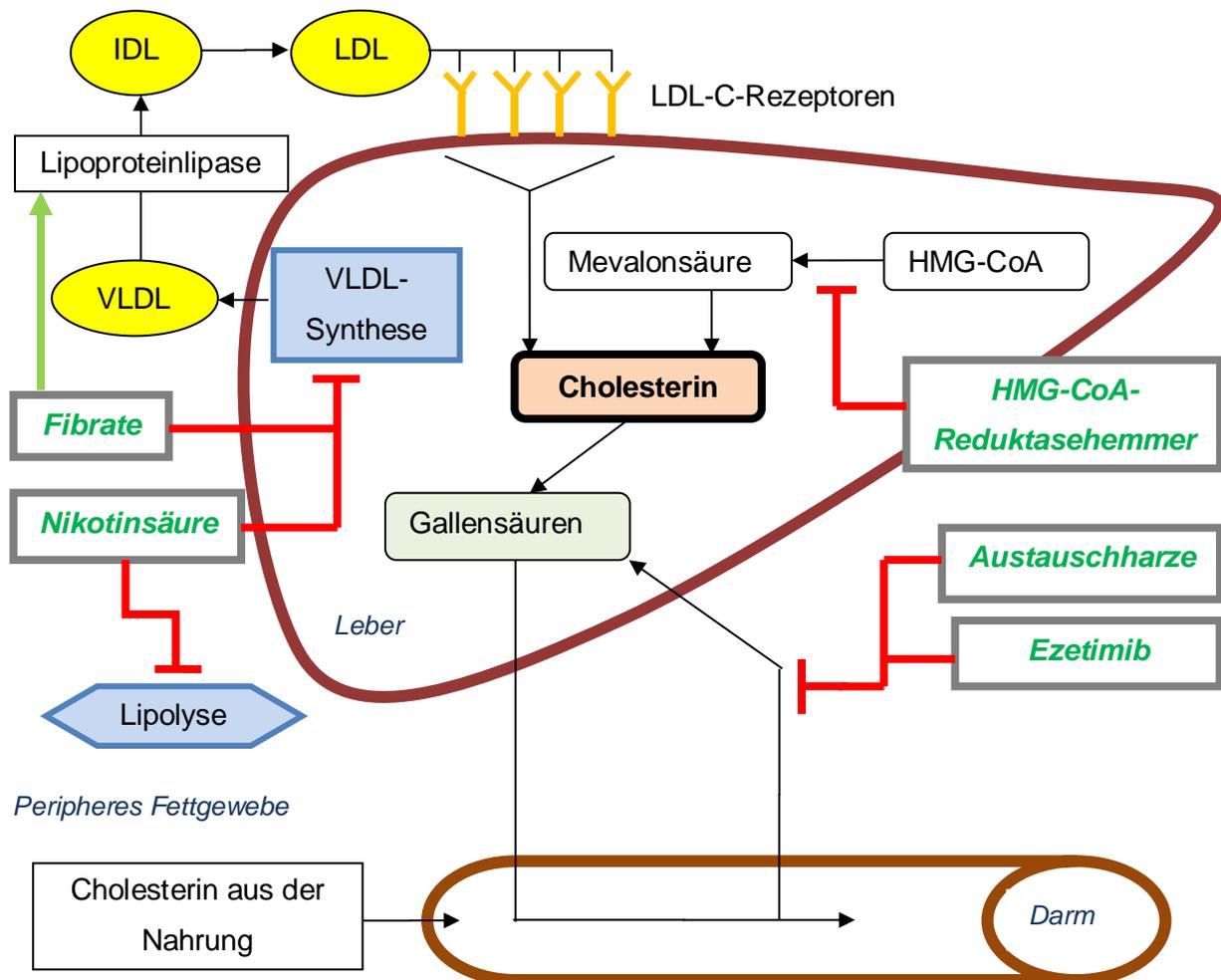


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Lipoproteinstoffwechsels sowie der Wirkung der den Fettstoffwechsel beeinflussenden Medikamente. Statine Hemmen die 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase), dadurch entsteht ein relativer Cholesterinmangel; die Expression der LDL-C-Rezeptoren nimmt zu und der LDL-C-Spiegel im Serum nimmt ab. Ezetimib und Austauschharze hemmen die intestinale Cholesterinresorption und unterbrechen den enterohepatischen Kreislauf. Dadurch kommt es zur vermehrten Bildung der Gallensäuren aus körpereigenem Cholesterin. Die LDL-C-Resorption wird gesteigert. Fibrat induzieren eine Aktivitätszunahme der Lipoproteinlipase und damit einen beschleunigten Abbau von LDL-C und Triglyceriden. Gleichzeitig wird die VLDL-Synthese gehemmt. Nikotinsäurederivate hemmen die Lipolyse im peripheren Fettgewebe, sowie die VLDL-Synthese in der Leber nach [23] [25].

Tabelle 2: Vergleich weiterer fettstoffwechsel-beeinflussender Medikamente

Präparat	LDL-C-Senkung in %	HDL-C-Steigerung in %
Fibrate	10-20	5-20
Nikotinsäurederivate	20-30	10-20
Austauschharze	10-20	3-8

Tabelle 2: Vergleich weiterer fettstoffwechsel-beeinflussender Medikamente in ihrer Auswirkung auf den LDL-C- und HDL-C-Spiegel nach [23].

1.3 Medikamentenadhärenz

Medikamentenadhärenz beschreibt das Ausmaß der Übereinstimmung der Medikamenteneinnahme eines Patienten mit der Therapieempfehlung seines Arztes. Häufig werden die Begriffe Adhärenz und Compliance synonym verwendet, wobei Adhärenz die passendere Definition der Therapietreue darstellt. Medikamentenadhärenz ist zwingend erforderlich, um ein optimales Behandlungsergebnis zu erreichen. Besonders in den letzten Jahren ist unter anderem durch eine erfolgreich angewendete Tertiärprävention die Sterblichkeit von Postinfarkt-Patienten halbiert worden.[46] Andererseits ist eine gute Therapietreue oft nicht von Dauer, da spätestens nach fünf Jahren die Adhärenz drastisch sinkt. So nehmen nach fünf Jahren nur noch zehn Prozent der Patienten Acetylsalicylsäure und 17 Prozent ein Statin. [47]

Die Ursachen von Non-Adhärenz können vielfältig sein, zum einen durch mangelnde Beratung des Arztes, zum anderen durch individuelle Verhaltensweisen eines einzelnen Patienten. Zu den häufigsten Ursachen der Non-Adhärenz zählen Charakteristika des Handlungsregimes (Polypharmazie), Charakteristika des klinischen Settings (diskontinuierliches Behandlungskonzept), mangelnde Krankheitseinsicht, Patientencharakteristika (Demenz) sowie eine mangelhafte Beziehung zwischen Arzt und Patient. [48] Häufig zeigt sich bei kardioprotektiven Medikamenten eine fehlende Einnahmetreue, wodurch ein optimales Behandlungsergebnis verfehlt wird. In früheren Studien zeigte sich, dass bei Patienten mit Ischämischer Herzerkrankung nur 21 Prozent kontinuierliche eine Therapie mit ASS, Betablocker und Statin einnahmen. [49]

Besonders bei den Statinen zeigt sich bei leitliniengerechter Therapie eine deutliche Risikoreduktion der Letalität (s.o.). Demgegenüber kommt es bei Non-Adhärenz zu einer signifikanten Risikoerhöhung für Rehospitalisierungen sowie zur vermehrten Notwendigkeit einer perkutanen Revaskularisation. [50][51]

2. Zielstellung

Die Adhärenz zur medikamentösen Therapie ist besonders bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ein wesentlicher Prognoseparameter. Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen der Medikamentenadhärenz bei der den Fettstoffwechsel beeinflussenden Medikation zu beurteilen. Zur Beurteilung der Adhärenz wurde ein Patientenkollektiv von 548 Patienten, die in den Jahren 2011 bis 2013 im Universitätsklinikum Halle (Saale) stationär behandelt worden waren, prospektiv untersucht. Es wurde geprüft, inwieweit die im Entlassungsbrief verordneten Medikamente (u.a. Statine) über einen Zeitraum von zwölf Monaten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung weiter eingenommen wurden. Besonders aufgrund der epidemiologisch exponierten Stellung Sachsen-Anhalts sowie der Stadt Halle (Saale) soll diese Studie die Auswirkungen der Einnahmetreue zeigen.

3. Methoden

3.1 Patientenkollektiv

In diese Studie wurden 548 Patienten des Universitätsklinikums Halle (Saale) im Aufnahmezeitraum vom 06.10.2011 bis zum 14.12.2012 aufgenommen. Einschlusskriterium war ein Lebensalter ≥ 18 Jahre und eine angiographisch aktuell oder in einer früheren Herzkatheteruntersuchung nachgewiesene KHK. Ausschlusskriterien waren ein Alter < 18 Jahre, eine Demenz, psychotische Störungen sowie die Verweigerung der Einwilligung. Von 552 Patienten konnten 542 in die statistische Auswertung aufgenommen werden. Sechs Patienten widerriefen nachträglich ihre Einwilligungserklärung. Die Erhebung der Daten inklusive Follow-up reichten von Oktober 2011 bis Dezember 2013.

3.2 Datenerfassung

Nach positivem Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zu dieser Studie erfolgte die Erstellung eines Fragebogens (Abbildung 10 und 11). Anhand dieses Bogens wurde, nach schriftlicher Einwilligung eine standardisierte Befragung des Patienten während seines stationären Aufenthaltes am Universitätsklinikum Halle (Saale) vorgenommen. Anschließend wurden die mittels Interview erhobenen sowie die aus der Krankenakte gewonnenen Daten in Microsoft Excel® übertragen.

3.2.1 Angaben zur Anamnese

Neben der Anamnese zu Person (Name, Vorname, Geburtsdatum, Wohnort, Hausarzt) wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben. Darunter die Variablen Alter, Nikotinanamnese, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, das Vorliegen einer positiven Familienanamnese für eine KHK, eine Eigenanamnese bezüglich eines Schlaganfalls (Stroke) oder einer transitorischen Ischämischen Attacke (TIA) sowie einer peripher-arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK).

Anhand von Größe und Gewicht wurde der Body-Mass-Index als Quotient aus dem Körpergewicht in Kilogramm und dem Quadrat der Körperlänge in Metern bestimmt, wobei ein Wert zwischen 18,5 und 25 kg/m^2 als Normwert anzusehen ist und ab einem BMI ≥ 30 kg/m^2 eine Adipositas vorliegt.

Als Raucher wurden diejenigen Patienten angesehen, die bis zum Zeitpunkt des Einschlusses aktiv rauchten.

Ein Diabetes mellitus wurde diagnostiziert, wenn dieser aus der Anamnese bekannt war oder die Patienten bei Krankenhausaufnahme unter diätetischer oder medikamentöser antidiabetischer Therapie standen oder einen Nüchternblutzucker von ≥ 7 mmol/l aufwiesen. Eine Dyslipoproteinämie wurde angenommen, wenn diese vordiagnostiziert war, eine entsprechende Therapie mit Lipidsenkern angegeben wurde oder ein Nüchtern-Gesamtcholesterinwert von $>5,2$ mmol/l oder ein LDL-Cholesterinwert $>3,9$ mmol/l vorlag. Von einer bestehenden arteriellen Hypertonie wurde ausgegangen, wenn bereits vor dem aktuellen Krankenhausaufenthalt eine Hypertonie diagnostiziert wurde und/oder der Patient eine antihypertensive Medikation einnahm oder wenn ein Blutdruck von $>140/90$ mmHg gemessen wurde.

Als positive Familienanamnese hinsichtlich KHK wurde ein Myokardinfarkt, ein plötzlicher Herztod, eine perkutane Koronarintervention (PTCA) oder eine aortokoronare Bypassoperation bei Verwandten ersten Grades vor dem 65. Lebensjahr gewertet.

Von einer bestehenden KHK wurde bei zuvor erfolgter Koronarintervention, aortokoronarer Bypass-Operation (ACB) oder angiografischem Nachweis einer mindestens 50-prozentigen Koronarstenose in einem der dominanten Gefäße ausgegangen.

Als pAVK wurde eine entsprechende Angabe in der Anamnese oder das Vorliegen entsprechender Befunde (Ankle-Brachial-Pressure-Index $<0,9$, sonographischer Nachweis) gewertet.

Ein Schlaganfall oder eine TIA wurde registriert, wenn dies aus der Anamnese hervorging oder entsprechende Befunde im Arztbrief dokumentiert wurden.

Zusätzlich wurde das Augenmerk auf eine anamnestische oder dokumentierte Herzinsuffizienz gelegt sowie deren Grad anhand der NYHA-Klassifikation erfasst (Tabelle 3).

Tabelle 3: NYHA-Klassifikation

Klassifikation	Klinik	Herzeitvolumen	Enddiastolischer Ventrikeldruck
NYHA I	Keine Beschwerden	Unter Belastung normal	Unter Belastung erhöht
NYHA II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung	Unter Belastung normal	In Ruhe erhöht
NYHA III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung	Unter Belastung vermindert	In Ruhe erhöht
NYHA IV	Beschwerden in Ruhe (Ruheinsuffizienz)	In Ruhe vermindert	In Ruhe stark erhöht

Tabelle 3: Schweregrade der Herzinsuffizienz nach NYHA (New York Heart Association). [23]

Neben den Risikofaktoren für eine KHK wurden die Patienten nach weiteren kardiologischen Erkrankungen (Vorhofflimmern, Herzklappenvitien, Aortenaneurysma, Lungenembolie, u.a.) sowie atherosklerotischen Erkrankungen (Carotisstenose, u.a.) befragt (Abbildung 6).

Medikamentenadhärenz Register										Patienten ID												
Name					Adresse																	
Vorname																						
*		Sex		① m		② w																
Gewicht					Größe					weitere Kontaktperson (Kinder, Nachbarn)												
Tel.Nr.					Tel.Nr.																	
Tel.Nr.					HA:																	
Anamnese																						
KHK					① Nein		① Verdacht		② manifest													
Myokardinfarkt					① Nein		① Ja		① Anzahl													
Bluthochdruck					① Nein		① Ja															
Dyslipidemia					① Nein		① Ja															
Diabetes mell					① Nein		① Diät		② Tbl		③ Insulin											
Raucher					① Nein		① Ja															
Familienanamnese					① Nein		① Ja															
VHF					① Nein		① permanent		② paroxysmal		③ persistierend											
Carotisstenose					① Nein		① Ja															
Stroke					① Nein		① Ja		② TIA													
Lungenembolie					① Nein		① Ja															
Bypass					① Nein		① Ja															
PAVK					① Nein		① Ja															
Herzinsuffizienz					① Nein		① Ja															
NYHA		Stadium		① I		① II		① III		① IV												
Aortenaneurysma					① Nein		① Ja															
Herzklappen																						
Aortenklappenersatz					① Nein		① biologisch		② mechanisch													
Aorteninsuffizienz					① Nein		① Grad I		② Grad II		③ Grad III											
Aortenstenose					① Nein		① Grad I		② Grad II		③ Grad III											
Trikuspidainsuffizienz					① Nein		① Grad I		② Grad II		③ Grad III											
Mitralklappeninsuffizienz					① Nein		① Grad I		② Grad II		③ Grad III											
andere Vitium					① Nein		① Ja															
pulmonale Hypertonie					① unwahrscheinlich		① möglich		② wahrscheinlich													
Herzkatheter																						
Herzkatheter					① Nein		① Ja		Datum:													
Stenosen über 50%					① Nein		① Ja															
Stent/PCI					① Nein		① Ja															
Ausdrucke																						
										Datum												
<input type="radio"/> Echo <input type="radio"/> Labor <input type="radio"/> HK Bericht <input type="radio"/> HK Protokoll <input type="radio"/> E Brief															} ausdrucken							

Abbildung 6: Erste Seite des Erfassungsbogens zur Datenerhebung bei stationären Patienten

3.2.2 Angaben zur Medikation

Die Medikamente wurden zum Aufnahmezeitpunkt aus der Krankenakte dokumentiert und zusätzlich anamnestisch erfragt, wobei unter anderem die als letzte vom Haus- oder Facharzt verordnete Medikation dokumentiert wurde. Die für diese Studie relevanten Medikamente waren solche, die das Herz-Kreislaufsystem beeinflussen. Es wurde die Art des Medikaments dokumentiert sowie die jeweilige Dosierung (Abbildung 7). Die Dosierung der Vitamin-K-Antagonisten wurde nicht aufgenommen, sondern mit Verweis auf den INR notiert. Nach Entlassung des Patienten wurde die im Entlassungsbrief notierte Medikation wie oben beschrieben übernommen. Von besonderem Interesse waren die den Fettstoffwechsel beeinflussenden Medikamente, Statine und Ezetimibe. Nach der Dokumentation der Medikation im drei- und zwölf-Monats-Follow-up wurde das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt. In die erste Gruppe wurden alle Patienten eingeteilt, deren Statin und/oder Ezetimibmedikation entsprechend der Entlassungsmedikation gleichgeblieben war oder gesteigert wurde. War das eingenommene Präparat gewechselt worden, wurde individuell die Dosis und das Präparat verglichen. Bei der Dosierung der Statine wurden Lovastatin und Fluvastatin (1 mg Lovastatin = 1 mg Fluvastatin) als gleichwertig angesehen. Als äquipotent wurden doppelte Dosierungen im Vergleich zu den ebenfalls als gleichwertig angesehenen Pravastatin und Simvastatin klassifiziert (1 mg Simvastatin = 2 mg Fluvastatin oder 2 mg Lovastatin). In Analogie wurde mit dem auf die LDL-C Reduktion stärker wirksamen Atorvastatin verfahren. [23]

In die zweite Gruppe wurden solche Patienten eingeteilt, deren Statin und/oder Ezetimibmedikation reduziert wurde, oder komplett abgesetzt worden ist. Bei Änderungen des Präparates wurde wie oben genannt vorgegangen (Tabelle 1).

Medikamentengruppen	Medikation bei Aufnahme		Medikation bei Entlassung		Medikation im FU 3		Medikation im FU 12	
	Name	Dosis pro Tag	Name	Dosis pro Tag	Name	Dosis pro Tag	Name	Dosis pro Tag
ASA								
ADP-Antagonisten								
OAK								
Angiotensin-II-Blocker								
ACE-Hemmer								
ARB								
Aldosteronantagonisten								
Ca-Antagonisten								
Orale Antidiabetika								
Insulin								
Reninhibitoren								
Antianginosa								
Diuretika								
Statine								
Ezetimibe								
Niacin (Tredaptive)								
Fibrate								
Omega-3-Fettsäuren								

Abbildung 7: Zweite Seite des Erfassungsbogens zur Datenerhebung bei stationären Patienten

3.2.3 Laborparameter

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes wurde den Patienten bei Aufnahme venöses Blut entnommen und vom Zentrallabor des Universitätsklinikums Halle (Saale) ausgewertet. Die Laborparameter wurden elektronisch gespeichert und anschließend in die Datenbank übertragen. Für die Laborwerte wurden folgende Analyseverfahren verwendet:

3.2.3.1 Triglyceride

Angewendet wurde ein Verfahren, bei dem die Triglyceride zunächst durch das Enzym Lipase in Glycerin und freie Fettsäuren hydrolysiert werden. Drei gekoppelte enzymatische Schritte folgen unter Beteiligung der Enzyme Glycerinkinase, Glycerinphosphatoxidase und Meerrettichperoxidase, die das Glycerin über Dichlorhydroxybenzolsulfonsäure unter Hinzunahme von 4-Aminoantipyrin (AAP) zu einem roten Chinonimin-Farbstoff umwandeln. Dieser Farbstoff kann photometrisch gemessen werden, wobei die Extinktionsänderung bei 520nm proportional zur Triglycerid-Konzentration ist. [52]

3.2.3.2 Cholesterin

Zur Ermittlung der Konzentration des Gesamt-Cholesterins, wurde ein Testverfahren angewendet, das sich einer enzymatischen, kolorimetrischen Methode mit Cholesterinesterase, Cholesterinoxidase und 4-Aminoantipyrin bedient. Bei der Hydrolyse von Cholesterinestern durch Cholesterinesterase (CE) entstehen Fettsäuren und freies Cholesterin. Dieses wird dann durch die Katalysatorwirkung von Cholesterinoxidase (CO) zu Cholesten-3-on und Wasserstoffperoxid oxidiert. Peroxidase katalysiert die Reaktion von Wasserstoffperoxid mit 4-Aminoantipyrin (4-AAP und Phenol, wobei Chinonimin entsteht. Die Extinktionsänderung bei 520nm ist proportional zur Cholesterin-Konzentration (Synchron®, Beckman Coulter, Inc.) [52]

3.2.3.3 HDL-Cholesterin

Zur Messung des HDL-Cholesterins (High Density Lipoprotein–Cholesterin) wird ein Detergens verwendet, das ausschließlich HDL-Partikel löst und so HDL-Cholesterin freisetzt. In Anwesenheit von Chromogenen, Cholesterinesterase und Cholesterinoxidase wird ein Farbprodukt erzeugt, dessen Extinktion bei 560nm gemessen wird. Auch hierbei ist die Extinktionsänderung proportional zum gemessenen HDL-Cholesterin. Das o.g. Detergens hemmt gleichzeitig durch eine Adsorption an deren Oberflächen die Reaktionen von LDL-C, VLDL-C und Chylomikronen-Lipoproteinen (Synchron®, Beckman Coulter, Inc.). [52]

3.2.3.4 LDL-Cholesterin

Ähnlich wie bei der Bestimmung des HDL-Cholesterins wird der Probe ein bestimmtes Detergens zugesetzt, das zunächst alle Nicht-LDL-Partikel löst und das enthaltene Cholesterin freisetzt, welches mit Cholesterinesterase und Cholesterinoxidase reagiert, wobei kein Farbprodukt entsteht. LDL-Partikel dagegen reagieren mit einem zweiten Detergens, das LDL-Partikel mit einem chromogenen Kuppler verbindet. Wieder wird die Extinktionsänderung bei 560nm gemessen, welche proportional zur enthaltenen LDL-Menge ist. [52]

3.2.3.5 CRP

Das C-reaktive Protein (CRP) gehört zu den Akute-Phase Protein/Opsoninen. Es ist ein Eiweiß, welches von der Leber gebildet wird. Es ist unspezifisch hinweisend auf entzündliche Prozesse oder Tumorerkrankungen und wird unter anderem zur Beurteilung des Schweregrades entzündlicher Erkrankungen herangezogen. Weiter dient es der Verlaufsbeurteilung bei oben genannten Prozessen. Die Halbwertszeit beträgt 12-24 Stunden. Zur Quantifizierung wird ein immunturbidimetrisches Verfahren verwendet, bei dem CRP mit monoklonalen Antikörpern zu unlöslichen Antigen-Antikörper-Komplexen reagiert, deren Konzentration proportional zur zeitlichen Extinktionsänderung bei 340nm ist (Synchron®, Beckman Coulter, Inc.). [52]

3.2.3.6 Hämoglobin

Die Bestimmung des Hämoglobin-Wertes erfolgt nach der SLS-Methode (SLS="Sodiumlaurylsulfat", Sysmex® Europe GmbH, Norderstedt). Hierbei binden die hydrophoben Anteile des SLS an den Globin-Anteil des Hämoglobins und bewirken eine Konformitätsänderung. Hierdurch wird die anschließende Oxidation des zweiwertigen Eisens zu Fe^{3+} möglich, an welches anschließend die hydrophilen Anteile des SLS binden. Dieser Komplex ist bei einem Absorptionsmaximum von 555 nm photometrisch messbar. [52]

3.2.3.7 Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate

Kreatinin ist ein harnpflichtiges Stoffwechselprodukt des Muskelgewebes. Es wird in der Niere größtenteils glomerulär filtriert und nicht tubulär rückresorbiert, weshalb es im klinischen Alltag zur Beurteilung der Nierenfunktion bzw. der glomerulären Filtrationsrate herangezogen wird. Diese kann mittels verschiedener Formeln anhand der Kreatinin-

Konzentration bestimmt werden. In dieser Arbeit wurde die Formel nach Cockcroft-Gault verwendet:

$$C\text{-Krea (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter [a]}) \times \text{KG [kg]}}{0,82 \times S\text{-Krea } [\mu\text{mol/l}]} \quad (\times 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Die Serum-Kreatinin-Konzentration wird im Zentrallabor der Universitätsklinik Halle (Saale) automatisch mithilfe einer modifizierten Jaffe-Methode bestimmt (Synchron®, Beckman Coulter, Inc.). Hierzu wird eine definierte Menge Serum in eine alkalische Pikrat-Lösung gegeben. Das im Serum befindliche Kreatinin reagiert mit der Pikrinsäure zu einem gelbroten Kreatinin-Pikrinsäure-Komplex. Die zeitliche Zunahme der Extinktion bei 520nm ist dabei direkt proportional der Kreatinin-Menge und wird zwischen 19 und 25 Sekunden nach Probenzugabe gemessen. [52]

3.2.3.8 HbA1c

Das HbA1c wird mittels Tina-quant® (HbA1c Assay von Roche) bestimmt. Die Funktionsweise dieses Tests basiert darauf, dass das HbA1c in der Probe mit einem Polyhapten (auch Agglutinator genannt, ein synthetisches Polymer mit mehreren Kopien des immunreaktiven Teils des HbA1c) um frei verfügbare HbA1c-spezifische polyklonale Antikörper konkurriert. Die gemessene HbA1c-Konzentration wird entweder als Anteil am Gesamthämoglobin (mmol/mol) oder als prozentualer Anteil desselben angegeben. [53]

3.2.3.9 Leukozyten

Alle Kern- bzw. RNA-haltigen Zellen wie Leukozyten (mit Differenzierung) oder Retikulozyten werden durch Flowzytometrie mit Halbleiterlaser-Technik durch unterschiedliche Fluoreszenz- und Seitwärtsstreulichter in verschiedenen Messkammern differenziert (Symex XE2100®). Dabei ist es möglich, physikalische oder molekulare Parameter einzelner Zellen zu messen. Anhand der individuellen Lichtstreuung der einzelnen Zellen können einzelne Blutbestandteile identifiziert und damit bestimmt werden. [53]

3.2.3.10 Erythrozyten und Thrombozyten

Erythrozyten und Thrombozyten werden mittels Widerstands-Änderungsmessung (Impedanzmessung) ermittelt. Analysegeräte bestimmen die Erythrozyten- und Thrombozytenzahl anhand der in einem fest definierten Blutvolumen gezählten Impulse.

