

Aus dem Herzzentrum, Medizinische Klinik III,
Zentrum für Innere Medizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. T. Meinertz

Über den von der Cholesterinsenkung unabhängigen Einfluss einer
Behandlung mit Atorvastatin auf die flussabhängige Dilatation
der Arteria brachialis bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Silke Eggeling
aus Stade
Hamburg 2005

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung	5
2. Material und Methoden	11
2.1. Studienpopulation	11
2.1.1. Definition des Studienkollektivs	11
2.1.1.1. Hauptdiagnose	11
2.1.1.2. Randomisierungskriterien	11
2.1.1.2.1. Einschlusskriterien	11
2.1.1.2.2. Ausschlusskriterien	11
2.1.2. Patientenzahl	14
2.1.2.1. Abschätzung des Stichprobenumfangs	14
2.1.3. Ausschluss von Patienten aus der Studie	15
2.2. Ethische Aspekte und Compliance mit den GCP-Richtlinien	16
2.2.1. Good Clinical Practice (GCP)	16
2.2.2. Patienteninformation und –einwilligungserklärung	16
2.2.3. Dokumentation	16
2.3. Unerwünschte Ereignisse	17
2.3.1. Erfassung unerwünschter Ereignisse	17
2.3.2. Definition unerwünschter Ereignisse	17
2.3.3. Schwere unerwünschte Ereignisse	17
2.3.5. Beziehung zur Studienmedikation	18
2.3.6. Schweregrade unerwünschter Ereignisse	19
2.3.7. Dokumentation unerwünschter Ereignisse	19
2.3.8. Meldung schwerer unerwünschter Ereignisse	19
2.4. Probandenversicherung	19
2.5. Studienablauf	20
2.5.1. Visite 1	20
2.5.2. Visite 2	20
2.5.3. Visite 3	20
2.6. Klinisch-chemische Blutuntersuchungen	21
2.7. Klinische Datenerhebung	22
2.7.1. Anamnese	22
2.7.2. Body Mass Index	22
2.7.3. Klinische Untersuchung	22

2.7.4. Fragebogen	23
2.7.5. PROCAM-Score	23
2.8. Endothelfunktionstest	23
2.8.1. Flussabhängige Dilatation	23
2.8.2. Endothelunabhängige Dilatation	24
2.8.3. Auswertung	25
2.8.4. Reproduzierbarkeit und Wiederholbarkeit	26
2.8.4.1. Intraobservervariabilität	26
2.8.4.2. Variabilität in der Auswertung	26
2.9. Studieninfrastruktur	27
2.9.1. Hausarztinformationsbrief	27
2.9.2. Patientenkarte	27
2.9.3. Abschlussbrief	27
2.10. Statistische Auswertung	28
3. Ergebnisse	29
3.1. Studienpopulation	29
3.1.1. Anzahl eingeschlossener Patienten	29
3.1.2. Vorzeitige Studienabbrüche	29
3.1.3. Baselinekriterien	30
3.2. Endothelfunktion	32
3.4. Lipidstatus	36
3.7. Medikamentenverträglichkeit	39
3.7.1. Nebenwirkungen	39
3.7.2. Laborparameter zur Überprüfung der Medikamentenverträglichkeit	40
4. Diskussion	42
4.1. Endothelabhängige Dilatation	43
4.2. Nitroglycerin-induzierte endothelunabhängige Dilatation	45
4.3. Klinisch-chemische Blutuntersuchungen	46
4.4. Grenzen der Studie	47
4.5. Schlussfolgerung	47
5. Zusammenfassung	48
6. Abkürzungsverzeichnis	50
7. Literaturverzeichnis	52
8. Anhang	59

8.1. Patienteninformation mit –einwilligungserklärung	59
8.2. Hausarztinformationsbrief	68
8.3. Abschlussbrief	70
9. Danksagung	73
10. Lebenslauf	74
11. Erklärung	75