Sobald die Zellen durch die Messöffnung des Impedanzkanals treten, erzeugen sie eine elektrische Widerstandsänderung, die das Hämatologiesystem als elektrischen Impuls misst. Die Impedanztechnologie basiert auf folgendem Prinzip: Ein elektrisches Feld zwischen einer positiv und einer negativ geladenen Elektrode wird genutzt, um Zahl und Größe der durch dieses Feld fließenden Zellen zu bestimmen. [53]

3.2.3.11 Hämatokrit

Der Hämatokritwert (Hkt) stellt den Anteil des Zellvolumens am Blutvolumen dar und ist ein Maß für die Viskosität des Blutes. Zur Bestimmung des Hämatokritwertes wird das Blut des Patienten durch Zugabe von EDTA ungerinnbar gemacht. Anschließend wird die gerinnungsfreie Probe zentrifugiert. Durch die Zentrifugation setzen sich Erythrozyten (die circa 99 Prozent der Zellbestandteile des Blutes ausmachen) vom Blutplasma ab. Die Höhe der sedimentierten zellulären Bestandteile wird im Verhältnis zur gesamten Blutsäule gemessen und dann das Verhältnis in Prozent angegeben. [53]

3.2.3.12 Lipoprotein (a)

Im Zentrallabor des Universitätsklinikums Halle (Saale) wird Lipoprotein (a) durch den Latex-Agglutinationstest bestimmt. Das Prinzip beruht auf einer immunologischen Nachweismethode. Mit Antigenen bzw. spezifischen Antikörpern beladene Latex-Partikel werden mit dem zu testenden Serum in Kontakt gebracht. Erfolgt eine Antigen-Antikörper-Reaktion, kommt es zu einer Agglutination. Auf diese Weise werden Patientenseren z.B. auf die Anwesenheit bzw. Konzentration von Lipoprotein (a) untersucht. [53]

3.2.3.13 International Normalized Ratio (INR)

Die International Normalized Ratio (INR) wird durch die Messung der Prothrombin-Komplex-Aktivität bestimmt. Es wird die Gerinnungszeit mittels Photometrie gemessen. Dafür wird Citratplasma mit einem Reagenz (Innovin®) versetzt und anschließend im Photometer die Zeit bis zur Veränderung der Absorbanz gemessen. Die so gemessene Zeit entspricht der Prothrombinzeit (PT). [53]

Aus dieser lässt sich rechnerisch die INR bestimmen:

$$INR = (PT_{Test}/PT_{Normal})^{ISI}$$

3.3 Endpunkte

Die vordefinierten Endpunkte, die ab dem Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus dokumentiert wurden, beinhalteten nicht-tödlichen Myokardinfarkt, Schlaganfall (Stroke), kardialer Tod und nicht-kardialer Tod. Die Ereignisse wurden datiert und der Zeitraum seit Entlassung aus dem Krankenhaus bis zum Eintreten des Events berechnet.

3.4 Follow-up

Die Follow-up Daten wurden von den Patienten jeweils nach drei und zwölf Monaten erhoben. Dazu wurden jedem Patienten drei Monate und zwölf Monate nach Entlassung aus dem Universitätsklinikum Halle (Saale) zwei Fragebögen (Abbildung 8 und 9) zugeschickt. In dem Anschreiben wurde erneut der Grund der Datenerhebung dargelegt und weiterhin um Teilnahme gebeten. Hinzugefügt wurde der zweiseitige Fragebogen sowie ein ausreichend frankierter Rückumschlag zur postalischen Rücksendung der ausgefüllten Fragebögen.

In dem Fragebogen wurden Ereignisse erfragt, die seit dem Krankenhausaufenthalt (bei welchem der Einschluss in die Studie erfolgte) auftraten. Bei den erfragten Ereignissen handelte es sich um Fragen nach einem nach der Krankenhausentlassung erneut oder erstmals aufgetretenen Herzinfarkt oder Schlaganfall (Stroke). Des Weiteren wurde nach Herzbeschwerden gefragt, die eine erneute stationäre Behandlung nach sich zogen und ob im Zuge dessen eine Herzkatheteruntersuchung, perkutane Koronarintervention (PTCA) oder eine chirurgische Revaskularisierung (Bypass-OP) erfolgte. Zusätzlich erfolgte die Befragung nach Herzrhythmusstörungen und Lungenembolie (Abbildung 8).

Weiterhin wurde auf der Rückseite des Anschreibens nach der aktuellen Medikation und der Dosierung gefragt. Zusätzlich dazu erfolgte die Befragung nach Änderungen der Medikation. Zum einen wurde das Änderungs- bzw. Absetzungsdatum erfragt, und zum anderen warum die Medikamenten-Änderung/Absetzung erfolgte.

Wurden die verschickten Follow-up Briefe nicht beantwortet, erfolgte eine telefonische oder elektronische (E-Mail) Kontaktaufnahme mit dem jeweiligen Patienten. Gelang dies nicht, wurden die behandelnden Hausärzte angeschrieben oder angerufen. Konnten auf keinem der oben genannten Wege Informationen über die Patienten gewonnen werden, wurde eine schriftliche Anfrage an die zuständigen Einwohnermeldeämter mit der Bitte um Informationen über Umzug oder Tod, Todesdatum und soweit bekannt Todesursache gestellt.

«Name» «Vorname»
«PatNr»



Universitätsklinikum
Halle (Saale)

Universitätsklinikum Halle (Saale) | Postfach | 06097 Halle (Saale)



Patientenfragebogen

Ihre Zeichen

Ihr Schreiben vom

Unser Zeichen

Datum

Oktober 2012

Hausanschrift:

Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle
Telefon 0345 557-2601/2621
Telefax 0345 557-2072
karl.wardan@
medizin.uni-halle.de

1. Trät nach Ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus am «Entlassung» erstmals oder erneut ein Herzinfarkt auf?

NEIN JA,
am _____

2. Trät nach Ihrer Krankenhausentlassung erstmals oder erneut ein Schlaganfall auf?

NEIN JA,
am _____

3. Wurde nach Ihrer Krankenhausentlassung eine Bypass-Operation bei Ihnen durchgeführt?

NEIN JA,
am _____

4. War nach Ihrem Krankenhausaufenthalt am «Entlassung» erneut eine stationäre Behandlung notwendig? Falls der Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzbeschwerden stattfand, bitte genauere Angaben (siehe Punkt 5)

NEIN JA,
von _____ bis

5. Traten nach Ihrem Krankenhausaufenthalt erneut Herzbeschwerden mit der Notwendigkeit eines stationären Aufenthaltes auf?

NEIN JA,
am _____

6. Wurde daraufhin ein Herzkatheter durchgeführt?

NEIN JA,
am _____

7. Wurde eine Ballonaufdehnung durchgeführt, bzw. ein Stent eingebaut?

NEIN JA,
am _____

8. War der Grund des Aufenthaltes eine Herzrhythmusstörung?

NEIN JA,
am _____

9. Trät bei Ihnen eine Lungenembolie oder eine andere Embolie auf?

NEIN JA,
am _____

Stationen

Station 1 (Intensivstation)
Telefon 0345 557 2791/2795
Telefax 0345 557 2636
Station 2 (Wachstation)
Telefon 0345 557-2667
Telefax 0345 557-2731
Station 7+8 (Kardio-/Angiologie)
Telefon 0345 557-2624/2629
Telefax 0345 557-3 379/3378
Station 9 (Pulmologie)
Telefon 0345 557 2604
Telefax 0345 557-3 169

Ambulanzen

Kardiologie
Telefon 0345 557 2755
Telefax 0345 557-3 359
Angiologie
Telefon 0345 557-3355
Telefax 0345 557-3 352
Pulmologie
Telefon 0345 557-2855
Telefax 0345 557-3 359

Herzkatheterlabor

Telefon 0345 557-4933

Funktionsdiagnostik

Telefon 0345 557-2180
Telefax 0345 557-2 142

Abbildung 8: Postalisch zugestellter Patientenfragebogen (Vorderseite) des drei- und zwölf-Monats-Follow-up.

10. Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit ein?

(Bitte mit Angabe der jeweiligen Dosis in mg oder µg.)

11. Wurden Änderungen an Ihrem Medikationsplan seit Ihrer Entlassung aus dem
Universitätsklinikum Halle am «Entlassung» vorgenommen?

(z. B. Dosisänderungen der Medikamente, Verschreibung neuer Medikamente, wurden Medikamente von der
Liste gestrichen)?

NEIN JA

Wenn Ja, wann?

Wenn Ja, welches Medikament/welche Dosierung?

Warum wurde die Therapie verändert?

Absetzen durch den behandelnden Arzt NEIN JA

Eigenes Absetzen NEIN JA

Unverträglichkeit NEIN JA

Welche Medikamente sind abgesetzt/ersetzt/neu angeordnet worden?

Abbildung 9: Postalisch zugestellter Patientenfragebogen (Rückseite).

3.5 Statistik

Zur Beschreibung kontinuierlicher, normal verteilter Variablen wurden Mittelwert und Standardabweichung zur Beschreibung schief verteilter Variablen Median und das 25 Prozent- bzw. 75 Prozent-Quartil berechnet. Kategoriale Variablen wurden in Prozent dokumentiert. Zum Vergleich der Mittelwerte metrischer, unabhängiger, normalverteilter Variablen kam der T-Test zur Anwendung. Zum Vergleich schief verteilter Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Der Chi-Quadrat-Test wurde im Falle nominaler Variablen angewendet.

Die Berechnungen der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Untergruppen erfolgten nach Kaplan Meyer Überlebenskurven mit Log-Rank-Test sowie uni- und multivariat unter Verwendung des Cox-Regressionstestes. P-Werte von $<0,05$ wurden als signifikant angesehen. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS 18.0 ®.

4. Ergebnisse

Von den initial 552 eingeschlossenen Patienten konnten von vier Probanden keinerlei Follow-up-Daten ermittelt werden (0,7 Prozent), sechs verweigerten im Nachhinein die Teilnahme an der Studie. Somit wurden Daten von 542 Patienten in die Studie aufgenommen.

Während des stationären Aufenthalts nach Einschluss in die Studie verstarben sechs Patienten (1,1 Prozent), im kompletten Beobachtungszeitraum 74 (13,7 Prozent).

4.1 Patientencharakteristika und Risikofaktoren

Die Studienpopulation der 542 zur Auswertung kommenden Teilnehmer bestand aus 373 männlichen (68,8 Prozent) und 169 weiblichen Patienten (31,2 Prozent). Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme im Mittel 69,2 ($\pm 11,8$) Jahre alt. In der Gruppe mit Event im Beobachtungszeitraum (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Stroke, s.u.) war das Alter im Mittel 71,4 ($\pm 8,5$) Jahren. Das mittlere Alter bei dem Patientenkollektiv ohne Event lag im Mittel bei 69,0 Jahren ($\pm 12,1$, $p=0,137$).

In Bezug auf die klassischen Risikofaktoren ähnelten sich die beiden Gruppen. In der Gruppe mit Event waren 33,9 Prozent Raucher, in der Gruppe ohne Event 29,8 Prozent ($p=0,365$). Eine arterielle Hypertonie zeigte sich in der Eventgruppe bei 89,3 Prozent und in der Gruppe ohne Event bei 86,4 Prozent ($p=0,392$), eine Dyslipoproteinämie in der Eventgruppe bei 60,7 Prozent, in der Gruppe ohne Event bei 63,2 Prozent ($p=0,719$). Auch bezüglich der Risikofaktoren Stroke (Event: 19,6 Prozent, kein Event: 12,6 Prozent, $p=0,318$), Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (Event: 58,9 Prozent, kein Event: 53,1 Prozent, $p=0,406$) und positive Familienanamnese (Event: 28,6 Prozent, kein Event: 34,0 Prozent, $p=0,419$) war kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen zu erkennen.

Signifikante Unterschiede waren bei den Risikofaktoren Diabetes mellitus (Event: 53,6 Prozent, kein Event: 37,9 Prozent, $p=0,025$) und Herzinsuffizienz (Event: 64,3 Prozent, kein Event: 43,2 Prozent, $p=0,003$) zu dokumentieren.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) war in beiden Gruppen im Mittel leichtgradig eingeschränkt (Tabelle 4). Im gesamten Patientenkollektiv lag die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei 48,2 ($\pm 10,8$) Prozent. In der Patientengruppe mit Event lag die LVEF im Mittel bei 45,7 ($\pm 17,2$) Prozent, im Kollektiv ohne Event bei 52,4 ($\pm 13,9$ Prozent, $p=0,054$) Prozent.

Tabelle 4: Patientencharakteristika Risikofaktoren

Variable	Gesamt (n=542)	Event (n= 56)	Kein Event (n=486)	p-Werte
Alter, Jahre	69,21 (±11,8)	71,42 (±8,5)	68,95(±12,09)	p=0,137
Männlich, n (%)	373 (68,82)	43 (76,88)	330 (67,94)	p=0,174
Anamnese, n (%)				
Raucher	164 (30,26)	19 (33,90)	145 (29,84)	p=0,365
Diabetes mellitus	214 (39,48)	30 (53,61)	184 (37,92)	p=0,025
Arterielle Hypertonie	470 (87,08)	50 (89,34)	420 (86,43)	p=0,392
Dyslipoproteinämie	341 (62,80)	34 (60,71)	307 (63,19)	p=0,719
Positive Familienanamnese	181 (33,39)	16 (28,62)	165 (34,04)	p=0,419
Myokardinfarkt	291 (53,69)	33 (58,88)	258 (53,07)	p=0,406
pAVK	96 (17,71)	17 (30,36)	79 (16,28)	p=0,009
Vorhofflimmern	179 (33,01)	19 (33,87)	160 (32,91)	p=0,879
Carotisstenose	50 (9,19)	6 (10,69)	44 (9,13)	p=0,823
Stroke	72 (13,27)	11 (19,57)	61 (12,63)	p=0,318
Lungenembolie	23 (4,24)	2 (3,61)	21 (4,25)	p=0,792
ACB-Operation	158 (29,15)	21 (37,47)	137 (28,18)	p=0,147
Herzinsuffizienz	246 (45,39)	36 (64,32)	210 (43,16)	p=0,003
BMI, kg/m ²	28,71 (±4,63)	27,58 (±4,42)	28,84 (±4,64)	p=0,054
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in %	48,2 (±10,8)	45,67 (±17,17)	52,37 (±13,91)	p=0,090

Kontinuierliche normalverteilte Variablen sind als Mittelwert ± Standardabweichung (SD) dargestellt, kategoriale Variablen in absoluten Zahlen bzw. %. Positive Familienanamnese = anamnestisch positive Familienanamnese für eine kardiovaskuläre Erkrankung, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, Myokardinfarkt = anamnestisch stattgehabter Myokardinfarkt, BMI = Body-Mass-Index, ACB-Operation = Z.n. aortokoronarer Bypassoperation, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Simpson.

4.2 Aufnahmediagnose

Die Aufnahmediagnose der Patienten wurde anhand der Aufnahmediagnose im Arztbrief dokumentiert. Bei der Aufnahmediagnose instabile Angina pectoris (Event: 12,5 Prozent, kein Event: 19,3 Prozent, p=0,374), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (Event: 12,5 Prozent, kein Event: 9,1 Prozent, p=0,642) und dekompensierte Herzinsuffizienz (Event: 21,4 Prozent, kein Event: 15,2 Prozent, p=0,099) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Auch bezüglich weiterer Aufnahmediagnosen wie Herzrhythmusstörungen (Event: 12,5 Prozent, kein Event: 11,9 Prozent, p=0,595), Hypertonie (Event: 3,6 Prozent, kein Event: 7,4 Prozent, p=0,257), und Herzklappenvitien (Event: 5,4 Prozent, kein Event: 5,3 Prozent, p=0,937) war in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied zu erkennen. Insgesamt zeigt sich beim Patientenkollektiv mit Event numerisch häufiger eine Krankenhausaufnahme auf Grund einer dekompensierten Herzinsuffizienz (Tabelle 5). Weiterhin war auch für die

Aufnahmediagnosen Sepsis (Event: 7,1 Prozent, kein Event: 2,9 Prozent, $p=0,204$) kein signifikanter Unterschied nachweisbar (Tabelle 5).

Auch bei anderen Aufnahmediagnosen (Event: 10,7 Prozent, kein Event: 4,3 Prozent, $p=0,136$) war der Unterschied nicht signifikant.

Tabelle 5: Aufnahmediagnosen

Aufnahmediagnose, n (%)	Gesamt (n= 542)	Event (n=56)	Kein Event (n= 486)	p-Wert
Stabile Angina pectoris	32 (5,9)	-	32 (11,5)	-
Instabile Angina pectoris	101 (18,6)	7 (12,5)	94 (19,3)	0,374
NSTEMI	51 (9,1)	7 (12,5)	44 (9,1)	0,642
STEMI	20 (3,7)	1 (1,8)	19 (3,9)	0,217
Dekompensierte Herzinsuffizienz	86 (15,9)	12 (21,4)	74 (15,2)	0,099
Herzrhythmusstörung	65 (12,0)	7 (12,5)	58 (11,9)	0,595
Arterielle Hypertonie	38 (7,0)	2 (3,6)	36 (7,4)	0,257
Sepsis	18 (3,3)	4 (7,1)	14 (2,9)	0,204
Herzklappenvitien	29 (5,4)	3 (5,4)	26 (5,3)	0,937
Elektive PTCA	10 (1,8)	-	10 (2,1)	-
Synkope	16 (3,0)	1 (1,8)	15 (3,1)	0,880
ACVB-OP	7 (1,3)	1 (1,8)	6(1,2)	0,943
Pneumonie	6 (1,1)	2 (3,6)	4 (0,8)	0,102
Thrombose	9 (1,7)	1 (1,8)	8 (1,6)	0,897
pAVK	5 (0,9)	1 (1,8)	4 (0,8)	0,261
CRT/ICD-Implantation	5 (0,9)	-	5 (1,0)	-
Endokarditis/Myokarditis	4 (0,7)	-	4 (0,8)	-
Thorakale Schmerzen nichkardialer Ursache	13 (2,4)	1 (1,8)	12 (2,5)	0,299
Andere Aufnahmediagnose	27 (5,0)	6 (10,7)	21 (4,3)	0,136

Werte dargestellt in absoluten Zahlen und %. NSTEMI = Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt, STEMI = ST-Elevations-Myokardinfarkt

4.3 Laborwerte

In Tabelle 6 sind die Laborparameter der Patienten bei Aufnahme ins Universitätsklinikum Halle (Saale) abgebildet. Es zeigte sich hier, dass die in die Pathogenese der Atherosklerose involvierten Marker wie LDL-C, Triglyceride und Gesamtcholesterin keine signifikanten Unterschiede im Vergleich beider Gruppen aufweisen (jeweils $p>0,05$). Auch die Referenzwerte (LDL-C $<3,9\text{mmol/l}$, Triglyceride $<2,3\text{mmol/l}$, Gesamtcholesterin $<6,2\text{mmol/l}$) der Fettstoffwechselfparameter wurden in beiden Gruppen im Mittel nicht überschritten. Unter dem Referenzwert ($>1,5\text{mmol/l}$) hingegen lag das kardioprotektive HDL-C (Event $1,14 \pm 0,3\text{mmol/l}$, kein Event $1,12 \pm 0,4\text{mmol/l}$), jedoch zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede ($p=0,630$).

Das CRP war im Patientenkollektiv mit Event höher als im Kollektiv ohne Event. Dieser Unterschied war signifikant (Event: 14,9 mg/l, kein Event: 5,1 mg/l, $p=0,004$)

Bei den Leukozyten, welche ebenfalls als Entzündungsparameter prognostische Relevanz im Rahmen einer koronaren Herzerkrankung haben, waren numerisch höhere Werte in dem Patientenkollektiv mit Event im Vergleich zum Kollektiv ohne Event feststellbar, jedoch waren die Unterschiede nicht signifikant.

Auch bezüglich des HbA1c war in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied feststellbar ($p=0,735$), gleichwohl zeigten sich in beiden Gruppen leicht erhöhte Werte (Event: 43,8 [40,6/50,2] mmol/mol, kein Event: 43,5 [28,8/51,7] mmol/mol, Referenzbereich 20-42 mmol/mol). Die Laborparameter für Hämoglobin (Event: $5,64 \pm 0,73$ mmol/l, kein Event $8,4 \pm 1,0$, $p=0,093$ [Referenzbereich 11,5-18,0 g/dl]), Hämatokrit (Event $0,39 \pm 0,05$ l/l, kein Event $0,39 \pm 0,05$ l/l, $p=0,789$ [Referenzbereich 0,35-0,48 l/l]), Thrombozyten (Event $202,14 \pm 67,67$ Tsd./ μ l, kein Event $209,23 \pm 70,09$ Tsd./ μ l, $p=0,714$ [Referenzbereich 150-300Tsd/ μ l]) waren in beiden Gruppen unauffällig. Für die Erythrozyten war hingegen ein signifikanter Unterschied zu dokumentieren (Event $3,19 \pm 0,4$ Tpt/l, kein Event $4,53 \pm 0,6$ Tpt/, $p=0,049$ [Referenzbereich 4,1-6,0 Tpt/l]).

Im Hinblick auf die Blutgerinnung unterschieden sich beide Patientenkollektive nicht signifikant. Die INR lag in dem Kollektiv mit Event über dem Wert des Kollektivs ohne Event (Event: 1,2 [1,2/1,7], kein Event 1,1 [1,0/1,4; Referenzbereich 1], $p=0,359$). Die Nierenfunktionsparameter Kreatinin (Event: 114,0 [76,0/114,0] μ mol/l, kein Event: 92,0 [78,8/120] μ mol/l, $p=0,138$, Referenzbereich 0,8-1,4 mg/dl) und die glomeruläre Filtrationsrate (Event: $46,6 \pm 14,9$ ml/min, kein Event $52,9 \pm 14,3$ ml/min, $p=0,061$) zeigten im Mittel keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Laborparameter

Variable	Gesamt	Event	Kein Event	p-Wert
HbA1c [mmol/mol], (n=313)	43,7 (39,5/51,5)	43,8 (40,6/50,2)	43,5 (28,8/51,7)	0,735
Leukozyten [Gpt/l], (n=529)	8,30 (±3,3)	8,61 (±3,2)	8,26 (±3,3)	0,450
Erythrozyten [Tpt/l], (n=529)	4,42 (±0,7)	3,19 (±0,4)	4,53 (±0,6)	0,049
Hämoglobin [mmol/l], (n=529)	8,19 (±1,3)	5,64 (±0,7)	8,4 (±1,3)	0,093
Hämatokrit [l/l], (n=537)	0,39 (±0,05)	0,39 (±0,05)	0,39 (±0,05)	0,789
Thrombozyten [Tsd/μl], (n=517)	208,5 (±69,8)	202,1 (±67,7)	209,2 (±70,09)	0,419
Gesamtcholesterin [mmol/l], (n=343)	4,56 (±1,5)	4,37 (±1,3)	4,58 (±1,5)	0,835
CRP [mg/l], (n=397)	5,3 (1,8/18,0)	14,9 (2,5/53,7)	5,1 (1,7/15,6)	0,004
HDL-C [mmol/l], (n=337)	1,18 (±0,4)	1,18 (±0,4)	1,18 (±0,4)	0,918
LDL-C [mmol/l], (n=515)	1,94 (±1,7)	2,49 (±0,95)	1,74 (±1,67)	0,171
Triglyceride [mmol/l], (n=340)	1,70 (1,1/2,4)	1,5 (0,9/2,0)	1,98 (1,1/2,4)	0,195
Lp(a) [g/l], (n=299)	0,13 (0,05/0,39)	0,21 (0,07/0,41)	0,13 (0,05/0,39)	0,557
INR (n=518)	1,1 (1,0/1,4)	1,2 (1,0/1,7)	1,1 (1,0/1,4)	0,359
TSH [μIU/ml], (n=476)	1,28 (0,74/2,13)	1,44 (0,90/2,35)	1,27 (0,70/2,12)	0,422
Kreatinin [μmol/l], (n=523)	93,0 (77,0/118,0)	114,0 (82,0/148,0)	92,0 (76,0/116)	0,138
GFR [ml/min], (n=511)	52,3 (±14,5)	46,6 (±14,8)	52,9 (±14,3)	0,061

Kontinuierliche normalverteilte Variablen sind als Mittelwert ± Standardabweichung, kontinuierliche schief verteilte Variablen als Median und 25%-/75%-Quartile dargestellt. INR = International Normalized Ratio, LDL-C = Low density lipoprotein-Cholesterin, HDL-C = High density Lipoprotein-Cholesterin, CRP = C-reaktives Protein, Hb = Hämoglobin, Lp(a) = Lipoprotein a, TSH = Thyreotropin, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate

4.4 Medikation

4.4.1 Medikation bei Krankenhausaufnahme

Zum Aufnahmezeitpunkt wurde bei jedem Patienten die bis dahin verschriebene Medikation dokumentiert. Zwischen beiden Gruppen zeigten sich hierbei keine signifikanten Unterschiede bezüglich allen dokumentierten Medikamentengruppen bei Klinikaufnahme (Tabelle 7). Bei Aufnahme nahmen 391 Patienten ein Statin ein (72,1 Prozent). Zu bemerken ist, dass zum Aufnahmezeitpunkt 44 Patienten (78,6 Prozent) aus dem Patientenkollektiv mit Event numerisch häufiger ein Statinpräparat einnahmen, als aus der Gruppe ohne Event (347 Patienten [71,4 Prozent], p=0,228).

ASS erhielten bei Klinikaufnahme 55,4 Prozent in der Eventgruppe und 62,1 Prozent in der Patientengruppe ohne Event (p=0,340). P2Y₁₂-Inhibitoren nahmen 32,1 Prozent (Eventgruppe) und 23,2 Prozent in der Gruppe ohne Event ein (p=0,181). Die deutlichsten, jedoch nicht signifikanten Unterschiede bezüglich der Aufnahmemedikation waren bei der

Gruppe der Beta-Rezeptorenblocker erkennbar (Event: 82,1 Prozent, kein Event: 73,5 Prozent, $p=0,121$) (Tabelle 6).

Auffällig ist, dass bei Klinikaufnahme circa 87 Prozent der Patienten (Eventgruppe) an einer Hypertonie erkrankt waren (Tabelle 4), aber nur 48,2 Prozent einen ACE-Hemmer (Eventgruppe) einnahmen (Nicht-Eventgruppe: 51,0 Prozent, $p=0,611$). Bei den Aldosteronantagonisten (Event: 21,4 Prozent, kein Event: 13,4 Prozent, $p=0,166$), Kalziumantagonisten (Event: 17,9 Prozent, kein Event: 23,5 Prozent, $p=0,309$), ARB (Event: 19,6 Prozent, kein Event: 25,5 Prozent, $p=0,307$) und Ezetimib (Event: 8,9 Prozent, kein Event: 9,3 Prozent, $p=0,935$) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Aufnahmemedikation

Medikamentenanamnese, n (%)	Gesamt (n=542)	Event (n=56)	Kein Event (n=486)	p-Wert
ASS	333 (61,4)	31 (55,4)	302 (62,1)	$p=0,340$
P2Y ₁₂ -Inhibitoren	131 (24,2)	18 (32,1)	113 (23,3)	$p=0,181$
Orale Antikoagulation	69 (12,7)	5 (8,9)	66 (13,6)	$p=0,284$
ACE-Hemmer	275 (50,8)	27 (48,2)	248 (51,0)	$p=0,611$
ARB	135 (24,9)	11 (19,6)	124 (25,5)	$p=0,307$
Kalziumantagonisten	124 (22,9)	10 (17,9)	114 (23,5)	$p=0,309$
β-Blocker	403 (74,4)	46 (82,1)	357 (73,5)	$p=0,121$
Aldosteronantagonisten	77 (14,2)	12 (21,4)	65 (13,4)	$p=0,166$
Statine	391 (72,1)	44 (78,6)	347 (71,4)	$p=0,228$
Ezetimib	50 (9,2)	5 (8,9)	45 (9,3)	$p=0,935$

Medikation bei Aufnahme ins Universitätsklinikum Halle (Saale): Angaben in Absolutwerten und (%): ASS = Acetylsalicylsäure, ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren, β-Blocker = Beta-Rezeptorenblocker, ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker.

4.4.2 Medikation bei Entlassung

Bei Entlassung aus dem Universitätsklinikum Halle (Saale) war eine deutliche prozentuale Steigerung der eingenommenen Statinmedikation im Vergleich zur Medikation bei Aufnahme zu verzeichnen (Tabelle 8). 479 von 542 Patienten nahmen ein Statin (88,4 Prozent) wobei die Zunahme in beiden Gruppen feststellbar war (Eventgruppe: 49 Patienten von 56, 87,5 Prozent; Patientenkollektiv ohne Event: 430 von 486 Patienten, 88,5 Prozent). Der Unterschied zwischen den verglichenen Gruppen war nicht signifikant ($p=0,802$). Auch bei Beta-Rezeptorenblockern war eine deutliche Steigerung zu erkennen (insgesamt nahmen 91,3 Prozent einen Beta-Rezeptorenblocker; Steigerung von 16,9 Prozent im Vergleich Aufnahme versus Entlassung). Bezüglich Ezetimib konnte insgesamt eine geringe Zunahme dokumentiert werden (Zunahme von 1,9 Prozent). Im Vergleich beider Gruppen konnten wie

auch bei der Medikation bei Aufnahme keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden (Tabelle 8).

Tabelle 8: Entlassungsmedikation

Medikamentenanamnese, n (%)	Gesamt (n=542)	Event (n=56)	Kein Event (n=486)	p-Wert
ASS	395 (72,9)	39 (69,6)	356 (75,1)	p=0,582
P2Y ₁₂ -Inhibitoren	237 (43,7)	26 (46,4)	211 (43,4)	p=0,672
Orale Antikoagulation	146 (26,9)	17 (30,4)	129 (22,0)	p=0,377
ACE-Hemmer	349 (64,4)	35 (62,5)	314 (64,7)	p=0,755
ARB	167 (30,8)	15 (26,8)	152 (31,3)	p=0,461
Kalziumantagonisten	157 (29,0)	11 (19,6)	146 (30,0)	p=0,105
β-Blocker	495 (91,3)	49 (87,5)	446 (91,8)	p=0,283
Aldosteronantagonisten	105 (19,4)	16 (28,6)	89 (18,3)	p=0,066
Statine	479 (88,4)	49 (87,5)	430 (88,5)	p=0,802
Ezetimib	60 (11,1)	9 (16,1)	51 (10,5)	p=0,209

Medikation bei Entlassung aus dem Universitätsklinikum Halle (Saale): Angaben Absolutwerte und (%): ASS = Acetylsalicylsäure, ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren, β-Blocker = Beta-Rezeptorenblocker, ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker.

4.5 Follow-up

Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 49 ± 12 Wochen (maximum 59 Wochen, minimum zwölf Wochen).

4.5.1 Statinmedikation im Verlauf

Im drei-Monats-Follow-up war eine Abnahme der Statinadhärenz zu beobachten. Während bei Entlassung aus der Klinik 479 (88,4 Prozent) der Patienten und 49 (87,5 Prozent) der Patienten mit späterem Event sowie 430 (88,5 Prozent) der Patienten ohne späteres Ereignis ein Statin einnahmen, waren es nach drei Monaten nur noch 440 Patienten (82,1 Prozent) in der Gesamtgruppe. Somit war schon nach drei Monaten die Statinmedikation bei 6,3 Prozent aller Patienten abgesetzt worden. Die Abnahme der Adhärenz war in beiden Gruppen etwa gleich groß. In der Eventgruppe zeigte sich eine Abnahme von 7,5 Prozent, in der Gruppe ohne Event bei 5,2 Prozent (Tabelle 9).

Tabelle 9: Statinmedikation nach drei Monaten

Medikamenten-anamnese	Patienten insgesamt (n=536)	Anzahl der Patienten mit Event (n=56)	Anzahl der Patienten ohne Event (n=480)	p-Wert
Statine nach drei Monaten, n (%)	440 (82,1)	45 (80,0)	400 (83,3)	p=0,991

Statinmedikation bei Erhebung des drei-Monats-Follow-up.

Die Statinadhärenz im zwölf-Monats-Follow-up war weiterhin rückläufig. In der Gesamtgruppe nahmen nach zwölf Monaten noch 409 von 516 Patienten ein Statin ein (79,3 Prozent). Dies war ein Rückgang im Vergleich zum drei-Monats-Follow-up um weitere 2,8 Prozent (Tabelle 10). In dem Patientenkollektiv mit Event nahmen nach zwölf Monaten noch 32 Patienten (78,0 Prozent) ein Statin ein (Rückgang um weitere 4,1 Prozent) und im Patientenkollektiv ohne Event noch 377 von 475 Patienten (79,4 Prozent; Rückgang um weitere 2,7 Prozent).

Tabelle 10: Statinmedikation nach zwölf Monaten

Medikamenten-anamnese	Patienten insgesamt (n=516)	Anzahl der Patienten mit Event (n=41)	Anzahl der Patienten ohne Event (n=475)	p-Wert
Statine nach zwölf Monaten, n (%)	409 (79,3)	32 (78,0)	377 (79,4)	p=0,842

Statinmedikation bei Erhebung des zwölf-Monats-Follow-up

Zusammenfassend zeigten sich bezüglich der Statineinnahme bei Klinikaufnahme und -entlassung im Patientenkollektiv mit Event im Vergleich mit der Gruppe ohne Event keine bedeutsamen Unterschiede. Im drei-Monats-Follow-up sank der Anteil der Patienten die ein Statin einnahmen im Vergleich beider Patientenkollektive gleichmäßig ab. Im Verlauf der Studie war ein weiterer Rückgang der Statinadhärenz erkennbar. Im Patientenkollektiv mit Event war der prozentuale Rückgang der eingenommenen Statinmedikation im zwölf-Monats-Follow up höher (4,1 Prozent), als im Patientenkollektiv ohne Event (2,7 Prozent) (Abbildung 10).

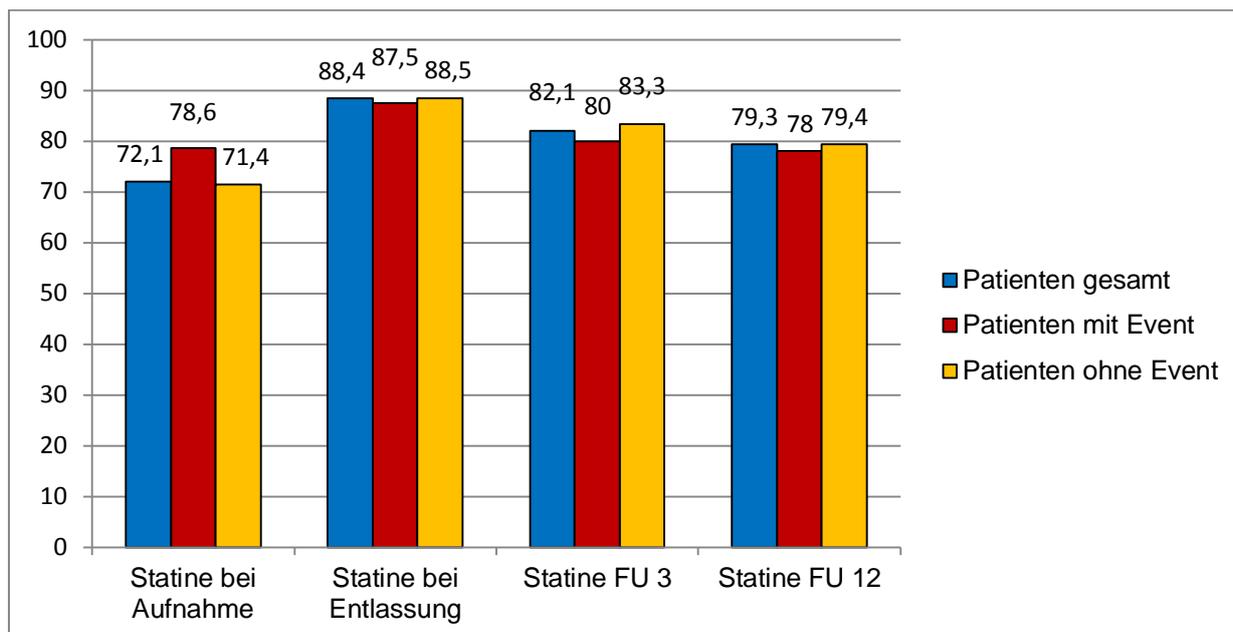


Abbildung 10: Statineinnahme in Prozent: Vergleich des Patientenkollektivs mit Event und ohne Event zu den Zeitpunkten **Aufnahme ins Krankenhaus, Entlassung aus dem Krankenhaus sowie nach drei und zwölf Monaten**. Im FU 3 und FU 12 zeigt sich ein Unterschied der Medikamentenadhärenz. Statine FU 3 = Statin-Einnahme im drei-Monats-Follow-up, Statine FU 12 = Statin-Einnahme im zwölf-Monats-Follow-up.

4.5.2 Übersicht über die lipidmodulierende Medikation in der Gesamtpopulation

In Tabelle 11 sind die verordneten Statinpräparate in der jeweiligen Dosierung sowie Ezetimib mit und ohne die Kombination mit Statinen aufgeführt. Es zeigt sich, dass Simvastatin als Monopräparat das mit Abstand am häufigsten verschriebene Präparat war (Bei Entlassung: Simvastatin 10mg drei Patienten, Simvastatin 20mg 221 Patienten, Simvastatin 30mg ein Patient, Simvastatin 40mg 169 Patienten, Simvastatin 60mg zwei Patienten, Simvastatin 80mg zwei Patienten; insgesamt 398 Patienten mit Simvastatin). Auch im drei- und zwölf-Monats-Follow-up war dies das am häufigsten verschriebene Präparat. Deutlich zu erkennen ist, dass die Anzahl der eingenommenen Blutfettsenker im Verlauf abnimmt (Simvastatin 20mg: Bei Entlassung 221 Patienten, im drei-Monats-Follow-up 199, im zwölf-Monats-Follow-up 184). Ezetimib als Monopräparat wurde selten verordnet (Bei Entlassung zwei Patienten, im drei-Monats-Follow-up vier und im zwölf-Monats-Follow-up drei Patienten). Als Kombinationspräparat wurde im Patientenkollektiv am häufigsten Ezetimib plus Simvastatin (Inegy®) eingenommen. Die am häufigsten verschriebene Dosierung war hier 10mg Ezetimib plus 40mg Simvastatin. Auch bei den Kombinationspräparaten zeigte sich im Verlauf eine Abnahme der Adhärenz (Ezetimib 10mg

plus Simvastatin 40mg: Bei Entlassung 31 Patienten, im drei-Monats-Follow-up 24 und im zwölf-Monats-Follow-up 21 Patienten.

Tabelle 11: Übersicht über die Dosierung der Statine mit und ohne Ezetimib

<i>Präparat</i>	<i>Dosierung (in mg)</i>	<i>Entlassung</i>	<i>FU 3</i>	<i>FU 12</i>
Simvastatin	10	3	4	6
	20	221	199	184
	30	1	1	3
	40	169	154	142
	60	2	1	1
	80	2	6	8
Pravastatin	10	1	-	-
	20	3	6	5
	30	3	3	2
	40	3	4	5
Atorvastatin	10	2	4	-
	20	4	6	7
	40	2	6	7
	80	1	-	1
Fluvastatin	20	4	3	2
	40	6	2	3
	80	2	4	3
Ezetimib	10	2	4	3
Ezetimib + Simvastatin	10 + 20	13	9	8
	10 + 40	31	24	21
	10 + 80	5	4	-
Ezetimib + Pravastatin	10 + 40	1	-	1
Ezetimib + Fluvastatin	10 + 40	3	-	-
	10 + 80	-	1	1
Ezetimib + Atorvastatin	10 + 40	-	-	1
	10 + 80	1	-	1

Dosierung der Statine mit und ohne Ezetimib: Entlassung = Medikation bei Entlassung, FU 3= Medikation im drei-Monats-Follow-up. FU 12= Medikation im zwölf-Monats-Follow-up

4.5.3 Veränderung der Statinmedikation im Studienverlauf

Wie oben beschrieben wurde die Entlassungsmedikation, die Medikation im drei-Monats-Follow-up sowie die Medikation des zwölf-Monats-Follow-up dokumentiert. Im Hinblick auf die Veränderung der Statinmedikation von der Entlassung bis zum drei-Monats-Follow-up zeigte sich, dass die im Entlassungsbrief verordnete Statinmedikation im Patientenkollektiv mit Event bei 8,9 Prozent abgesetzt wurde, im Kollektiv ohne Event bei 10,3 Prozent (Abbildung 11). Eine Neuansetzung eines Statins war in beiden Gruppen fast identisch (Eventgruppe 3,6 Prozent; Gruppe ohne Event 3,5 Prozent). Eine Dosisreduktion zeigte sich in der Gruppe mit Event bei 3,6 Prozent, in der Gruppe ohne Event bei 6,4 Prozent. Ein

deutlicher Unterschied war bei der Dosissteigerung erkennbar (Eventgruppe 3,6 Prozent; Gruppe ohne Event 7,2 Prozent). Im Vergleich zum Entlassungsbrief unverändert blieb die Medikation in der Eventgruppe bei 80,3 Prozent und im Kollektiv ohne Event bei 72,4 Prozent.

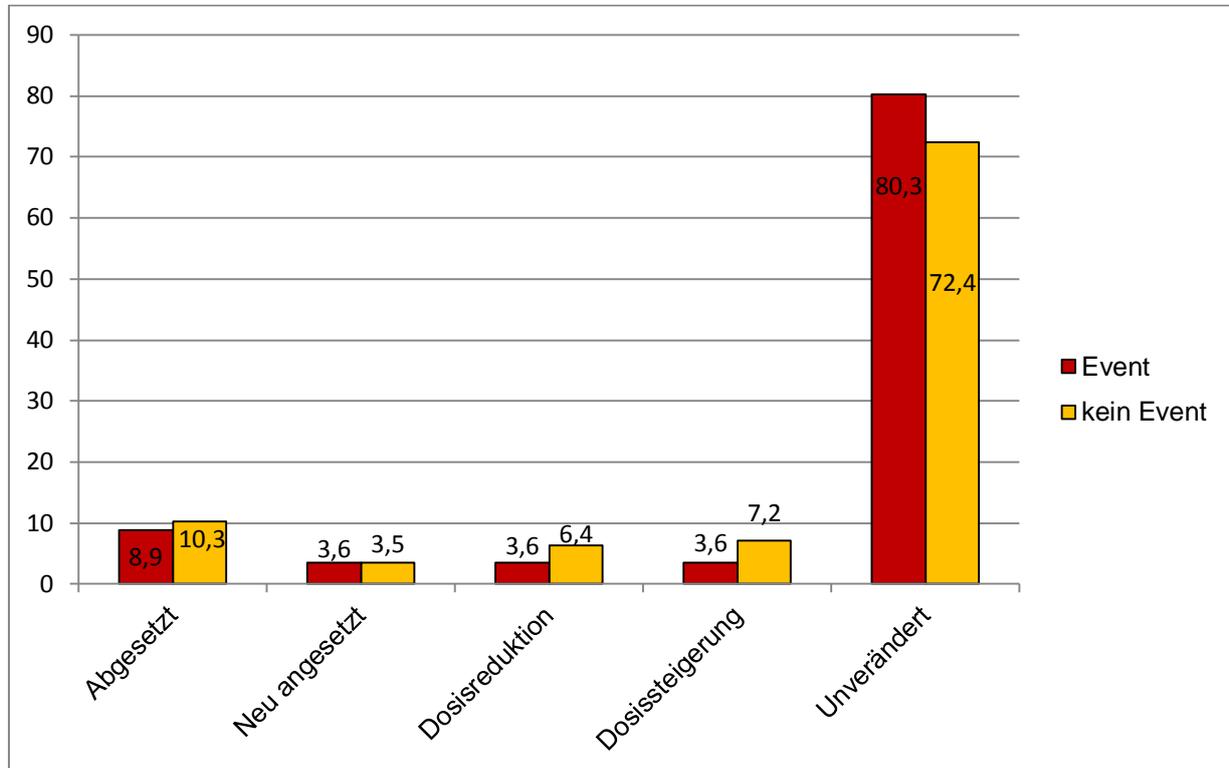


Abbildung 11: Art der Veränderung der Statinmedikation **von Entlassung bis zur Erhebung des drei-Monats-Follow-up**: Angaben in Prozent

Der Vergleich der Statinmedikation des drei-Monats-Follow-up mit der des zwölf-Monats-Follow-up zeigt, dass im Patientenkollektiv mit Event prozentual erneut etwas weniger Patienten von einer Absetzung des Statins betroffen waren (4,9 Prozent) als im Vergleichskollektiv ohne Event (7,4 Prozent). Eine Neuansetzung des Statins zeigte sich bei 4,6 Prozent im Kollektiv ohne Event, bei den Patienten mit Event wurde bei 2,9 Prozent ein Statin neu angesetzt. Eine Dosisreduktion konnte in der Eventgruppe bei 2,4 Prozent dokumentiert werden, in der Gruppe ohne Event bei 3,4 Prozent. In dem Patientenkollektiv mit Event wurde bei 7,3 Prozent die Dosis gesteigert, beim Kollektiv ohne Event bei 8,4 Prozent. Unverändert blieb die Medikation in der Gruppe ohne Event bei 83 Prozent und im Kollektiv mit Event bei 76,2 Prozent (Abbildung 12).