1. Einleitung

Die Atherosklerose der Herzkranzgefäße ist ein krankhafter Prozess, bei dem sich strukturelle Veränderungen ausschließlich in den größeren Arterien zeigen, während funktionelle Veränderungen sowohl in den epikardialen Koronararterien als auch in der koronaren Mikrozirkulation auftreten. Funktionelle Veränderungen gehen morphologischen Veränderungen voraus. Sie nehmen mit Fortschreiten der Erkrankung zu. Die Forschung der letzten Jahre hat wichtige Erkenntnisse über die besondere Bedeutung des Gefäßendothels für die Protektion vor Atherosklerose ergeben. Die in Endothelzellen lokalisierte NO-Synthase synthetisiert Stickstoffmonoxid (*NO), das eine Reihe antiatherosklerotischer Funktionen ausübt (Harrison 1994). *NO trägt zur Regulation des Gefäßtonus bei, bewirkt eine Vasodilatation als Antwort auf zahlreiche Mediatoren und physiologische Scherkräfte, verhindert die Aggregation und Adhäsion von Thrombozyten und Monozyten sowie die Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen. In atherosklerotisch veränderten Arterien ist die Bioverfügbarkeit von *NO herabgesetzt, so dass es zu einer Endotheldysfunktion mit abnormem Gefäßtonus der Koronararterien und Adhäsion von Monozyten und Blutplättchen wie auch zu einer Migration und Proliferation der Gefäßmuskelzellen kommt.

Morphologisch spielt die Einlagerung von Lipiden, insbesondere des low density lipoprotein (LDL-Cholesterins), bei der Entwicklung der Atherosklerose eine wichtige Rolle. In atherosklerotischen Läsionen, die oft fokal auftreten, befinden sich Ablagerungen von intra- und extrazellulären Lipiden, Bindegewebe, Matrixproteinen, Mineralien und verschiedenen Blutabbauprodukten. Die vermehrte Produktion von freien Sauerstoffradikalen führt zu einer Oxidation von LDL-Cholesterin, das nach der Phagozytose in Makrophagen zu der Formation von sogenannten „Schaumzellen“ führt. Die Anhäufung von Schaumzellen im subintimalen Raum führt zu der Ausbildung sogenannter „fatty streaks“. Mit Fortschreiten der Erkrankung treten häufig fokale Nekrosen auf, die zu einer Schädigung der Gefäßintima und -media mit der Bildung von Plaques und Ulzerationen führen. Bei einem akuten Koronarsyndrom kommt es zum Aufbrechen eines Plaques mit der Folge einer Aktivierung von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren und daraus resultierender Thrombusformation. Es gibt daher wenig Zweifel, dass es sich bei der Pathogenese der Atherosklerose um ein sehr komplexes Zusammenspiel zwischen den Zellen der Gefäßwand und verschiedenen Blutbestandteilen handelt (Übersicht in Oemar et al. 1995).

Aufgrund der Bedeutung der Lipide für die Pathogenese der Atherosklerose gehört die Behandlung der Hyperlipoproteinämie zum festen Bestandteil der Therapie der koronaren Herzkrankheit. Große klinische Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit bestehender koronarer Herzkrankheit eine Senkung der Cholesterinplasmakonzentration, insbesondere der LDL-Cholesterinfraktion, mit Cholesterinsynthesehemmern (CSE-Hemmern) (z.B. Simvastatin (4S-Studie 1994), Pravastatin (PLAC-1 (Pitt et al. 1995), CARE (Sacks et al. 1996)) zu einer bedeutenden Senkung der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität und Häufigkeit von Myokardinfarkten führt. Auch die Effektivität einer Primärprävention der koronaren Herzkrankheit durch eine Behandlung einer Hyperlipoproteinämie mit CSE-Hemmern (z.B. Pravastatin (WOSCOPS (Shepherd et al.1995), Lovastatin (AFCAPS/ TexCAPS (Downs et al. 1998)) ist durch Studiendaten belegt. Dieser positive Effekt der CSE-Hemmer wurde bisher zumeist der cholesterinsenkenden Wirkung zugeschrieben. Subgruppenanalysen der großen klinischen Studien haben jedoch gezeigt, dass der positive Effekt der CSE-Hemmer möglicherweise über den cholesterinsenkenden Effekt hinausgeht. Subgruppenanalysen der West of Scotland Coronary Prevention (WOSCOPS (Packard 1998) und der Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Studie haben ergeben, dass Probanden, die mit einem Statin behandelt wurden, trotz vergleichbarer Cholesterinsenkung ein signifikant niedrigeres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis hatten als placebobehandelte Probanden. Metaanalysen der großen Lipidsenker-Studien haben gezeigt, dass das Risiko eines erneuten Myokardinfarkts bei Patienten, die mit einem Statin behandelt wurden, signifikant geringer war, als bei Patienten, die mit einem anderen lipidsenkenden Medikament behandelt wurden, obwohl die Cholesterinsenkung vergleichbar war. Die Heart Protection Study (HPS aus Group HPSC 2002) hat gezeigt, dass Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit auch mit sehr niedrigen LDL-Cholesterinplasmakonzentrationen (LDL-Cholesterin <116mg/dl) von einer Behandlung mit Simvastatin profitieren. Mit der Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Studie konnten Schwartz et al. 2001 zeigen, dass die Behandlung mit Atorvastatin bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom schon innerhalb von 16 Wochen zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt. Dieser Zeitraum ist zu kurz, um den klinischen Vorteil durch eine Beeinflussung des arteriellen Remodellings zu erklären. Es wird daher angenommen, dass Statine weitere