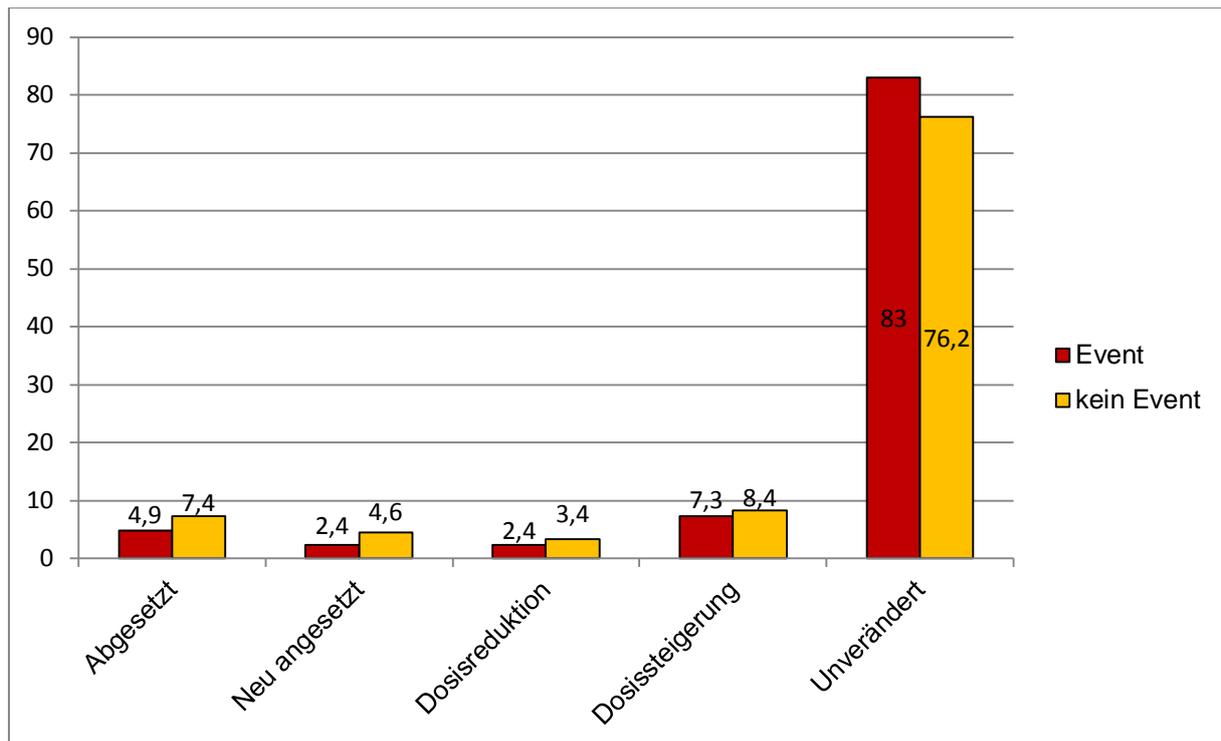


Abbildung 12: Art der Veränderung der Statinmedikation von Erhebung des **drei-Monats-Follow-up** bis zur Erhebung des **zwölf-Monats-Follow-up**: Angaben in Prozent

Im Beobachtungszeitraum von der Entlassung bis zur Erhebung des zwölf-Monats-Follow-up zeigten sich die deutlichsten Unterschiede in der verschriebenen Statinmedikation. So wurde im Kollektiv mit Event bei 12,2 Prozent das Statin abgesetzt, wohingegen in der Gruppe ohne Event bei 13,9 Prozent eine Absetzung erfolgte (Gesamt: 13,8 Prozent). Eine Neuansetzung erfolgte in der Gruppe mit Event bei 4,9 Prozent in der Gruppe ohne Event bei 4,8 Prozent (Gesamt: 4,8 Prozent). Auch bei der Dosisreduktion zeigten sich Unterschiede in den Vergleichsgruppen. In der Eventgruppe wurde bei 7,3 Prozent die Dosis reduziert und in der Gruppe ohne Event bei 6,9 Prozent (Gesamt: 7 Prozent). Eine Dosissteigerung konnte im Gegensatz hierzu bei nur 4,9 Prozent in der Eventgruppe und 12,4 Prozent in der Gruppe ohne Event dokumentiert werden (Gesamt: 11,8 Prozent). Unverändert im Vergleich zum Entlassungsbrief blieb die Medikation im Kollektiv mit Event bei 70,3 Prozent und im Kollektiv ohne Event bei 61,9 Prozent (Abbildung 13).

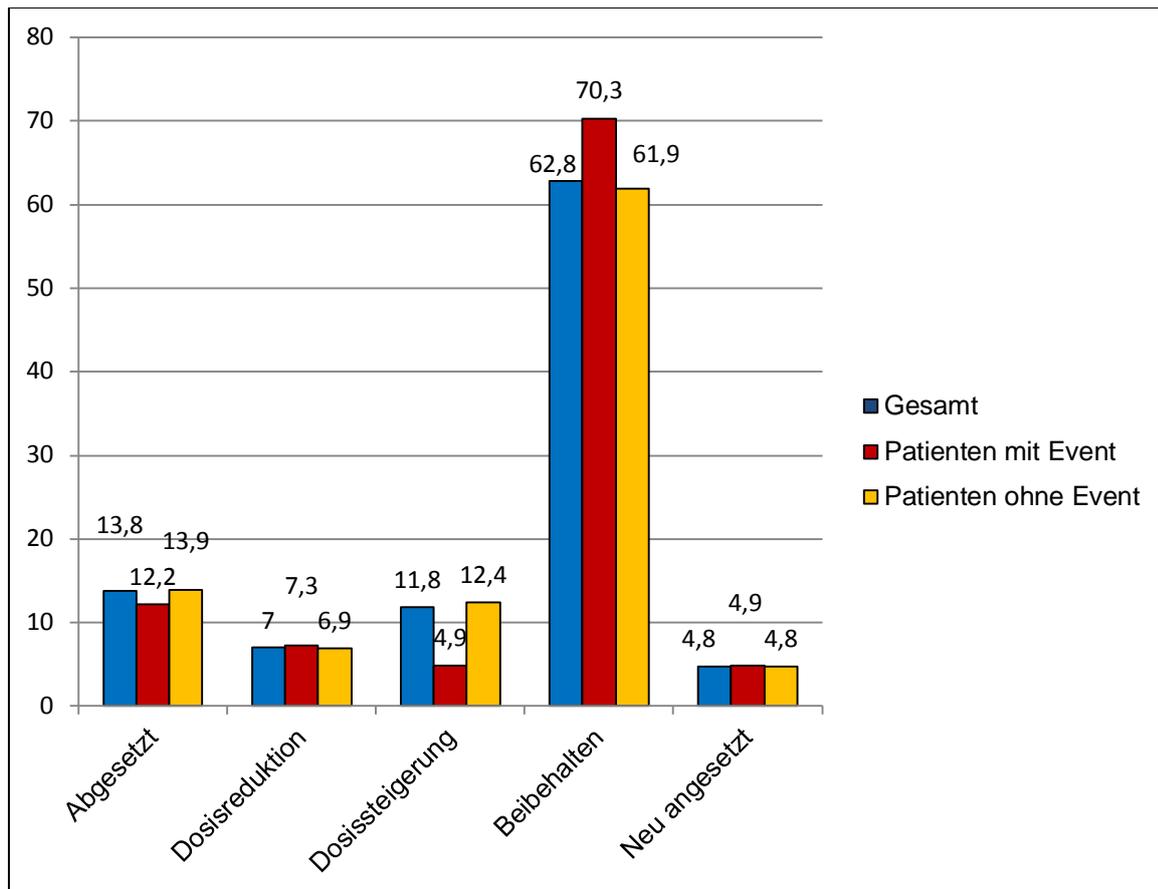


Abbildung 13: Art der Veränderung der Statinmedikation vom Zeitpunkt der **Entlassung bis zur Erhebung des zwölf-Monats-Follow-up**: Art der Veränderung der Statinmedikation vom Zeitpunkt der Entlassung bis zur Erhebung des zwölf-Monats-Follow-up, Angaben in Prozent

4.5.4 Einnahmetreue und Veränderung der Ezetimibmedikation im Studienverlauf

Im Hinblick auf die Einnahmetreue der Ezetimibmedikation zeigte sich, dass im Vergleich von Entlassung bis zum zwölf-Monats-Follow-up ein deutlicher Rückgang der eingenommenen Ezetimibmedikation zu verzeichnen war. Bei Aufnahme nahmen 8,9 Prozent in der Eventgruppe Ezetimib ein, in der Gruppe ohne Event 9,3 Prozent. In der Gesamtpopulation dieser Studie waren es bei Aufnahme 9,2 Prozent. Bei Entlassung nahmen in der Eventgruppe 16,1 Prozent Ezetimib. Vergleichend waren es in der Gruppe ohne Event 10,5 Prozent (Gesamt: 11,1 Prozent). Von Entlassung bis zum drei-Monats-Follow-up zeigte sich in der Eventgruppe ein Rückgang auf 12,5 Prozent in der Eventgruppe (Rückgang um 3,6 Prozent). Betrachtet man nun die Ezetimibmedikation im zwölf-Monats-Follow-up so zeigt sich hier ein Rückgang von 10,7 Prozent. In der Gruppe ohne Event lag dieser bei 2,3 Prozent (Gesamt: 3 Prozent). (Abbildung 14)

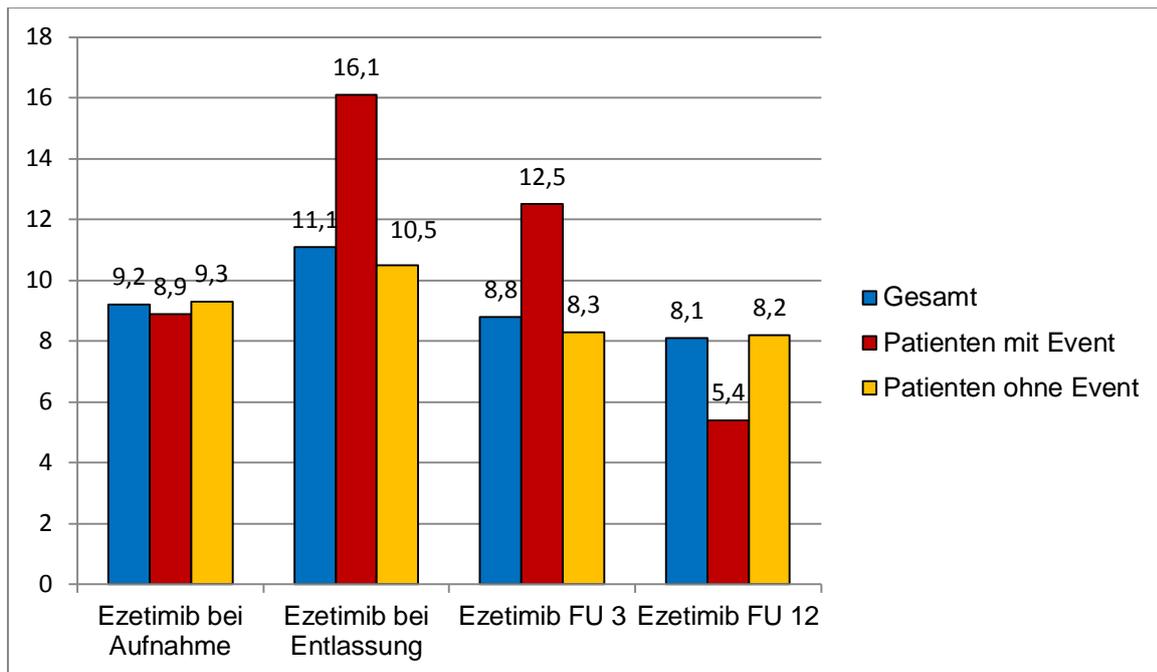


Abbildung 14: Ezetimibeinnahme im Vergleich: Ezetimibeinnahme in Prozent: Vergleich des Patientenkollektivs mit Event und ohne Event zu den Zeitpunkten **Aufnahme ins Krankenhaus, Entlassung aus dem Krankenhaus sowie nach drei und zwölf Monaten**. Im FU 3 und FU 12 zeigt sich ein Unterschied der Medikamentenadhärenz. Ezetimib FU 3 = Ezetimib-Einnahme im drei-Monats-Follow-up, Ezetimib FU 12 = Ezetimib-Einnahme im zwölf-Monats-Follow-up.

Bei der Art der Veränderung der Ezetimibmedikation war in der Gruppe mit Event eine Absetzung der im Entlassbrief verordneten Ezetimibmedikation bei 7,1 Prozent zu dokumentieren. In der Gruppe ohne Event wurde bei 4,6 Prozent der Patienten die Ezetimibmedikation abgesetzt (Gesamt: 4,7 Prozent). Beibehalten wurde im Kollektiv mit Event die Ezetimibmedikation bei 5,4 Prozent der Patienten, im Kollektiv ohne Event bei 6,1 Prozent (gesamt sechs Prozent). Eine Neuansetzung eines Ezetimib fand in der Gruppe ohne Event bei zwei Prozent statt. In dem Kollektiv mit Event erfuhr kein Patient eine Dosissteigerung. (Abbildung 15)

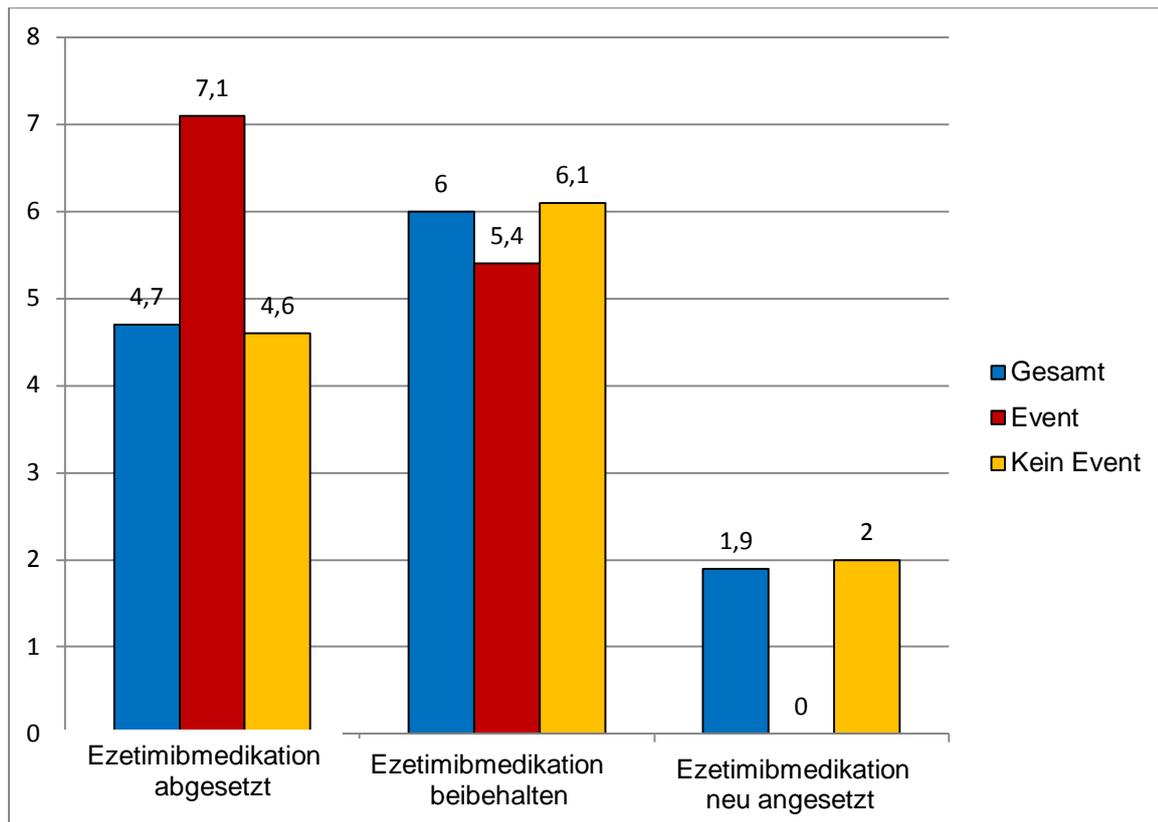


Abbildung 15: Art der Veränderung der Ezetimibmedikation vom Zeitpunkt der **Entlassung bis zur Erhebung des zwölf-Monats-Follow-up**: Angaben in Prozent

4.5.5 Häufigkeiten und Zeitpunkte der Events im gesamten Studienverlauf

Insgesamt ereigneten sich 87 Events vom Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bis zur Erhebung des zwölf-Monats-Follow-ups (Abbildung 16). Im Beobachtungszeitraum erlitten fünf Patienten (jeweils zwei Patienten im drei-Monats-Follow-up und drei Patienten zwischen drei- Monats- und zwölf-Monats-Follow-up) einen Schlaganfall (Stroke) (5,7 Prozent aller Events). Einen Myokardinfarkt erlitten insgesamt 26 Patienten (29,9 Prozent). Sechs Patienten erlitten einen Myokardinfarkt bis zum Entlassungszeitpunkt, sieben bis zum drei-Monats-Follow-up und 13 zwischen drei-Monats- und zwölf-Monats-Follow-up. Einem kardiovaskulären Tod erlagen 56 Patienten (64,4 Prozent der Events). Zwei Patienten verstarben bis zum Entlassungszeitpunkt, 15 bis zur Erhebung des drei-Monats-Follow-ups und 39 zwischen drei-Monats- und zwölf-Monats-Follow-up.

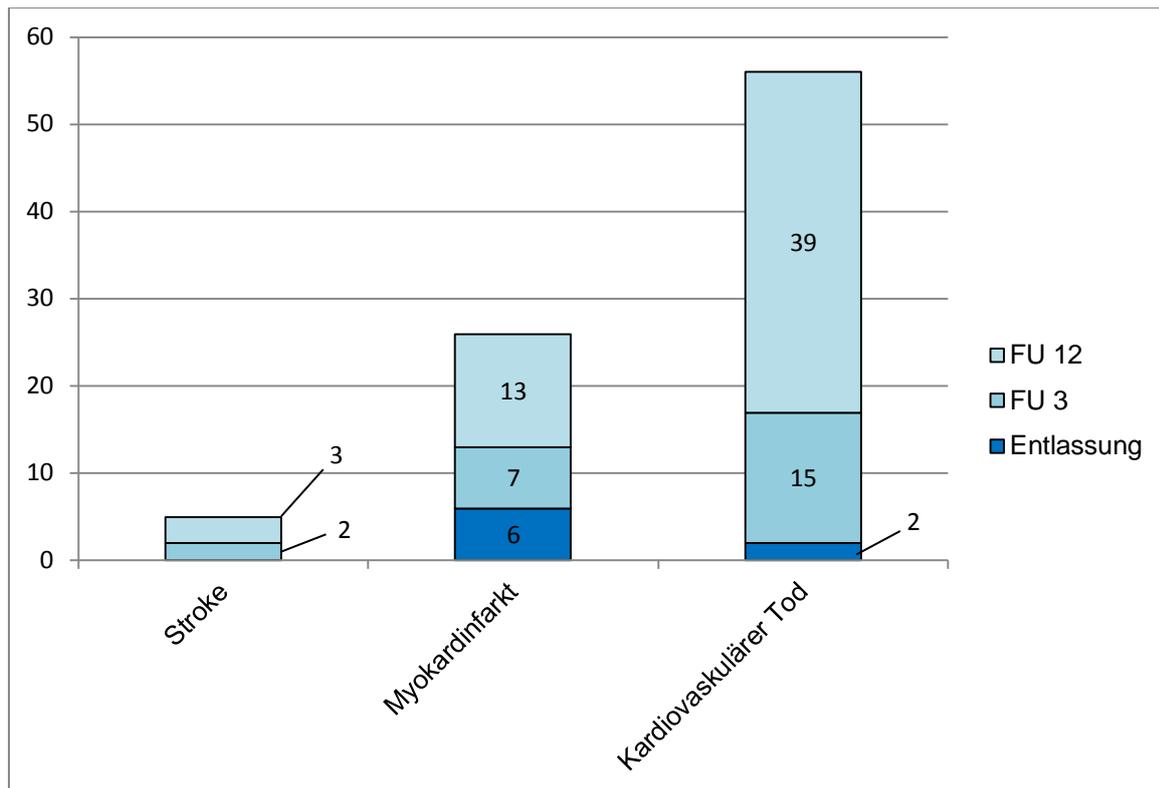


Abbildung 16: Übersicht der Events im gesamten Studienverlauf vom Aufnahmezeitpunkt bis zum Beobachtungsende: Eintritt der Events bis zum Entlassungszeitpunkt (=Entlassung), drei-Monats-Follow-up (=FU3), zwölf-Monats-Follow-up (=FU12); Angabe in absoluten Zahlen.

4.5.6 Events im Beobachtungszeitraum von Entlassung bis zum Studienende

Im Zeitraum von der Entlassung aus dem Universitätsklinikum Halle (Saale) bis zur Erhebung des zwölf-Monats-Follow-up traten insgesamt 87 Events (Stroke, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod) auf. Zusätzlich verstarben 18 Patienten auf Grund anderer Ursachen. Das häufigste Event im Beobachtungsverlauf war der kardiovaskuläre Tod (56 Patienten; 64,4 Prozent). Von 56 Patienten, die einen kardiovaskulären Tod erlitten, ist bei 20 Patienten (35,7 Prozent) die Statin- /Ezetimibmedikation gleichgeblieben oder erhöht worden und bei 36 Patienten (64,3 Prozent) reduziert oder abgesetzt worden. Auch bei dem am zweithäufigsten aufgetretenen Event, dem Myokardinfarkt (26 Patienten; 29,9 Prozent), konnte ein hoher Anteil an Patienten mit reduzierter oder abgesetzter Statin- /Ezetimibmedikation dokumentiert werden (12 Patienten, 46,2 Prozent). Gleichgeblieben oder erhöht wurde die Statin-/Ezetimibmedikation bei Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten bei 14 Patienten (53,8 Prozent). Einen Schlaganfall (Stroke) erlitten im gesamten Verlauf fünf Patienten (5,7 Prozent), wobei bei zwei Patienten die Statin-/Ezetimibmedikation

gleichgeblieben oder erhöht worden ist, und bei drei Patienten reduziert oder abgesetzt worden ist.

Neben den beschriebenen Events starben im Verlauf 18 Patienten, deren Todesursache nicht auf eine kardiovaskuläre Ursache zurückzuführen war. Es wurde bei zwölf Patienten (66,7 Prozent) die Statin-/Ezetimibmedikation reduziert oder abgesetzt (Abbildung 17).

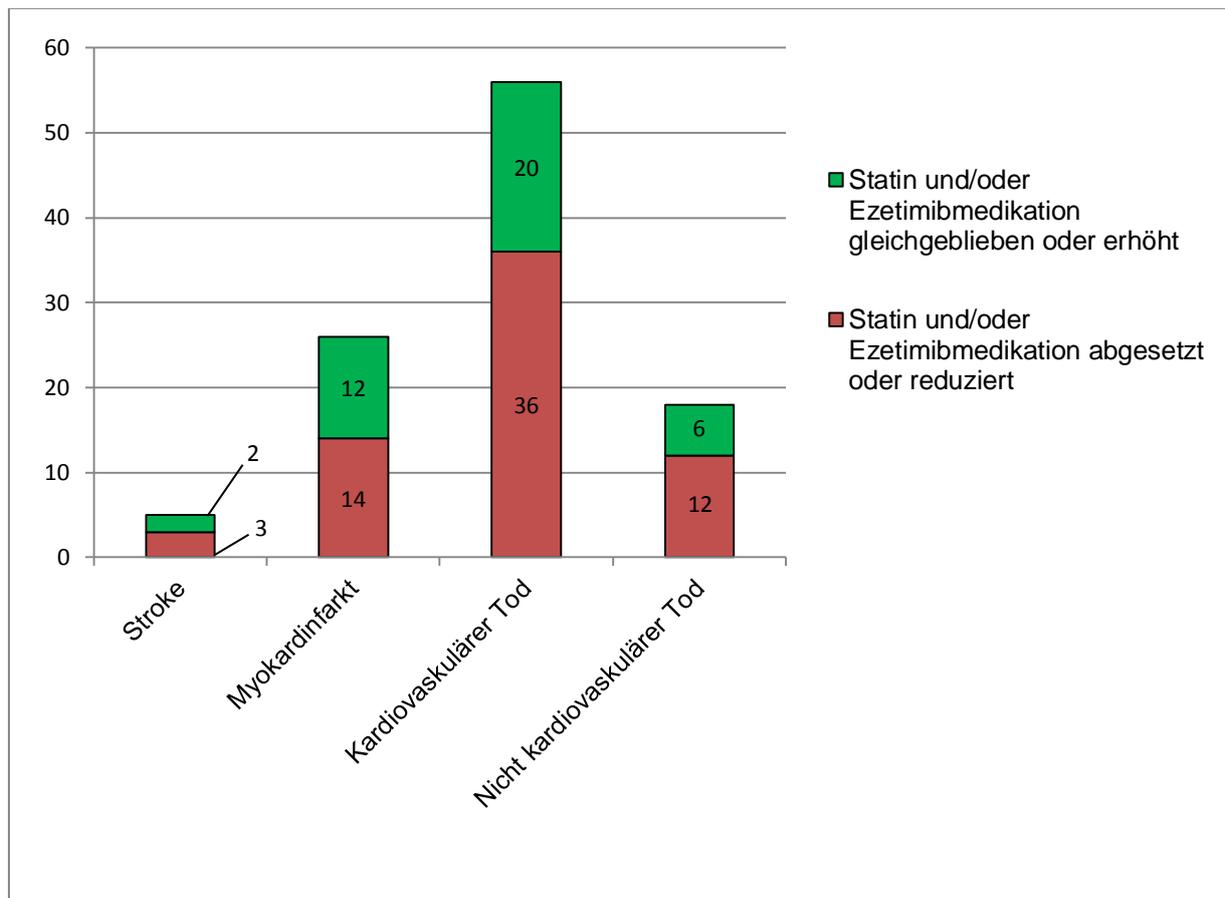


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Ereignissen im zwölf-Monats-Follow-up und der lipidmodulierenden Medikation: Angabe in absoluten Zahlen.

4.5.7 Überlebensfunktionen und Ereigniszeitanalysen

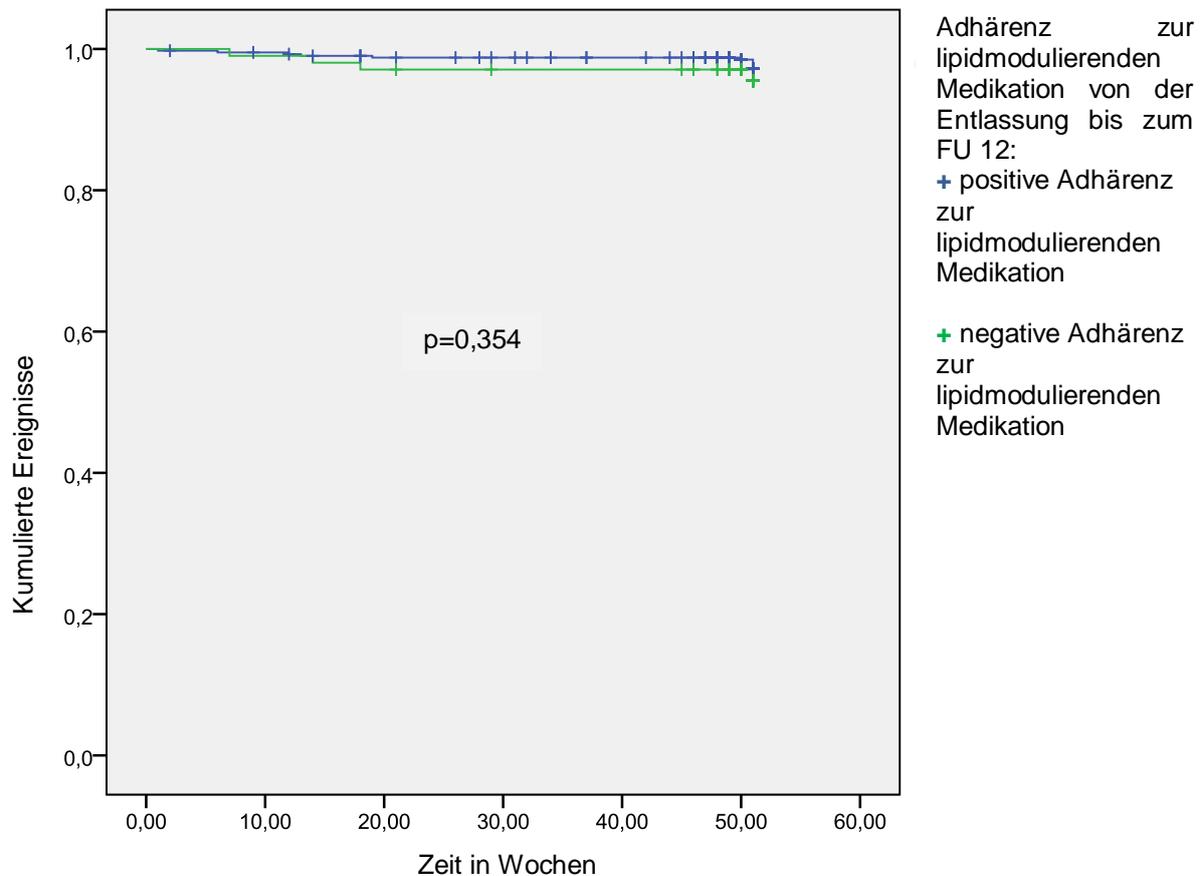


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Analyse zum Event **Stroke**; FU 12 = zwölf-Monats-Follow-up.

Abbildung 18 zeigt die Kaplan-Meier-Analyse bezüglich des Ereignisses Stroke als einen Teil der Endpunkte dieser Studie. Verglichen wurden hier eine Gruppe die als „positiv“ bezüglich ihrer Adhärenz zur lipidmodulierenden Therapie eingestuft wurde (Statin-/Ezetimibmedikation wie im Entlassungsbrief oder Dosissteigerung) mit einer „negativen“ Gruppe (Statin-/Ezetimibmedikation reduziert oder abgesetzt). Es zeigt sich, dass die negative Veränderung der Statin-/Ezetimibmedikation keinen signifikanten Unterschied für das Ereignis Stroke aufweist ($p=0,354$ im Log-Rank-Test).

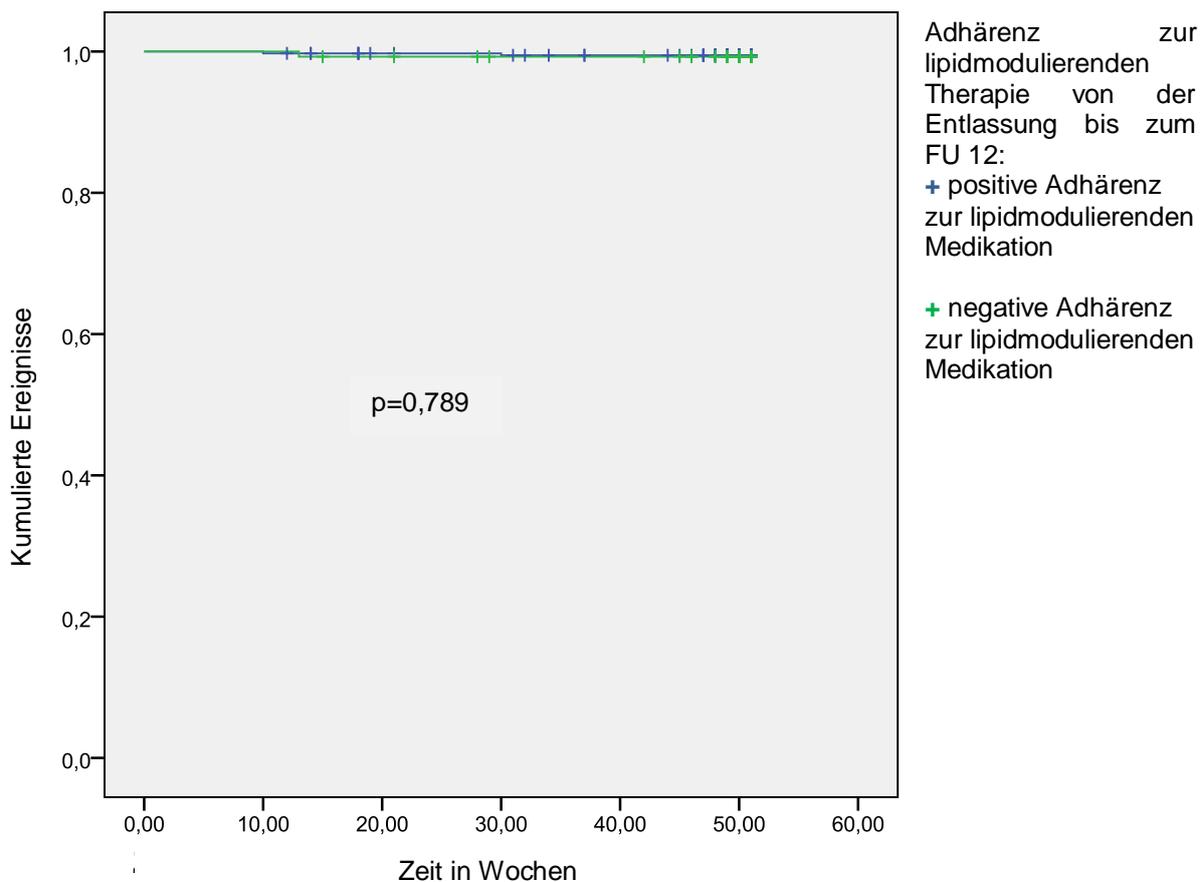


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Analyse zum Event **Myokardinfarkt**; FU 12 = zwölf-Monats-Follow-up.

In der Kaplan-Meier-Analyse zum Event Myokardinfarkt (Abbildung 19) als einen Teil der Endpunkte dieser Studie zeigt sich erneut kein signifikanter Überlebensvorteil bezüglich einer positiven Statin- /Ezetimibadhärenz (Log-Rank-Test: $p=0,789$). Verglichen wurde hier eine Gruppe die als „positiv“ bezüglich ihrer lipidmodulierenden Therapie eingestuft wurde (Statin-/Ezetimibmedikation wie im Entlassungsbrief oder Dosissteigerung) mit einer „negativen“ Gruppe (Statin- /Ezetimibmedikation reduziert oder abgesetzt).

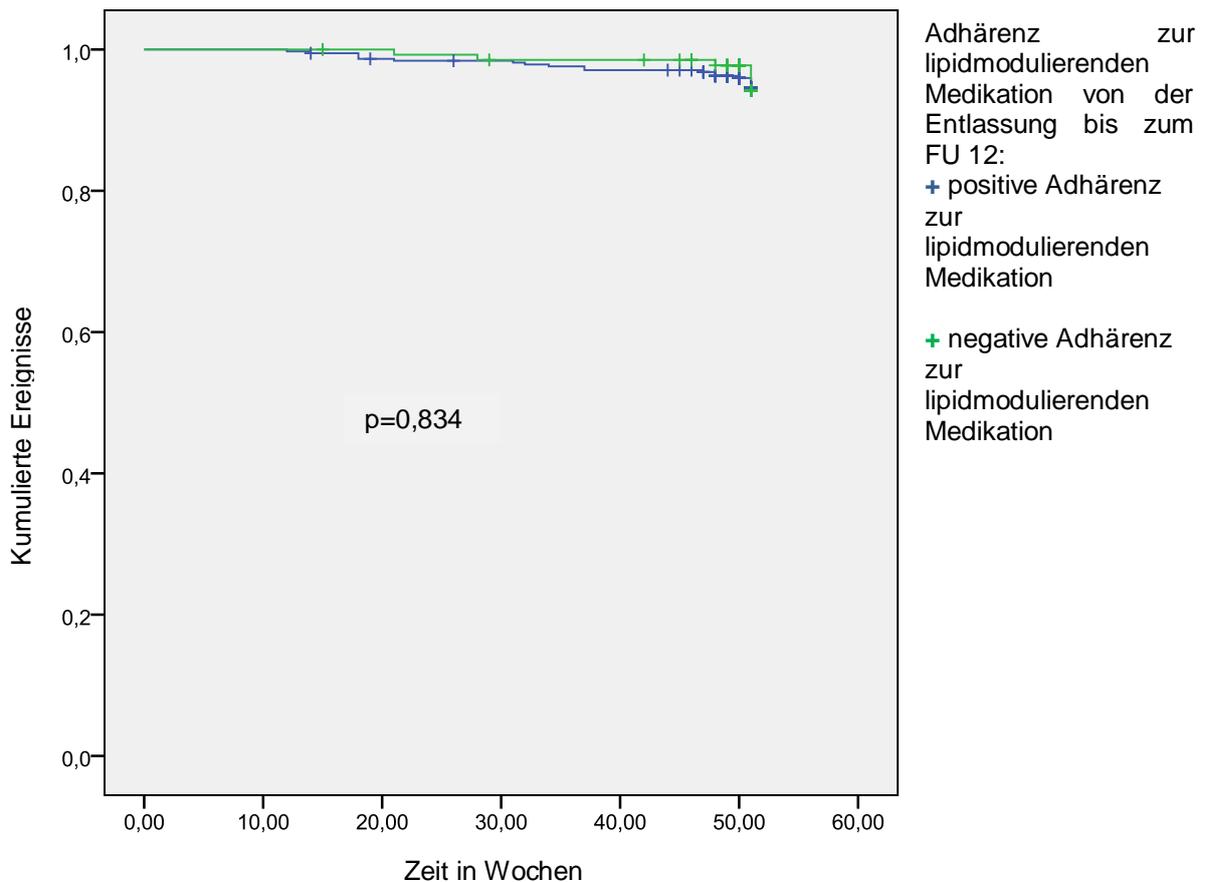


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analyse zum Event **kardiovaskulärer Tod**; FU 12 = zwölf-Monats-Follow-up.

Auch die Überlebensfunktion zum Event kardiovaskulärer Tod als einen Teil der Endpunkte dieser Studie zeigt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens für eine positive beziehungsweise negative Adhärenz zur lipidmodulierenden Therapie (Log-Rank-Test $p=0,834$). Verglichen wurde hier eine Gruppe die als „positiv“ bezüglich ihrer Statin-/Ezetimibadhärenz eingestuft wurde (Statin-/Ezetimibadhärenz wie im Entlassungsbrief oder Dosissteigerung) mit einer „negativen“ Gruppe (Statin-/Ezetimibmedikation reduziert oder abgesetzt). (Abbildung 20)

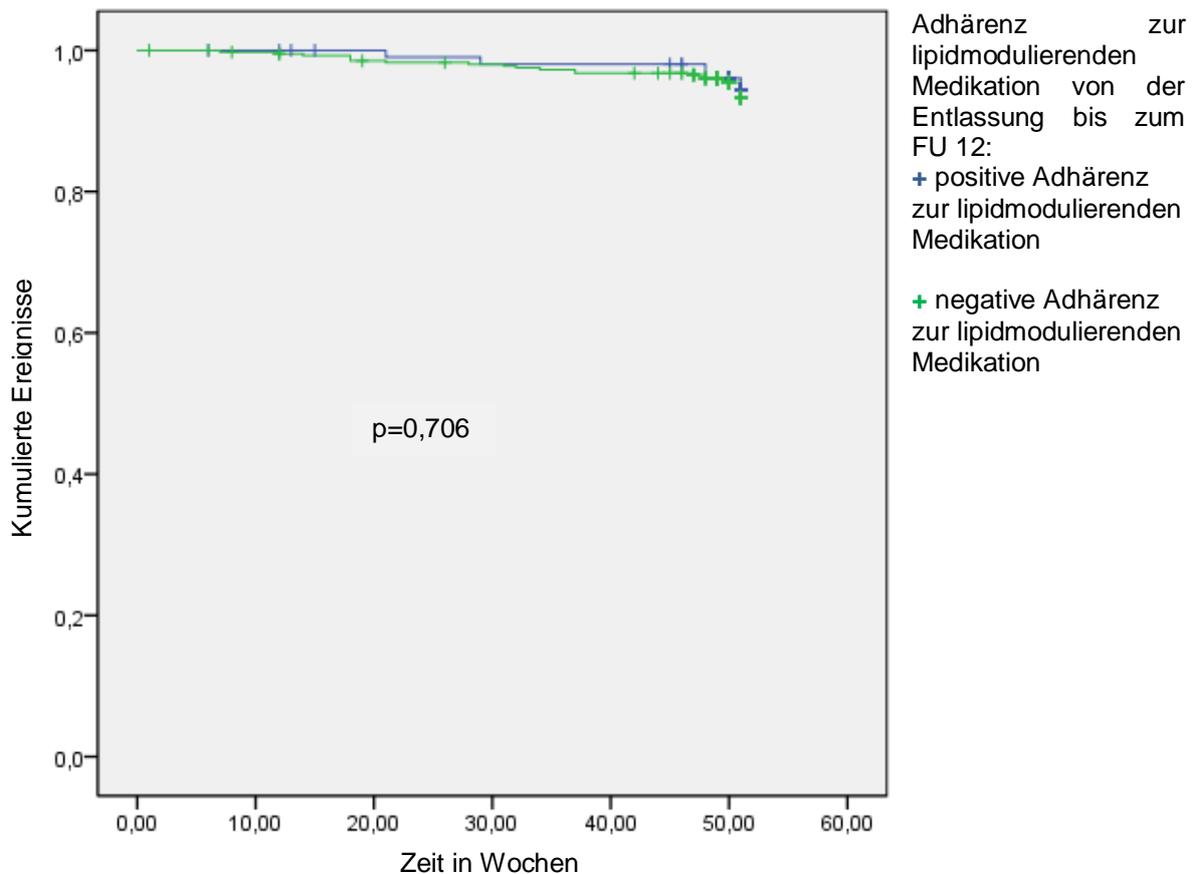


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Analyse zum **kombinierten Endpunkt** (Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, Stroke); FU 12 = zwölf-Monats-Follow-up

Abbildung 21 zeigt die Kaplan-Meier-Analyse bezogen auf die Ereignisse kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Stroke als primären Endpunkt dieser Studie. Es zeigt sich, dass die „positive“ Adhärenz (Statin- /Ezetimibmedikation wie im Entlassungsbrief oder gesteigert) zur lipidmodulierenden Medikation im Vergleich zu einer „negativen“ Adhärenz (Statin- /Ezetimibmedikation reduziert oder abgesetzt) im Follow-up keinen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer mangelnden Adhärenz aufweist (Log-Rank-Test $p=0,706$).

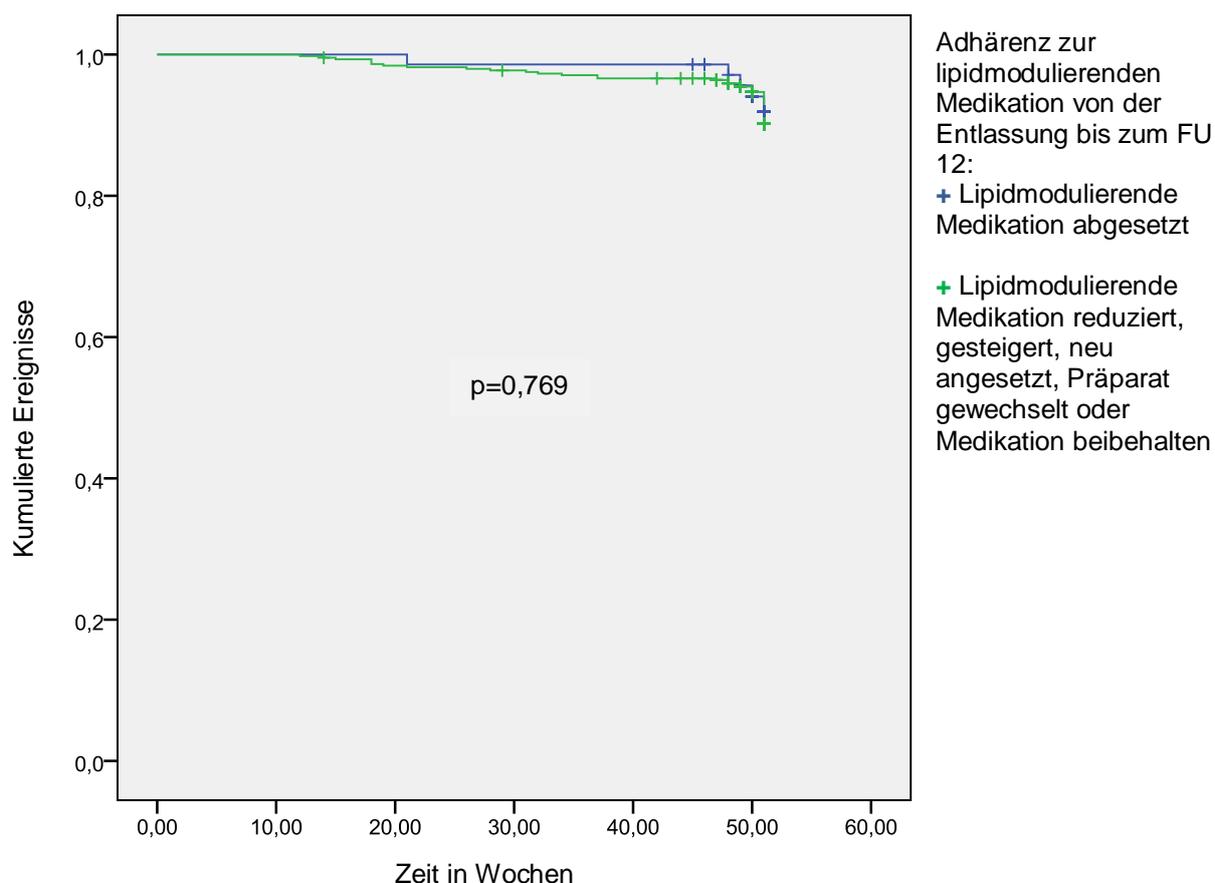


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Analyse zum kombinierten Endpunkt (Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, Stroke) des Patientenkollektivs mit abgesetzter lipidmodulierender Medikation im Vergleich zum Patientenkollektiv deren lipidmodulierende Medikation nicht abgesetzt wurde; FU 12 = zwölf-Monats-Follow-up.