Effekte auf die Gefäßfunktion, insbesondere auf die Endothelfunktion, haben. In der Tat gibt es Studiendaten, dass Statine die Endothelfunktion schon innerhalb kurzer Zeit verbessern. Omori et al. 2002 haben gezeigt, dass eine einzige Dosis Cerivastatin die flussabhängige Dilatation der Arteria brachialis bei gesunden normcholesterinämischen Probanden nach 3 Stunden verbessert. Tsunekawa et al. 2001 haben eine Verbesserung der flussabhängigen Dilatation der Arteria brachialis nach drei Tagen Therapie mit Cerivastatin gemessen. Neben der cholesterinsenkenden Wirkung der Statine durch Inhibition der Cholesterinsynthese ergeben sich aus dem Mechanismus der β -Hydroxy- β -methylglutaryl-Coenzym A- (HMG-CoA) Reduktasehemmung noch eine Reihe weiterer Effekte (s. Abbildung 1).

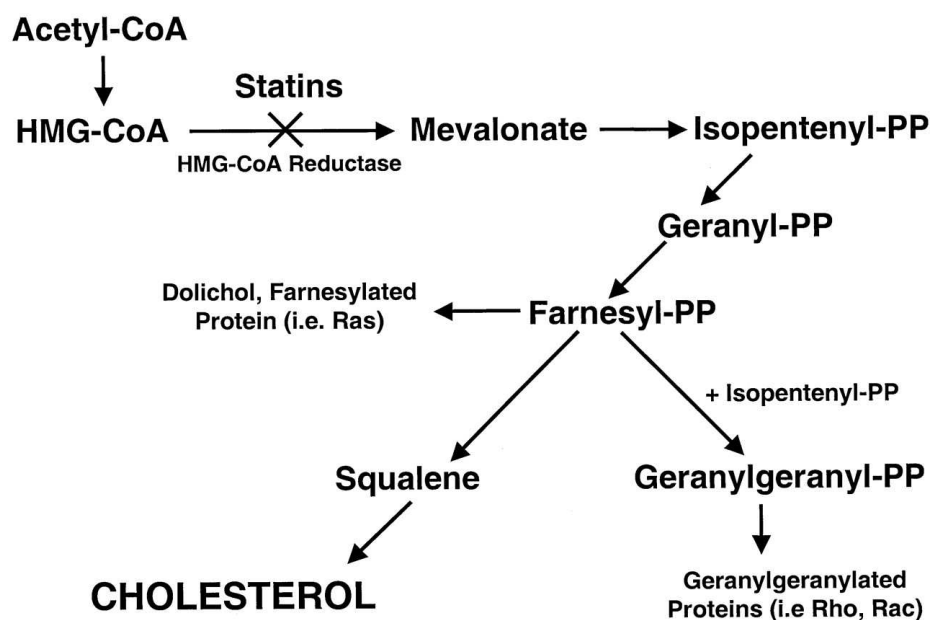


Abbildung 1: Cholesterinbiosynthese-Stoffwechselweg. Die Inhibition der 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A Reduktase durch Statine vermindert neben der Cholesterinsynthese auch die Isoprenylierung verschiedener Guanosinriphosphat-(GTP-) bindender Proteine (z.B. Rho, Rac) (übernommen aus Takemoto et al. 2001); PP: Pyrophosphat.