Die in Abbildung 22 dargestellte Kaplan-Meier-Analyse bezogen auf das Ereignis kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Stroke als primären, kombinierte Endpunkte bestätigt den in Abbildung 15 aufgeführten Unterschied zwischen Patienten deren lipidmodulierende Medikation (Statin und /oder Ezetimib) im Verlauf abgesetzt wurde, und Patienten, bei denen keine Absetzung erfolgte. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Absetzen und dem kumulativen Überleben ($p=0,769$ im Log rank-Test).

4.5.8 Einflussfaktoren auf das Überleben bei positiver oder negativer Adhärenz zur lipidmodulierenden Medikation

Um den Einfluss klassischer Risikofaktoren auf das Überleben bei Patienten mit positiver und negativer Adhärenz zur lipidmodulierenden Medikation zu untersuchen, wurden in dieser Studie zwei Modellberechnungen erstellt. Mit Hilfe der Cox-Regressionsanalyse wurde zunächst univariat der Einfluss der Adhärenz zur lipidmodulierenden Medikation auf den primären Endpunkt untersucht. Im zweiten Modell wurden die klassischen Risikofaktoren männliches Geschlecht, Alter, BMI, Diabetes mellitus, Rauchen, arterielle Hypertonie und Dyslipoproteinämie in einer multivariaten Analyse mit einbezogen.

In der univariaten Analyse zeigt sich, wie bereits in der Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 18), kein Überlebensvorteil für Patienten mit einer positiven Statin- /Ezetimibadhärenz. Eine negative Adhärenz geht mit einer Hazard-Ratio von 0,870 gegenüber einer positiven Adhärenz einher (95% CI 0,341 – 2,221, $p=0,771$)

Im zweiten Modell wurde der Einfluss der klassischen Risikofaktoren in Kombination mit einer negativen Adhärenz auf den primären Endpunkt untersucht. Hier zeigte sich, dass unter Berücksichtigung dieser klassischen Risikofaktoren ein Überlebensnachteil bei einer negativen Adhärenz besteht. Dieser Einfluss einer negativen Adhärenz zur lipidmodulierenden Therapie auf das Überleben ist jedoch nicht signifikant (Hazard-Ratio 1,096; 95% CI 0,424 – 2,837; $p=0,850$). Die Risikofaktoren Körpergewicht/BMI (Hazard-Ratio 0,932, 95% CI 0,854 – 0,997, $p=0,042$) und männliches Geschlecht (Hazard-Ratio 0,354, 95% CI 0,146 – 0,858) haben einen signifikanten positiven Einfluss auf das ereignisfreie Überleben

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus (Hazard-Ratio 2,792, 95% CI 1,442 – 5,407, $p=0,002$) hingegen wirkte sich signifikant negativ auf das Auftreten des kombinierten Endpunktes aus. (Tabelle 12).

Tabelle 12: Cox Regressionsanalyse Modell I univariat und Modell II multivariat unter Einschluss klassischer Risikofaktoren

	<i>HR</i>	<i>Unteres CI</i>	<i>Oberes CI</i>	<i>p-Wert</i>
Modell I				
Negative Adhärenz zur lipidmodulierenden Therapie	0,870	0,341	2,221	0,771
Modell II				
Negative Adhärenz zur lipidmodulierenden Therapie	1,096	0,424	2,837	0,850
Männliches Geschlecht	0,354	0,146	0,858	0,021
Alter	1,010	0,982	1,039	0,480
BMI	0,923	0,854	0,997	0,042
Diabetes mellitus	2,792	1,441	5,407	0,002
Rauchen	1,386	0,706	2,719	0,343
Arterielle Hypertonie	1,901	0,573	6,301	0,294
Dyslipoproteinämie	0,849	0,434	2,837	0,634

HR = Hazard-Ratio, CI = Konfidenzintervall, Negative Adhärenz zur lipidmodulierenden Therapie = Statin-/Ezetimibmedikation im Studienverlauf von Entlassung bis zum zwölf-Monats-Follow-up abgesetzt oder Dosis reduziert, BMI = Body-Mass-Index

5. Diskussion

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in Deutschland. [1] Hierbei zeigen sich deutliche regionale Unterschiede mit den höchsten Zahlen für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in den ostdeutschen Flächenländern, insbesondere in Sachsen-Anhalt. Ungünstige soziale Faktoren und mangelnde Bildung (Sachsen-Anhalt ist zum Beispiel mit 14,1 Prozent unter den Spitzenreitern der Bundesländer bezüglich des Anteils an Schulabgängern ohne Abschluss) tragen zu nachteiligen Verhaltensweisen bei und verstärken die Auswirkungen der klassischen Risikofaktoren. [4] Die Ursachen sind am ehesten multifaktoriell, letztendlich aber ungeklärt.

Die vorliegende Promotionsarbeit hatte zum Ziel, die Auswirkungen mangelnder Adhärenz auf die Prognose der KHK bei Patienten aus Sachsen-Anhalt herauszuarbeiten. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit die Adhärenz der lipidmodulierenden Medikation als ein wesentlicher Prognosefaktor für Patienten mit KHK und deren Folgen untersucht. Dies wurde an einem Patientenkollektiv, welches in Behandlung in der Universitätsklinik Halle (Saale) war und zum Großteil aus dem südlichen Sachsen-Anhalt stammte, durchgeführt.

5.1 Die Veränderung der Therapie Atherosklerose-assoziiierter Erkrankungen durch die Entdeckung und Einführung der Statine

Seit der Entdeckung der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine) entwickelten sich diese Substanzen zu einer tragenden Säule in der Therapie atherosklerotischer Erkrankungen.

Akira Endo entdeckte Ende der 1970er Jahre auf der Suche nach einem antibiotisch wirksamen Stoff den ersten Vertreter dieser Wirkstoffe, Mevastatin. Anfangs an Ratten und Hunden getestet, zeigte sich in klinischen Studien auch beim Menschen eine Hemmung der Cholesterinsynthese durch diese Substanz. [32] Die Entdeckung dieser Wirkung führte zu einem zunehmenden Interesse der forschenden Pharmaindustrie, sodass die Entwicklung eines Präparates für Menschen zügig vorangetrieben und 1987 für den klinischen Einsatz freigegeben wurde. [54] Seitdem werden Statine detailliert untersucht und es hat sich gezeigt, dass Statine neben einer lipidsenkenden Wirkung auch cholesterinunabhängige Effekte auf die Progression der Atherosklerose haben. [54]

In den vergangenen 30 Jahren haben die Fortschritte in der Herz-Kreislaufmedizin dazu geführt, dass die Sterblichkeit bei Atherosklerose-assoziierten Erkrankungen (Myokardinfarkt und Stroke) um 50 Prozent gesenkt werden konnte. [55] Viele Faktoren sind für diesen Rückgang der Sterblichkeit verantwortlich, aber einer der bedeutendsten stellt der Einzug der Statintherapie in den klinischen Alltag dar. [56] Bei der Einführung von Lovastatin 1987

konnte zwar die LDL-C-senkende Wirkung gezeigt werden, jedoch fehlten zunächst Ergebnisse zur Mortalitätssenkung. [56] Erst mit der sogenannten „4S-Studie“ konnte 1994 ein Zusammenhang von LDL-C-Senkung und der Häufigkeit des Auftretens von Myokardinfarkten bestätigt werden (Sekundärprävention). Damit war gezeigt worden, dass die cholesterinsenkende Wirkung der Statine mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen in Zusammenhang steht. [57] In der Folgezeit wurden weitere Studien und Analysen durchgeführt, die den Nutzen der Statintherapie belegten, insbesondere auch für Patientensubgruppen (u.a. Diabetes mellitus). [58] Des Weiteren konnte in der „Heart Protection Study“ (2004) erstmalig gezeigt werden, dass eine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse durch die Statintherapie (Simvastatin) auch im längeren Verlauf (Follow-up Untersuchung nach fünf Jahren) bestand hatte. [59]

In jüngerer Zeit wurde der Blick nicht nur auf die Effektivität der Statinmonotherapie gerichtet, sondern auch die Wirksamkeit der Kombination von lipidsenkenden Medikamenten überprüft. So wurde in der IMPROVE-IT Studie die Wirkung von Statintherapie (Simvastatin) plus Ezetimib im Vergleich zu Simvastatin plus Placebo untersucht. Im Vergleich zur Statingruppe plus Placebo wurde das Auftreten von Schlaganfällen um relative 21 Prozent und von Myokardinfarkten um relative 13 Prozent bei Einnahme von Simvastatin plus 10mg Ezetimib reduziert. Auch der LDL-C-Wert lag in dieser Gruppe im Mittel um 17mg/dl niedriger als in der Vergleichsgruppe. Dies war die erste Studie, die einen fundamentalen Nutzen bei der lipidsenkenden Therapie in der Addition eines Nicht-Statins zur Statintherapie zeigte und gleichzeitig die These, dass eine Reduzierung des Serum-LDL-C das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen vermindert, bestätigte. [44]

5.2 Nebenwirkungen der Statintherapie

Seitdem die Statine im klinischen Alltag Verwendung finden, werden die unerwünschten Wirkungen genauer untersucht.

Bis zu Beginn der 1990er Jahre wurde vermutet, dass bei einem niedrigen LDL-C-Wert das Risiko für neoplastische Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege sowie Erkrankungen der Leber erhöht sei. Dies konnte unter anderem bereits 1997 widerlegt werden, da sich zeigte, dass niedrige LDL-C-Spiegel häufig Folge schon bestehender Erkrankungen sind (z.B. Alkoholismus, gastrointestinale Erkrankungen, Frühkarzinome). [60] [61] Zwar ist die Studienlage zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen noch recht unklar, jedoch belegen Studien zur Sekundär- und Tertiärprävention, dass die Vorteile einer Statintherapie die Nachteile deutlich überwiegen. So zeigen Studien aus dem Jahr 2006 kein höheres Auftreten von ernsthaften Komplikationen bei einer Statintherapie im Vergleich zu einem

Placebo. [37] [62] [63] Auch ein gehäuftes Auftreten psychischer Erkrankungen konnte bei Verminderung des LDL-C-Spiegels nicht beobachtet werden. [64]

Eine Rhabdomyolyse hingegen scheint als Komplikation in Zusammenhang mit einer Statineinnahme zu stehen. Diese unerwünschte Wirkung trat in einer 2003 veröffentlichten Metaanalyse aus 291 Studien mit 35.000 Patienten bei acht Studienteilnehmern unter Statintherapie auf (Placebogruppe: Fünf Studienteilnehmer), jedoch wurde bei keinem der Teilnehmer ein schwerwiegender Verlauf oder gar eine auf die Statine zurückzuführende Todesursache beobachtet. [65] Allerdings kann diese gefährliche Nebenwirkung bei gleichzeitiger Gabe von Fibraten zu schweren Schädigungen führen. Aus diesem Grund ist die gemeinsame Anwendung von Statinen und Fibraten nur unter sorgfältigem Abwägen von Nutzen und Risiko indiziert. [23]

Zudem konnte beobachtet werden, dass Patienten unter Statintherapie eine leicht erhöhte Inzidenz bezüglich der Entwicklung eines Diabetes-mellitus Typ-II zeigen, sofern sie an zwei oder mehr Komponenten des metabolischen Syndroms leiden. Die Therapie war jedoch auch hier gerechtfertigt, da der Nutzen in Bezug auf die Verhinderung kardiovaskulärer Erkrankungen deutlich stärker ausgeprägt war, als das Risiko der Entstehung eines Diabetes mellitus. [66]

5.3 Ökonomische Aspekte der Statintherapie

Durch die Einführung der Statintherapie konnte das relative Risiko für koronare Ereignisse in der Sekundär- und Tertiärprävention in Europa um circa 30 Prozent gesenkt werden. Dieser Erfolg ging mit einer über die Jahre weiter steigenden Verschreibungsrate der Statine einher. [67] So wurden 1997 noch elf tägliche Verschreibungsdosen pro 1000 Patienten verzeichnet und 2002 schon 42 pro 1000 Patienten, was einer jährlichen Steigerung um 31 Prozent entspricht. [68]

Besonders in Europa zieht die hohe Morbidität bei kardiovaskulären Erkrankungen eine erhebliche ökonomische Belastung für die Gesundheitssysteme nach sich. Gleichwohl wurde in der „Ward-Studie“ gezeigt, dass bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung das Kosten-Nutzen-Verhältnis im Vergleich zu einer Placebogruppe, die keine Medikation erhielt, deutlich zugunsten einer Statintherapie ausfällt. [69] Ebenso erwies sich bei einem Vergleiche der Wirkung unterschiedlicher Statine, dass eine hohe Statindosierung (Simvastatin 80mg und Atorvastatin 80mg) effektiver und kostengünstiger gegenüber weniger potenten Statinen (Lovastatin, Pravastatin und Fluvastatin) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist. [70]

Die kostenintensivsten Präparate, sowohl als Originalpräparate als auch als Generika im derzeitigen Verkauf, sind die Fixkombinationen aus Simvastatin plus Ezetimib sowie

Atorvastatin plus Ezetimib (Tabelle 14 und 15). Bei diesen Präparaten hat sich ein ökonomischer Vorteil bezüglich des kombinierten Endpunktes gegenüber einer Statinmonotherapie gezeigt (siehe Kapitel 5.6.2). [44]

Tabelle 14: Kosten der lipidmodulierenden Therapie (Originalpräparate)

Wirkstoff (Dosierung in mg)	Originalpräparat	Preis pro Packung (in Euro)
Simvastatin (20)	Zocor®	55
Pravastatin (40)	Pravasin®	113
Fluvastatin (80)	Locol®	35
Lovastatin (40)	-	-
Atorvastatin (10)	Sortis®	109
Rosuvastatin (5)	Crestor®	131
Ezetimib (10)	Ezetrol®	197
Ezetimib + Simvastatin (10 + 20)	Inegy®	225
Ezetimib + Atorvastatin (10 + 10)	Atozet®	237

Preise der Originalpräparate bezogen auf eine Packungsgröße N3 a 100 Stück. Preise pro Packung laut Roter Liste 2015. Lovastatin wird nicht mehr als Originalpräparat vertrieben [71]

Tabelle 15: Kosten der lipidmodulierenden Therapie (Generika)

Wirkstoff (Dosierung in mg)	Generikum	Preis pro Packung (in Euro)
Simvastatin (20)	Simvastatin 20	18
Pravastatin (40)	Pravastatin 40	25
Fluvastatin (80)	Fluvastatin 80	26
Lovastatin (40)	Lovastatin 40	26
Atorvastatin (10)	Atorvastatin 10	15
Rosuvastatin (5)	-	-
Ezetimib (10)	-	-
Ezetimib + Simvastatin (10 + 20)	Ezetimib/Simvastatin 10/20	75
Ezetimib + Atorvastatin (10 + 40)	Ezetimib/Atorvastatin 10/40	224

Preise der Generika bezogen auf eine Packungsgröße N3 a 100 Stück. Preise pro Packung laut Roter Liste 2015. Weder Rosuvastatin noch Ezetimib sind derzeit als Generikum erhältlich [71]

Die Folgen einer mangelnden Statinadhärenz sind auch bei den Kosten für Rehospitalisierung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen zu dokumentieren. Dementsprechend zeigt eine internationale Studie aus den USA, dass die Kosten für das Gesundheitssystem im Patientenkollektiv mit hoher Adhärenz am niedrigsten sind (10.198\$ ± 39\$). Im Vergleich dazu liegen die Kosten mit 11.102 ± 84 \$ in der Gruppe mit niedriger

Adhärenz darüber ($p < 0,001$). Die Gründe mangelnder Adhärenz sind zum einen neben sozio-ökonomischen Faktoren (Ausbildungsstand und Arbeitslosigkeit) auch patientenabhängig (Demenz) und krankheitsbedingt (Begleiterkrankungen). Weiter spielen auch Kostenübernahme und therapiebedingte Einflüsse (Nebenwirkungen) eine wichtige Rolle. [72] [50]

5.4 Ergebnisse zur Untersuchung der Adhärenz zur lipidmodulierenden Medikation im Universitätsklinikum Halle (Saale) aus den Jahren 2011 bis 2013

Die Folgen der mangelnden Adhärenz konnten in einigen großen Studien herausgearbeitet werden (siehe Kapitel 1.3 und 5.4), jedoch fehlten bis jetzt Studien zur Adhärenz der lipidmodulierenden Medikation von Patienten in Sachsen-Anhalt, besonders vor dem Hintergrund der exponierten Stellung von Risikofaktoren bei den Menschen in diesem Bundesland (siehe Kapitel 1.1.2).

5.4.1 Risikoprofil des Patientenkollektivs und Faktoren für eine erhöhte Mortalität in dieser Studie

Vergleicht man das Risikoprofil der Patienten dieser Studie mit anderen Studien aus dem Universitätsklinikum Halle (Saale) sowie mit nationalen und internationalen Studien, so zeigt sich bezüglich der Risikofaktoren folgendes Bild:

Wie oben beschrieben weisen Patienten mit einer negativen Adhärenz zur lipidmodulierenden Therapie zwar keine signifikant höhere Mortalitätsrate als das jeweilige Vergleichskollektiv ohne Event auf, jedoch nimmt der prozentuale Anteil an Patienten die ein Statin- /Ezetimibpräparat einnehmen im Studienverlauf stetig ab.

Wie anhand der Regressionsanalyse berechnet, ist zwar der klassische Risikofaktor Diabetes mellitus der einflussreichste Faktor auf das Überleben des Patienten, jedoch übt die negative Adhärenz keinen Einfluss auf die Sterblichkeit aus (Tabelle 13).

5.4.1.1 Nikotinkonsum

Regelmäßiger Nikotinkonsum tötet jährlich über 650000 Menschen in der Europäischen Union. [73] Rauchen als einer der Hauptrisikofaktoren für eine KHK führt zu einem fast doppelt so hohen Risiko für diese Erkrankung. [74] In Sachsen-Anhalt liegt die Prävalenz für das Rauchen bei über 30 Prozent der Gesamtbevölkerung und damit auf Platz zwei im bundesdeutschen Vergleich. [4] Vergleicht man den Anteil der Raucher in Sachsen-Anhalt mit dem Kollektiv dieser Studie (Tabelle 4), so zeigt sich eine fast identische Prävalenz

dieses Risikofaktors (31,4 vs. 30,1 Prozent). In der deutschen Gesamtbevölkerung hingegen liegt der Anteil der Raucher bei 26,5 Prozent. [1]

In der „INTERHEART-Studie“ konnte gezeigt werden, dass das Risiko für einen Myokardinfarkt bei Personen welche das Rauchen aufgeben um bis zu 65 Prozent reduziert wird. [75]

Weiterhin konnte in der „FRAMINGHAM-Studie“ belegt werden, dass Raucher einen signifikant höheren Fibrinogenspiegel aufwiesen als Nichtraucher, und dieser mit der Menge der gerauchten Zigaretten korreliert. [76]

In der hier vorgestellten Studie wird in der Regressionsanalyse für den Risikofaktor Rauchen eine Hazard Ratio von 1,386 dokumentiert (95%CI 0,706 – 2,719, $p=0,343$; Tabelle 13). Dies bedeutet, dass Raucher in dieser Studie eine zirka 39 Prozent höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des kombinierten Endpunktes haben.

In einer 2014 veröffentlichten Studie (Finnish Public Sector Study) zur Non-Adhärenz bei Statinen zeigte sich ein Quotenverhältnis von 1,08 bei Rauchern (OR 1,08, 95%CI 0,86-1,35). Auch hier zeigte sich eine moderate Risikoerhöhung durch den Faktor Rauchen. [77]

Eine 2012 veröffentlichte Studie von Vogt et al. vergleicht die Effektivität von Drug-eluting Stents und Bare-metal Stents und stellt die gleichen Hauptrisikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose heraus. Bei Vogt et al. lag der durchschnittliche Nikotinkonsum allerdings unter dem des hier untersuchten Kollektivs (Nikotinkonsum: 22,8 Prozent vs. 30,4 Prozent).

5.4.1.2 Diabetes mellitus

Für die Entstehung und Progression der Atherosklerose bei Patienten mit KHK ist Diabetes mellitus seit langem als Risikofaktor bekannt. An erster Stelle der Todesursachen bei Patienten mit Diabetes mellitus stehen kardiovaskuläre Erkrankungen. Das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Diabetes mellitus ist dabei vergleichbar mit denen, die bereits einen Herzinfarkt erlitten haben. [78] Weiterhin ist epidemiologisch von Bedeutung, dass Sachsen-Anhalt bezüglich der Prävalenz des metabolischen Syndroms im bundesweiten Vergleich auf Platz eins liegt, wodurch zusätzlich der Progress der Atherosklerose gefördert wird. Weiterhin weist Halle (Saale) im Städtevergleich die höchste Prävalenz von Diabetes mellitus im Alter von 45-74 Jahren auf. [4]

Besonders die Kombination aus beiden Erkrankungen, also KHK mit Diabetes mellitus, geht mit einem zusätzlich erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher. Diese Patientengruppe profitiert insbesondere von einer leitliniengerechten Therapie und guter Medikamentenadhärenz. Allein die Gabe eines in der Leitlinie empfohlenen Medikamentes senkt das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis im Vergleich zum Kollektiv ohne Medikation deutlich (Sterblichkeit 7,9 Prozent gegenüber 11,5 Prozent, $p=0,03$). [51]

In dieser Studie zeigte sich die deutlichste Risikoerhöhung durch den zusätzlichen Faktor Diabetes mellitus (HR=2,792; 95%CI 1,441 – 5,407; p=0,002, Tabelle 13).

In Hinblick auf Diabetes mellitus (Tabelle 4) waren in der vorliegenden Promotionsarbeit Unterschiede im Vergleich der Risikofaktoren zu anderen Studien aus Halle (Saale) feststellbar (34,9 Prozent vs. 39,5 Prozent). [52]

In europäischen Vergleichsstudien aus England zeigte sich ein geringerer Anteil an Patienten mit einem Diabetes mellitus (25 Prozent). [45]

5.4.1.3 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist ein weiterer Hauptrisikofaktor für eine KHK und der wichtigste isolierte Risikofaktor für einen Stroke. Bereits 1959 erkannten Kagan et al., dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck und der Entstehung einer KHK besteht. [79]

Die Bevölkerung von Halle (Saale), der größten Stadt in Sachsen-Anhalt, zeigt deutschlandweit die höchste altersstandardisierte Hypertonieprävalenz, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, im Alter von 45-83 Jahre. [4] Im Hinblick auf die Gesamtbevölkerung befindet sich Sachsen-Anhalt mit einer Hypertonieprävalenz von 31,9 Prozent auf Rangplatz zwei im Bundeslandvergleich. Der Anteil der Patienten mit arterieller Hypertonie im Bundesdurchschnitt liegt bei 25,6 Prozent. [1] [4]

Ähnlich wie die Statintherapie zur Sekundärprävention, ist auch die Effektivität der Behandlung bei Patienten mit Hypertonie abhängig von der Adhärenz der medikamentösen Therapie. [80]

Im hier angewandten Regressionsmodell (Tabelle 13) zeigte sich jedoch eine Hazard Ratio für die arterielle Hypertonie von 1,901 (95%CI 0,573 – 6,301; p=0,294). Somit war das Vorliegen des Risikofaktors arterielle Hypertonie für den kombinierten Endpunkt mit einem, wenn auch nicht signifikanten Überlebensnachteil, assoziiert.

Eine arterielle Hypertonie war in der hier vorliegenden Studie deutlich häufiger zu dokumentieren (87,1 Prozent vs. 72,6 Prozent) als in der vorliegenden Vergleichsstudie. (Tabelle 4) Im Gegensatz zu einem Gesamtkollektiv einer schwedischen Studie (47,5 Prozent) war der Anteil in dieser Studie bedeutend höher. [81] Ferner zeigte sich in einem Kollektiv aus China ein geringerer prozentualer Anteil an Patienten mit einem Hypertonus (63,1 Prozent). [45]

5.4.1.4 Alter und Geschlecht

Vergleichend mit anderen Studien aus Deutschland zeigt sich für die hier vorliegenden Daten bezüglich des Alters ein Unterschied, da hier die Patienten mit im Mittel $69,2 \pm 11,8$ Jahre

älter waren (Tabelle 4), in einer vergleichbaren Studie aus dem Großraum der Stadt Köln lag das Alter hingegen im Mittel bei 62 Jahren. [82] In der hier vorliegenden Vergleichsstudie lag das Alter des Gesamtkollektivs bei $66,2 \pm 11,3$ Jahren. Diese Diskrepanz könnte damit erklärt werden, dass in die Vergleichsstudie von Vogt et al. nur Patienten eingeschlossen werden konnten, bei denen eine Stentimplantation (BMS oder DES) möglich war. Sehr alte und damit häufig multimorbide Patienten, bei denen häufig Zurückhaltung bezüglich einer Stentimplantation bestand, wurden nicht eingeschlossen.

Im Hinblick auf das Geschlecht sind die Ergebnisse dieser Studie mit anderen Studien vergleichbar. So waren hier 68,8 Prozent männlich, in einer Registerstudie aus Nordrhein-Westfalen lag dieser Anteil bei 73 Prozent. [82] In dem Patientenkollektiv mit Event waren 76,9 Prozent männlich, im Kollektiv ohne Event 67,9 Prozent.

Vergleichend hierzu war in der Studie aus dem Universitätsklinikum Halle (Saale) ein Anteil männlicher Patienten von 69,4 Prozent zu dokumentieren. Männer haben ein höheres Risiko für eine koronare Herzkrankheit. Frauen sind zunächst durch die weiblichen Geschlechtshormone (vor allem Östrogen vor der Menopause) besser geschützt. [83] Allerdings zeigt sich auch, dass die Mortalität nach Myokardinfarkt bei Frauen und hier insbesondere bei jüngeren Frauen (<60. Lebensjahr) höher ist, als bei gleichaltrigen Männern. [84]

Im vorliegenden Regressionsmodell (Tabelle 13) war das Merkmal männliches Geschlecht mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert (HR 0,354, 95%CI 0,146 – 0,858, $p=0,021$). In vergleichbaren Arbeiten aus Halle (Saale) zeigte sich hingegen kein Unterschied bezüglich des Einflusses des Geschlechts auf den primären Endpunkt. [52]

5.4.1.5 Adipositas

Fettleibigkeit steht bekanntermaßen in Verbindung mit Entwicklung bzw. Progress der Atherosklerose und damit unter anderem der Entstehung der KHK. [85]

In der vorliegenden Studie lag der BMI im Durchschnitt bei $28,7 \text{ kg/m}^2$. Im Patientenkollektiv ohne Event war Fettleibigkeit etwas stärker ausgeprägt als im Patientenkollektiv mit Event ($28,8 \text{ kg/m}^2$ vs. $27,6 \text{ kg/m}^2$). In vergleichbaren Studien aus Halle (Saale) lag der BMI bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit bei $28,2 \text{ kg/m}^2$. [52]

Im Regressionsmodell dieser Studie (Tabelle 13) war für das Merkmal Adipositas (BMI ≥ 30) ein HR von 0,923 (95%CI 0,854 – 0,997, $p=0,042$) zu dokumentieren. Durch Vorliegen des Risikofaktors Adipositas ergab sich folglich in dieser Arbeit kein Überlebensnachteil.

5.4.2 Lipidmodulierende Therapie zu Studienbeginn und Adhärenz im Follow-up

Voraussetzung für eine wirksame medikamentöse Therapie ist, dass bei Aufnahme bzw. Entlassung aus der stationären Behandlung eine leitliniengerechte Therapie eingeleitet wird. In einer Studie aus dem Universitätsklinikum Halle (Saale), die auch die KHK als Einschlusskriterium definierte, zeigte sich eine Statinmedikation bei Aufnahme von 34,1 Prozent. In der hier vorliegenden Arbeit lag diese bei 72,1 Prozent. [52] Bei Entlassung nahmen 88,4 Prozent der hier in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten ein Statin ein. Parallel dazu lag der Anteil der entlassenen Patienten, mit Statin-Verordnung in einer Studie aus dem Jahr 2011 aus Halle (Saale) bei 78,6 Prozent. [52]

Im europäischen Vergleich zeigte eine holländische Studie aus dem Jahr 2015 einen Anteil der Patienten, die ein Statin einnahmen, von 83,8 bis 98,9 Prozent bei Entlassung. [86]

Ezetimib erhielten bei Krankenhausaufnahme 9,2 Prozent in der vorliegenden Analyse, bei Entlassung lag der Anteil bei 11,1 Prozent. In einer vergleichbaren Arbeit aus Slowenien lag die Rate der Patienten mit einer Ezetimibmedikation bei Studienaufnahme bei 6,4 Prozent. [87]

Betrachtet man nun Studien mit kurzen Follow-ups von sechs Monaten, so lässt sich eine Non-Adhärenz für die Statinmedikation von 13 Prozent dokumentieren. [88] Im neunmonatigen Follow-up lag in einer Studie von Griffiths et al. die Non-Adhärenz bei 10,1 Prozent. [89]

Richtet man die Perspektive auf Studien mit einer Follow-up-Dauer von mindestens einem Jahr, so konnte in einer Kohortenstudie von Lemstra und Blackburn aus dem Jahr 2012 eine Statin-Non-Adhärenz von 16,3 Prozent bei 1.141 Patienten mit KHK innerhalb eines Jahres dokumentiert werden. [90]

Vergleicht man die Adhärenz der Statinmedikation in noch längeren Follow-ups, so zeigt eine Studie aus den USA, dass die Non-Adhärenz für Statine bei 26 Prozent nach vier Jahren lag. [50]

Langzeitstudien weisen folglich auf eine weitere Abnahme der Adhärenz hin. Eine Analyse der Duke Databank for Cardiovascular Disease (DDCD) zeigte eine Adhärenz von 43 Prozent nach sieben Jahren für eine lipidsenkende Therapie. Die optimale medikamentöse Therapie, bestehend aus Beta-Rezeptorenblocker, ASS und Lipidsenkern erhielten nach dieser Zeit nur noch 21 Prozent. [49]

Wie Stang et al. (2014) ausführten, ist die Mortalität des Herzinfarktes sowie der ischämischen Herzkrankheit in Sachsen-Anhalt am höchsten. [4] Ein Erklärungsansatz ist, dass die Prävalenzen der Risikofaktoren für die KHK hier besonders hoch sind.

Epidemiologisch von besonderem Interesse ist folglich, dass Patientenkollektive mit einer erhöhten Anzahl an Risikofaktoren eine niedrigere Statinadhärenz als Patientenkollektive mit

weniger Risikofaktoren zeigen. Insbesondere starker Alkoholkonsum (OR 1,55, 95%CI 1,12-2,15) und eine Kombination von mindestens drei bis vier Risikofaktoren (OR 1,61, 95%CI 1,15-2,27) führen zu einem erhöhten Risiko für eine mangelnde Adhärenz. [77]

In der hier vorliegenden Studie zeigte sich bei der Statinmedikation eine Non-Adhärenz von 9,1 Prozent nach zwölf Monaten. Eine vergleichbare Rate an Non-Adhärenz konnte in einer Studie aus dem Jahr 2014 aus Italien belegt werden. Hier nahmen nach sechs Monaten noch 67,2 Prozent ein Statin (bei Entlassung 80,7 Prozent). [91]

Dieser Effekt war auch bei der Ezetimibmedikation zu dokumentieren. Hier nahmen bei Entlassung aus den Universitätsklinikum Halle (Saale) 11,1 Prozent der Patienten eine Ezetimib, nach Abschluss des zwölf-Monats-Follow-up waren es noch 8,1 Prozent. Im Patientenkollektiv mit Event war die Non-Adhärenz noch ausgeprägter. Bei Entlassung wurde 16,1 Prozent ein Ezetimib verordnet, nach zwölf Monaten nahmen nur noch 5,4 Prozent der Patienten die im Entlassungsbrief verordnete Ezetimibmedikation ein (Abbildung 14). In einer vergleichbaren Studie aus den USA zeigte sich, dass nach zirka einem Jahr nur noch 46,9 Prozent ein Ezetimib einnahmen. [92]

Somit zeigen die Zahlen der vorliegenden Analyse im internationalen Kontext eine noch ausgeprägtere Reduktion der Ezetimibadhärenz. Nach zwölf Monaten nahmen nur noch 33,5 Prozent der Patienten mit Event die zuvor im Entlassungsbrief verordnete Ezetimibmedikation ein (Abbildung 14).

Im Hinblick auf die Gründe mangelnder Adhärenz im Follow-up spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Als häufigsten Grund geben betroffene Patienten in einer Studie aus 2013 Vergesslichkeit an (23,2 Prozent). Des Weiteren spielen der soziale Status, die Anzahl der Komorbiditäten, Menge der unterschiedlichen verschriebenen Medikamente, die Art des akuten Koronarsyndroms und das Alter eine wichtige Rolle für die Statinadhärenz. [93]

Auch Veränderungen in der individuellen Statin- und Ezetimibtherapie beeinflussen die Adhärenz. In einer Studie von Pittman et al. zeigte sich, dass Patienten, welche im Verlauf der Therapie eine Dosissteigerung eines Statins erfuhren, eine niedrigere Adhärenz aufwiesen, als Patienten im Vergleichskollektiv, deren Statinmedikation gleichgeblieben war (44 Prozent vs. 37 Prozent Non-Adhärenz; $p < 0,001$). [94]

Demgegenüber ist in aktuellen Studien (2015) aus Dänemark zu beobachten, dass zirka 80 Prozent der Patienten innerhalb von 15 Monaten das Statinpräparat nicht wechselten und von dieser Subgruppe lediglich 18 Prozent eine Änderung der Dosis erfuhren. [95]

Nicht nur die Veränderung der individuellen Therapie hat folglich Auswirkungen auf die Medikamentenadhärenz, sondern auch die Stärke des jeweiligen Präparates. Patienten die ein stärker wirksames Statinpräparat einnahmen, zeigten eine signifikant geringere Adhärenz, als Patienten die ein schwächer wirksames Präparat einnahmen (77 ± 21 Prozent

vs. 69±21 Prozent; p=0,018). [96] Gleichzeitig konnte in einer 2015 veröffentlichten Studie gezeigt werden, dass eine Steigerung der Adhärenz um zehn Prozent den LDL-C Spiegel, je nach vorheriger Therapieintensität, im Mittel um drei bis sieben mg/dl senkt. [96]

5.4.3 Auswirkungen mangelnder Adhärenz zur lipidmodulierenden Therapie

Klinische Studien haben die Effektivität von ASS, Beta-Rezeptorenblockern, ACE-Hemmern und Statinen zur Tertiärprävention der KHK demonstriert. [50] Kardiovaskuläre Ereignisse werden durch diese Medikamente reduziert, jedoch besteht nach wie vor eine Diskrepanz zwischen klinischen Studien und dem klinischen Alltag. [97] Diese Diskrepanz lässt sich unter anderem durch die mangelnde Adhärenz für diese Medikamente erklären. In einer 2008 veröffentlichten retrospektiven Kohortenstudie zur medikamentösen Behandlung der KHK konnte im Verlauf eine Statin-Non-Adhärenz von 26 Prozent dokumentiert werden (mediane Follow-up Dauer 4,1 Jahre). Es zeigte sich in diesem Kollektiv ein um 85 Prozent erhöhtes Risiko zu versterben (HR 1,85, 95%CI 1,63-2,09). [50]

Auch bei Patienten nach Myokardinfarkt wurde im Jahr 2014 festgestellt, dass das Absetzen der Statintherapie mit einer Hazard Ratio von 3,45 für die Mortalität assoziiert war (95%CI 2,81-4,24, p<0,001). Für das Ereignis kardiovaskulärer Tod war das Risiko bei Absetzen der Statintherapie sogar noch höher (HR 4,65, 95%CI 3,14-6,87, p<0,001; Beobachtungszeitraum vier Jahre nach Myokardinfarkt). [98]

Besonders Patienten mit KHK und Diabetes mellitus sind hochgradig gefährdet für kardiovaskuläre Ereignisse. Diese Patientengruppe profitiert folglich stark von der leitliniengerechten Therapie (siehe Kapitel 1.2). Es zeigte sich, dass selbst Patienten, die nur ein einzelnes beliebiges Medikament aus den Empfehlungen der Leitlinie einnahmen, ein deutlich reduziertes Risiko für einen kardiovaskulären Tod gegenüber dem Kollektiv mit kompletter Non-Adhärenz aufweisen (HR 0,67, 95%CI 0,46 – 0,97, Einschlusszeit 15 Monate). [51]

Vergleicht man abschließend ein Patientenkollektiv dessen Statinmedikation abgesetzt wurde mit Patienten, die keine Therapie erhielt, so konnte 2006 gezeigt werden, dass es zwischen diesen Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Überlebens gab (OR 1,01, 95%CI 0,64-1,61). [51]

Folglich ist eine positive Statinadhärenz mit einer Senkung der kardiovaskulären Ereignisse, einer Reduktion der Kosten für das Gesundheitssystem und einer Verminderung der Rehospitalisierung assoziiert. [72]

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass im Studienverlauf sowohl die Statin-, als auch die Ezetimibadhärenz rückläufig war. Eine positive Adhärenz zur lipidmodulierenden Medikation

geht jedoch nicht mit einem signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten mit KHK einher. (Abbildung 13 und 14)

Besonders negativ wirkte sich in dieser Studie die fehlende individuelle Steigerung der lipidmodulierenden Medikation aus. Auffällig war, dass in der Gruppe mit Event eine Dosissteigerung der im Entlassungsbrief verordneten Statinmedikation im Vergleich zum zwölfmonatigen Follow-up nur bei 4,9 Prozent erfolgte, wohingegen dies in der Gruppe ohne Event bei 12,4 Prozent zu beobachten war. Auch bei der Ezetimibmedikation zeigte sich in der Gruppe mit Event eine Abnahme der Adhärenz von 16,1 Prozent auf 5,4 Prozent. In dem Kollektiv ohne Event hingegen sank der Anteil der Patienten die ein Ezetimib einnahmen von 10,5 Prozent bei Entlassung auf 8,2 Prozent nach zwölf Monaten. (Abbildung 14)

In der Kaplan-Meier-Analyse (Abbildung 22) zeigt sich durch Absetzen der lipidmodulierenden Medikation ein tendenzieller Nachteil auf das kumulative Überleben, jedoch ist dieser nicht signifikant ($p=769$).

Folglich ist ein Erklärungsansatz für die erhöhte Sterblichkeit in Sachsen-Anhalt zum einen das besondere Risikoprofil in der Allgemeinbevölkerung, zum anderen die hohe Zahl an Patienten mit bereits manifester KHK, deren Medikation reduziert oder ganz abgesetzt wurde.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass bei dem Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Halle (Saale) mit 542 Patienten im Zeitraum von Oktober 2011 bis Dezember 2013 eine positive Adhärenz zur lipidmodulierenden Therapie einen tendenziellen, jedoch nicht signifikanten Vorteil gegenüber einer negativen Adhärenz bezüglich der primären Endpunkte kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und Stroke hat. Dieses Ergebnis konnte sowohl durch die univariaten, als auch die multivariaten Modelle bestätigt werden, dieses war jedoch nicht signifikant in Bezug auf die Überlebensfunktionen.

5.5 Einschränkungen

Die vorliegende Studie weist keine signifikanten Überlebensvorteile der Patienten mit KHK bei leitliniengerechter Adhärenz zur lipidmodulierenden Medikation nach, folglich bleiben einige Fragen unbeantwortet. Ein großer Anteil der Patienten mit Event zeigte zwar eine Veränderung der im Entlassungsbrief verordneten Medikation, doch bleiben die Gründe für diese Veränderung unklar. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass der weiter-betreuende Hausarzt aus ökonomischen Gründen (Budgetierung) eine Änderung der Medikation vornimmt, zum anderen können Unverträglichkeiten oder eigenmächtiges Absetzen zu Veränderungen bei der lipidmodulierenden Medikation führen.

Des Weiteren wurde in der Entlassungsmedikation bei 88,4 Prozent der Patienten ein Statin dokumentiert, aber ein recht großer Anteil der Patienten erhielt nach den Maßstäben der Leitlinie eine zu geringe Dosis. Dieses Phänomen zeigt sich fortlaufend auch im drei- und zwölf-Monats-Follow-up. Somit bleibt ungeklärt, ob und inwieweit die mangelnde Dosierung zu gehäuftem Auftreten von Rehospitalisierung und kardiovaskulären Ereignissen führt, was in zukünftigen Studien untersucht werden sollte.

Auch bezüglich einer Ezetimibtherapie zeigt die vorliegende Arbeit, dass bei Aufnahme 9,2 Prozent der Patienten ein Ezetimibmonotherapie einnahmen, bei Entlassung aber 11,1 Prozent (Tabellen 7 und 8). Es bleibt unklar, warum ein derart hoher Anteil an Patienten mit einer Ezetimibmonotherapie entlassen wurden, da beispielsweise in der „ENHANCE-Studie“ der Anteil der Patienten mit einer Ezetimibmonotherapie bei Entlassung bei nur 1,4 Prozent lag (Aufnahme 11,7 Prozent; Differenz 10,3 Prozent). [99]

Wie oben beschrieben (Kapitel 1.2.2.3 und Kapitel 5.6.1) weisen neuere Studien darauf hin, dass Kombinationspräparate (Ezetimib plus Simvastatin) gegenüber Statinmonopräparaten vorteilhaft sind. Die Kombinationstherapie senkt das Auftreten des primären Endpunktes (Schlaganfall, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod) nachweislich um zwei Prozent im Vergleich zu einer Statinmonotherapie ($p=0,016$). [44] Unklar bleibt, ob sich dieser Vorteil auch bei dem Patientenkollektiv der Universitätsklinik Halle (Saale) widerspiegelt.

5.6 Neue Therapieansätze im Krankheitsbild der KHK

5.6.1 Aktuelle Datenlage zur Therapie der KHK mit den Fettstoffwechsel beeinflussenden Medikamenten

Wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben, sind die Ziele der medikamentösen Therapie zum einen eine Verbesserung der Lebensqualität und zum anderen eine Progression der Atherosklerose zu verhindern. Zur Prognoseverbesserung wird zurzeit für ASS, Betarezeptorenblocker (bei Patienten mit zusätzlicher Hypertonie oder Herzinsuffizienz auch ACE-Hemmer) sowie für Statine eine Klasse I-Empfehlung ausgesprochen. [19] Neuere Studien der letzten Jahren weisen besonders im Hinblick auf die fettstoffwechselbeeinflussende Behandlung auf weitere Therapieansätze wie unter anderem die monoklonalen Antikörper hin.

In der HPS2-THRIVE Studie aus dem Jahr 2013 wurde Auswirkungen beziehungsweise Nutzen einer additiven Niacin-/Laropipranttherapie (Tredaptive®) untersucht (randomisiert wurden zwei Gruppen untersucht: Eine Gruppe erhielt 40mg Simvastatin plus 10mg Ezetimib plus 2g Niacin in Kombination mit 40mg Laropiprant, die andere Gruppe 40mg Simvastatin

plus 10mg Ezetimib plus Placebo). Nach Ende des Beobachtungszeitraumes (vier Wochen) brachen 25 Prozent der Patienten unter Niacin- /Laropipranttherapie auf Grund von unerwünschten Wirkungen die Therapie ab (Placebogruppe 17 Prozent). Vor allem die Myopathie zeigte ein signifikant gehäuftes Auftreten (RR 4,4, 95%CI 2,6-7,5; $p < 0,001$). [45] Auf Grund dieser Studie wurde Tredaptive® 2013 vom Markt genommen. [44]

Zu den neuen Ansätzen der lipidsenkenden Therapie gehören die PCSK9-Inhibitoren. Das Enzym PCSK9 ist an der Regulierung des Cholesterinstoffwechsels beteiligt und führt zu Reduzierung der LDL-C-Rezeptoren an der Zelloberfläche. PCSK9 fördert den Abbau von LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten und erhöht so den LDL-C-Spiegel. Durch Hemmung dieses PCSK9-Proteins wird der LDL-C-Spiegel gesenkt. Dieser Therapieansatz zielt vor allem auf Patienten mit einer Unverträglichkeit für Statine sowie auf Patienten, bei denen der angestrebte LDL-C-Wert nicht erreicht werden kann. [100]

In der ODYSSEY ALTERNATIVE Studie aus dem Jahr 2014 wurde die Wirksamkeit des PCSK9-Inhibitors Alirocumab bei Patienten mit Statintoleranz überprüft. In dieser Phase-III-Studie wurde über 24 Wochen die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil von 75mg Alirocumab (im Verlauf Steigerung auf 150mg) im Vergleich mit 10mg Ezetimib getestet. Es zeigte sich im Patientenkollektiv unter Alirocumabtherapie eine LDL-C-Senkung um 45 Prozent (Kollektiv unter Ezetimibtherapie 14,6 Prozent). [101]

5.7 Fazit

Aus der vorliegenden Untersuchung, einer prospektiven klinischen Studie, ergibt sich, dass eine positive Adhärenz zur lipidmodulierenden Medikation (also Beibehalten oder Dosissteigerung dieser im Entlassungsbrief verordneten Medikamente) für Patienten mit einer niedrigeren Inzidenz für den primären Endpunkt Stroke, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod einhergeht. Dieser Effekt war jedoch nicht signifikant. Vor allem eine individuelle Steigerung der verschriebenen Statinmedikation war im Patientenkollektiv mit Event seltener zu dokumentieren, als im Kollektiv ohne Event. Auch bezüglich der Ezetimibmedikation zeigte sich, dass die Gruppe mit Event deutlich häufiger von einem Absetzen der Ezetimibmedikation betroffen war, als Patienten des Kollektivs ohne Event. Zudem führt das Absetzen zu einem häufigeren Auftreten des primären Endpunktes.

Betrachtet man jeden Endpunkt einzeln, zeigt sich auch hier, dass eine positive Adhärenz zur lipidmodulierenden Therapie einen Überlebensvorteil nach sich zieht.

Sowohl im drei-Monats-Follow-up, als auch im zwölf-Monats-Follow-up, war diese Entwicklung belegbar.

Die Auswirkungen der mangelnden Adhärenz in den angesprochenen Studien konnten für das epidemiologisch exponierte Patientenkollektiv des Universitätsklinikums Halle (Saale) bestätigt werden. Vor allem die hohe Anzahl von Patienten mit Event, deren lipidmodulierende Medikation nach Entlassung abgesetzt worden ist, wirft weitere Fragen auf. Welche Einflüsse führten zum Absetzen der Statintherapie? War dies eine haus- oder fachärztliche Maßnahme oder die Eigeninitiative des Patienten?

Von neuen cholesterinsenkenden Wirkstoffen (PCSK-9 Inhibitoren) sind zwar pharmakologische Verbesserungen zu erwarten. Diese werden aber durch das hier belegte Problem der mangelnden Adhärenz relativiert.

6. Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen in den Industrienationen zu den häufigsten Todesursachen. [1] Neben den „klassischen“ Risikofaktoren wie Rauchen, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus nimmt die Dyslipoproteinämie einen wichtigen Rang ein, sodass fettstoffwechsel-beeinflussende Therapien von herausragender Bedeutung sind. Durch die Entdeckung der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer und damit der Statine ist eine effektive Behandlung des kardiovaskulären Risikofaktors Dyslipoproteinämie möglich. Die pharmakologischen Verbesserungen dieser Substanzen sind klinisch relevant und der Nutzen einer cholesterinsenkenden Therapie konnte in zahlreichen Studien belegt werden. Aufgrund der Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität durch die Statine hat diese Therapie Eingang in internationale Leitlinien gefunden.

Ziel dieser Arbeit war es das Ausmaß und die Folgen einer mangelnden Adhärenz zur lipidmodulierenden Therapie zu untersuchen. Besonders die exponierte Stellung des Bundeslandes Sachsen-Anhalt und der Stadt Halle (Saale), welche eine Spitzenposition in der Mortalitätsstatistik der ischämischen Herzkrankheit in Deutschland einnehmen, war maßgebend für die Intention zu dieser Studie.

Die Ergebnisse dieser prospektiven klinischen Studie mit Follow-up nach drei und zwölf Monaten zeigen eine Abnahme der Adhärenz der lipidmodulierenden Therapie (Statine und Ezetimib) im Studienverlauf. Vor allem im Patientenkollektiv mit Event (Stroke, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod) findet sich ein deutlich geringerer Anteil an Patienten mit einer individuellen Dosissteigerung der im Entlassungsbrief verschriebenen lipidmodulierenden Medikation. Jedoch zeigen die Endpunktanalysen, dass die mangelnde Adhärenz im Gegensatz zu den Risikofaktoren Geschlecht, Diabetes mellitus und Übergewicht nicht mit den vordefinierten Endpunkten assoziiert war.

Die vorliegenden Analysen unterstreichen die Bedeutung einer leitliniengerechten Therapie bei Patienten mit KHK. Daraus resultierend ist eine Verbesserung der Adhärenz zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und damit zur Senkung von Mortalität, Morbidität und Kosten bei Patienten mit KHK zu fordern.

Weiter zu untersuchen sind die Ursachen der mangelnden Adhärenz. Zum einen könnte eine ungenügende Adhärenz mit einem durch Haus- oder Facharzt bedingten Absetzen der lipidmodulierenden Therapie verknüpft sein, zum anderen können die Gründe des Absetzens wohl auch beim Patienten selbst liegen. Dies herauszufinden wird entscheidend sein, um die Adhärenz zur lipidmodulierenden Therapie zu verbessern.

Neuere Substanzen und Wirkstoffkombinationen versprechen zwar modifizierte Therapieansätze, jedoch bleibt das Problem mangelnder Adhärenz auch hier bestehen.

Neben der pharmakologischen Forschung sollte daher der Blick vermehrt auf die Verbesserung der Adhärenz gelenkt werden.

7. Literatur

- 1 *Statistisches Bundesamt: 2*
- 2 *Sigmund Silber, Chairperson* (Germany): Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions: The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2005; 26: 804 – 847*
- 3 *Catapano AL, Reiner Ž, Backer G de, Graham I, Taskinen M, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias*
- 4 *Stang A, Stang M: An inter-state comparison of cardiovascular risk in Germany - towards an explanation of high ischemic heart disease mortality in Saxony - Anhalt. Dtsch Arztebl Int, 2014; 530 – 536*
- 5 *Funk SD, Yurdagul A, Orr AW: Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes. International journal of vascular medicine 2012;*
- 6 *Ross R: Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. N Engl J Med., 1999; 340: 115-126*
- 7 *Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al.: ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. European Heart Journal, 2013; 34: 2949 – 3003*
- 8 *Herold G: Innere Medizin. Aufl. Köln: Herold; 2015*
- 9 *Netter FH: Netters Allgemeinmedizin. Stuttgart; Thieme; 2006*
- 10 *Stock J: News from the literature: Focus on joint ESC/EAS dyslipidemia guidelines.*
- 11 *Lim J, Lee D, Park J et al.: Reliability of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B measurement. Journal of clinical lipidology, 2011; 53: 264 – 272*
- 12 *Schlitt A: Bedeutung des Phospholipid-Transferproteins (PLTP) im Krankheitsbild der Atherosklerose; 2007*
- 13 *Ashen D, Blumenthal R: Low HDL Cholesterol Levels. N Eng J Med 2005: 1252 – 1260*
- 14 *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 2001; 2486 – 2497*
- 15 *Fox K, Garcia, Maria Angeles Alonso, Ardissino D et al: Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of*

- Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 2006; 27: 1341 – 1381
- 16 *Lüderitz B*: Die stumme Myokardischämie. *Eur J Clin Pharmacol*, 1991; 40: S169
 - 17 *Hamm C*: Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Evaluation, *Eur Heart J* 2011; 32:2999-3054
 - 18 Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology
 - 19 *Kim Fox (Chairperson)(UK), Maria Angeles Alonso Garcia (Spain), Diego Ardissino (Italy), Pawel Buszman (Poland), Paolo G. Camici (UK), Filippo Crea (Italy), Caroline Daly (UK), Guy De Backer*: ESC - European Society of Cardiology - Task Force Members - (Bel. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 2006; 27: 1341 – 1381
 - 20 *Athanasiadis A, Sechtem U*: Diagnostik und Therapie der chronisch stabilen koronaren Herzkrankheit. *Herz* 2014; 39: 902 – 912
 - 21 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *The Lancet*, 1999; 354: 447 – 455
 - 22 *Doll R, Peto R, Hall E et al*: Alcohol and coronary heart disease reduction among British doctors: Confounding or causality? *European Heart Journal*, 1997; 23 – 25
 - 23 *Karow T, Lang-Roth R*: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 21. Aufl. Köln: Karow; 2012
 - 24 *Nawarskas JJ, Snowden SS*: Critical appraisal of ticagrelor in the management of acute coronary syndrome. *Therapeutics and clinical risk management*, 2011; 7: 473 – 488
 - 25 *Fachinformation ACE-Hemmer ratiopharm (R) Stand: Februar 2008*
 - 26 The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions. *NEng J Med*, 1991; 293 – 302
 - 27 *Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al.*: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, 2005; 366: 895 – 906
 - 28 *Christians U, Jacobsen W, Floren LC*: Metabolism and Drug Interactions of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors in Transplant Patients. *Pharmacology & Therapeutics*, 1998; 80: 1 – 34

- 29 *Tobert JA*: Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nature reviews. Drug discovery*, 2003; 2: 517 – 526
- 30 *Keys A, Menotti A, Aravanis C et al.*: The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Preventive Medicine* 1984; 13: 141 – 154
- 31 *Endo A, Kuroda M, Tsujita Y*: ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J. Antibiot.*, 1976; 29: 1346 – 1348
- 32 *Alberts A, Chen J*: Mevinolin: A highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and cholesterol lowering agent. *Biochemistry*, 1980: 3957 – 3961
- 33 *Tobert JA, Hitzenberger G, Kukovetz WR et al.* Rapid and substantial lowering of human serum cholesterol by mevinolin (MK-803), an inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase. *Atherosclerosis* 1982; 41: 61 – 65
- 34 *Tang JL, Armitage JM, Lancaster T et al.*: Systematic review of dietary intervention trials to lower blood total cholesterol in free-living subjects Commentary: Dietary change, cholesterol reduction, and the public health---what does meta-analysis add? *BMJ*, 1998; 316: 1213 – 1220
- 35 *Mills EJ, Rachlis B, Wu P et al.* Primary Prevention of Cardiovascular Mortality and Events With Statin Treatments. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008; 52: 1769 – 1781
- 36 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010: 1670 – 1681
- 37 *Taylor F, Ward K, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S*. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease
- 38 *Catapano AL*: Perspectives on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin*, 2009; 25: 431 – 447
- 39 *Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al.*: Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *The American Journal of Cardiology*, 2003; 92: 152 – 160
- 40 *Teramoto T, Watkins C*: Review of efficacy of rosuvastatin 5 mg. *International journal of clinical practice*, 2005; 59: 92 – 101
- 41 *Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al.*: Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *The American Journal of Cardiology*, 2003; 92: 152 – 160
- 42 *Tolman KG*. The liver and lovastatin. *The American Journal of Cardiology*, 2002; 89: 1374 – 1380

- 43 *Kohno T*: Report of the American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2014, Chicago. *Circ J*, 2014; 79: 34 – 40
- 44 *Spinar J, Spinarova L, Vitovec J*: IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (studie IMPROVE-IT). *Vnitr Lek* 2014; 60: 1095 – 1101
- 45 HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *European Heart Journal*, 2013; 34: 1279 – 1291
- 46 *Boden W, O'Rourke R, Teo L*: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Eng J Med*, 2007; 1503 – 1516
- 47 *Mangiapane S, Busse R*: Prescription prevalence and continuing medication use for secondary prevention after myocardial infarction: the reality of care revealed by claims data analysis. *Dtsch Arztebl Int* 2011 2011: 856 – 862
- 48 *Kircher T*: Hrsg. Medikamentenadhärenz. Kompendium der Psychotherapie. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 2012
- 49 *Newby LK*: Long-Term Adherence to Evidence-Based Secondary Prevention Therapies in Coronary Artery Disease. *Circulation*, 2006; 113: 203 – 212
- 50 *Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM et al.*: Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *American Heart Journal*, 2008; 155: 772 – 779
- 51 *Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA et al.* Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*, 2006; 6: 48
- 52 *Vogt A, Schoelmerich A, Pollner F et al.* Comparison of outcome in 1809 patients treated with drug-eluting stents or bare-metal stents in a real-world setting. *VHRM*, 2011; 693 – 699
- 53 *Zentrallabor Universitätsklinikum Halle (Saale)*. Laborkatalog. Halle (Saale): Zentraler Dienst 3 - Zentrallabor; 2015
- 54 *Bifulco M, ENDO A*. Statin: new life for an old drug. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society*, 2014; 88: 1 – 2
- 55 *Fox, Keith A A, Steg PG, Eagle KA et al.*: Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes 1999-2006; *JAMA*, 2007; 297: 1892 – 1900
- 56 *Stossel TP*: The discovery of statins. *Cell* 2008; 134: 903 – 905
- 57 *Grodos G, Tonglet R*: Scandinavian simvastatin study (4s). *Lancet*, 1994; 8939 – 8940
- 58 *Baigent C, Keech A, Kearny P et al.*: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*, 2005: 1267 – 1278
- 59 HPSCG 2003. Heart Protection Study Collaborative Group. *The Lancet*, 2005 – 2016

- 60 *Iribarren C, Jacobs, D R Jr, Sidney S et al.*: Serum total cholesterol and risk of hospitalization, and death from respiratory disease. *Int J Epidemiol* 1997, 26: 1191 – 1202
- 61 *Jacobs, D R Jr, Hebert B, Schreiner PJ et al.* Reduced cholesterol is associated with recent minor illness: the CARDIA Study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Am J Epidemiol* 1997; 146: 558 – 564
- 62 *Kashani A, Phillips CO, Foody JM et al.*: Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*, 2006; 114: 2788 – 2797
- 63 *Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ et al.*: Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther*, 2006; 28: 26 – 35
- 64 *Wardle J, Armitage J, Collins R et al.*: Randomised placebo controlled trial of effect on mood of lowering cholesterol concentration. Oxford Cholesterol Study Group. *BMJ*, 1996; 313: 75 – 78
- 65 *Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR*: Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2003; 326: 1423
- 66 *Simic I, Reiner Z*: Adverse effects of statins - myths and reality. *Curr Pharm Des*, 2015; 21: 1220 – 1226
- 67 *Sudlow C, Lonn E, Pignone M et al.*: Secondary prevention of ischaemic cardiac events. *Clin Evid*, 2002: 129 – 168
- 68 *Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U et al.*: Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. *BMJ*, 2004; 328: 385 – 386
- 69 National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. BLipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease, 2014
- 70 National Collaborating Centre for primary Care. A model to estimate the cost-effectiveness of higher versus lower intensity statins in the treatment of coronary heart disease. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE Clinical guideline 67. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008; 47 – 69
- 71 ROTE LISTE® 2015 Buchausgabe - Einzelausgabe. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). 1. Aufl. Frankfurt am Main: Rote Liste Service GmbH; 2015
- 72 *Pittman DG, Chen W, Bowlin SJ et al.* Adherence to statins, subsequent healthcare costs, and cardiovascular hospitalizations. *The American Journal of Cardiology*, 2011; 107: 1662 – 1666

- 73 *Mallaina P, Lionis C, Rol H et al.*: Smoking cessation and the risk of cardiovascular disease outcomes predicted from established risk scores: results of the Cardiovascular Risk Assessment among Smokers in Primary Care in Europe (CV-ASPIRE) study. *BMC Public Health*, 2013; 13: 362
- 74 *Price JF, Mowbray PI, Lee AJ et al.*: Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*, 1999; 20: 344 – 353
- 75 *Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al.*: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004; 364: 937 – 952
- 76 *Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP et al.*: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*, 1987; 258: 1183 – 1186
- 77 *Halava H, Korhonen MJ, Huupponen R et al.*: Lifestyle factors as predictors of nonadherence to statin therapy among patients with and without cardiovascular comorbidities. *CMAJ*, 2014; 186: E449-56
- 78 *Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al.*: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998; 339: 229 – 234
- 79 *Franklin SS, Wong ND*: Hypertension and cardiovascular disease: contributions of the framingham heart study. *Global heart*, 2013; 8: 49 – 57
- 80 *Lo, Suzanne H S, Chau, Janita P C, Woo J et al.*: Adherence to Antihypertensive Medication in Older Adults With Hypertension. *J Cardiovasc Nurs*, 2015
- 81 *Jernberg T*: Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *European Heart Journal*, 2005; 27: 1166 – 1173
- 82 *Löffert S, Thüm S, Ommen O et al.* Medikamentöse Versorgung bei akutem Koronarsyndrom nach Krankenhausentlassung. Determinanten individueller Medikationswechsel. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 2009; 134: 623 – 628
- 83 *Bundesärztekammer*. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK
- 84 *Vaccarino V*: Ischemic heart disease in women: many questions, few facts
- 85 *Yuan M, Hsu F, Bowden DW, Xu J, Carrie Smith S, Wagenknecht LE, Comeau ME, Divers J, Register TC, Jeffrey Carr J, Langefeld CD, Freedman BI*: Relationships between measures of adiposity with subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes
- 86 *Tra J, van der Wulp, I, Appelman Y et al.*: Adherence to guidelines for the prescription of secondary prevention medication at hospital discharge after acute coronary syndrome: a

- multicentre study. Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation, 2015; 23: 214 – 221
- 87 *Fras Z, Mikhailidis DP*: Statin plus ezetimibe treatment in clinical practice: the SI-SPECT (Slovenia (SI) Statin Plus Ezetimibe in Cholesterol Treatment) monitoring of clinical practice study. Current medical research and opinion, 2008; 24: 2467 – 2476
- 88 *Eagle KA, Kline-Rogers E, Goodman SG et al.*: Adherence to evidence-based therapies after discharge for acute coronary syndromes: an ongoing prospective, observational study. The American journal of medicine, 2004; 117: 73 – 81
- 89 *Griffiths B, Lesosky M, Ntsekhe M*: Self-reported use of evidence-based medicine and smoking cessation 6 - 9 months after acute coronary syndrome: a single-centre perspective. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde, 2014; 104: 483 – 487
- 90 *Lemstra M, Blackburn D*: Nonadherence to statin therapy: discontinuation after a single fill. Can J Cardiol, 2012; 28: 567 – 573
- 91 *Maggioni AP, Rossi E, Cinconze E et al.*: Use and misuse of statins after ACS: analysis of a prescription database of a community setting of 2,042,968 subjects. European journal of preventive cardiology, 2014; 21: 1109 – 1116
- 92 *Shrank WH, Choudhry NK, Tong A et al.*: Warnings without guidance: patient responses to an FDA warning about ezetimibe. Medical care, 2012; 50: 479 – 484
- 93 *Kassab Y, Hassan Y, Abd Aziz N et al.*: Patients' adherence to secondary prevention pharmacotherapy after acute coronary syndromes. International journal of clinical pharmacy, 2013; 35: 275 – 280
- 94 *Pittman DG, Fenton C, Chen W et al.*: Relation of statin nonadherence and treatment intensification. The American Journal of Cardiology, 2012; 110: 1459 – 1463
- 95 *Svensson E, Nielsen RB, Hasvold P et al.*: Statin prescription patterns, adherence, and attainment of cholesterol treatment goals in routine clinical care: a Danish population-based study. Clin Epidemiol, 2015; 7: 213 – 223
- 96 *Vodanos A, Ostapenko I, Toledano R et al.*: Statin adherence and LDL cholesterol levels. Should we assess adherence prior to statin upgrade? European journal of internal medicine, 2015
- 97 *Burwen DR, Galusha DH, Lewis JM et al.*: National and state trends in quality of care for acute myocardial infarction between 1994-1995 and 1998-1999: the medicare health care quality improvement program. Arch Intern Med, 2003; 163: 1430 – 1439
- 98 *Kim MC, Cho JY, Jeong HC, Lee KH, Park KH, Sim DS, Yoon NS, Yoon HJ, Kim KH, Hong YJ, Park HW, Kim JH, Jeong MH, Cho JG, Park JC, Seung K, Chang K, Ahn Y*: Impact of Postdischarge Statin Withdrawal on Long-Term Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction

- 99 *Toth PP, Ballantyne CM, Davidson MH et al.*: Changes in prescription patterns before and after reporting of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression trial (ENHANCE) results and expected effects on low-density lipoprotein-cholesterol reduction. *Journal of clinical lipidology*, 2012; 6: 180 – 191
- 100 *Parhofer K*: Was kommt nach den Statinen? *Deutsches Ärzteblatt*, 2014: 17 – 20
- 101 *Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E et al.*: Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *Journal of clinical lipidology*, 2014; 8: 554 – 561

8. Thesen

1. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in Deutschland. Es zeigen sich regionale Unterschiede mit den höchsten Zahlen für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in den ostdeutschen Flächenländern.

2. Durch Einlagerung von Low density lipoprotein-cholesterin (LDL-C) in die Gefäßwand kommt es zur Entzündungsreaktion der Intima mit endothelialer Dysfunktion und damit zu einer Gefäßschädigung.

3. Durch eine LDL-C Senkung durch Statine wird die Gesamtmortalität gesenkt. Gleichzeitig vermindern sie das Herzinfarktisiko und das Schlaganfallrisiko.

4. Besonders bei den Statinen zeigt sich bei leitliniengerechter Therapie eine deutliche Reduktion der Letalität. Demgegenüber kommt es bei Non-Adhärenz zu einer signifikanten Risikoerhöhung für Rehospitalisierungen sowie zur vermehrten Notwendigkeit einer perkutanen Revaskularisation.

5. Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen der Medikamentenadhärenz bei der fettstoffwechsel-beeinflussenden Medikation am Patientenkollektiv der Universitätsklinik Halle (Saale) zu beurteilen.

6. Zur Beurteilung der Adhärenz wurden 548 Patienten, die in den Jahren 2011 bis 2013 im Universitätsklinikum Halle (Saale) stationär behandelt worden waren, untersucht. Im kompletten Beobachtungszeitraum verstarben 74 Patienten (13,7 Prozent). Insgesamt ereigneten sich 87 Events vom Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme bis zur Erhebung des zwölf-Monats-Follow-ups. Im Beobachtungszeitraum erlitten fünf Patienten, 5,7 Prozent aller Events, einen Schlaganfall (Stroke). Einen Myokardinfarkt erlitten insgesamt 26 Patienten (29,9 Prozent aller Events).

7. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen im Follow-up nach drei und zwölf Monaten eine Abnahme der Adhärenz (88,4 Prozent vs. 79,3 Prozent) der lipidmodulierenden Therapie (Statine und Ezetimib). Vor allem im Patientenkollektiv mit Event (Stroke, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod) findet sich ein deutlich geringerer Anteil an Patienten mit einer individuellen Dosissteigerung der im Entlassungsbrief verschriebenen lipidmodulierenden Medikation (4,9 vs. 12,4 Prozent).

8. Unter Einbezug der klassischen Risikofaktoren in der multivariaten Regressionsanalyse blieb der Vorteil einer positiven Adhärenz zur lipidmodulierenden Therapie (Statin-/Ezetimibmedikation wie im Entlassungsbrief beibehalten oder Dosissteigerung) jedoch nicht bestehen (HR 1,096, 95% CI 0,424 - 2,837, p=0,850).

9. Der BMI (Hazard-Ratio 0,932, 95% CI 0,854 – 0,997, p=0,042), das männliche Geschlecht (HR 0,354, CI 95% 0,146 – 0,858, p=0,021) sowie das Vorliegen eines Diabetes mellitus (HR 2,792, CI 95% 1,441 – 5,407, p=0,002) haben in dieser Studie einen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

10. Die Ergebnisse dieser Studie unterstreichen die Bedeutung einer leitliniengerechten Therapie bei Patienten mit KHK.

11. Aus einer Verbesserung der Adhärenz resultiert eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und damit eine Senkung von Mortalität, Morbidität und Kosten bei Patienten mit KHK.

9. Anhang

9.1 Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es ist mir bekannt, dass ich den Dokortitel nicht führen kann, bevor mir die Promotionsurkunde bzw. eine vorläufige Bescheinigung gemäß § 15 der Promotionsordnung ausgehändigt wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

9.2 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass es keine früheren Promotionsversuche gegeben hat. Die vorliegende Arbeit ist der erste Promotionsversuch, der von mir unternommen wird.

Ort, Datum

Unterschrift

9.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den an dieser Arbeit beteiligten Personen sehr herzlich danken. Allen voraus Herrn Prof. Dr. med. Axel Schlitt, der mich über den gesamten Zeitraum dieser Dissertation sehr gut betreute und bisweilen für die nötige Motivation sorgte. Des Weiteren Herrn Prof. Dr. med. Stefan Frantz, der mir die Möglichkeit zur Dissertation gegeben hat.

Frau Manuela Schlitt für die praktische Unterstützung und die sehr hilfreichen und nützlichen Tipps in Sachen Datenmanagement.

Katharina Blasig für die gelungene Kooperation bei der Datenerhebung.

Meinem Vater Dr. med. Michael Waßmuth für die intensive Unterstützung und Motivation.

Meiner Mutter Ruth Waßmuth für die Geduld und positive Verstärkung.