Insbesondere die Hemmung der Geranylgeranylierung und damit der Isoprenoidbildung verhindert eine posttranslationale Modifikation verschiedener Proteine. Eine besondere Bedeutung kommt dabei der verminderten Isoprenylierung kleiner GTP-bindender Proteine (Rho, Rac) zu, die z.B. eine wichtige Rolle bei der Aktivierung reduzierter Nicotinamidadenindinukleotid-(phosphat)- (NAD(P)H)- abhängiger Oxidasen spielen.

Über einen ähnlichen Mechanismus wird eine Regulation der Expression und Aktivität der endothelialen NO-Synthase (eNOS) durch Statine propagiert (Laufs et al. 1998 a). Aufgrund dieser und weiterer Pathomechanismen ist ein Effekt der Statine auf die Endothelfunktion anzunehmen, der von einer Senkung des Cholesterins unabhängig ist. Weitere Mechanismen schließen Effekte auf Thrombozyten, glatte Gefäßmuskelzellen, inflammatorische Prozesse und Plaquestabilität ein (Übersicht s. Abbildung 2).

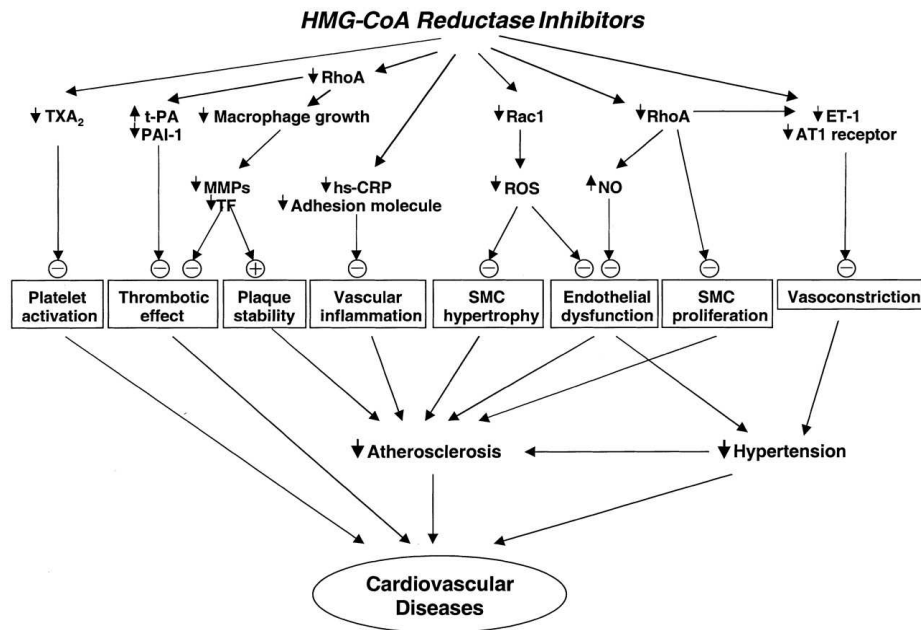


Abbildung 2: Verschiedene cholesterinunabhängige Effekte der Statine auf Zellen der Gefäßwand. ET-1: Endothelin-1; AT-1 receptor: Angiotensin Subtyp 1 Rezeptor; TF: Tissue Factor; t-PA: tissue-type plasminogen activator; PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1; TXA₂: Thromboxan A₂ (übernommen aus Takemoto et al. 2001).

Studien mit dem seit Oktober 2002 zugelassenen Cholesterinreabsorptionshemmer Ezetimib hatten gezeigt, dass durch die kombinierte Behandlung mit einem deutlich niedriger dosierten Statin eine vergleichbare Senkung des LDL-Cholesterins zu erzielen ist wie mit einem Statin in hochdosierter Einzeltherapie (z.B. LDL-Cholesterinreduktion mit Atorvastatin 80mg/d 54%, Atorvastatin 10mg/d + Ezetimib 10mg/d 53%, s. Fachinformation Ezetimib). Es wird daher propagiert, dass durch eine kombinierte Behandlung eines niedrig dosierten Statins mit Ezetimib das Risiko und die Nebenwirkungsrate einer hochdosierten Statintherapie vermieden werden kann bei unverändertem cholesterinsenkenden Effekt. Unklar ist jedoch, ob eine Kombination des niedrig dosierten Statins mit Ezetimib den gleichen Effekt in bezug auf die Senkung

des kardiovaskulären Risikos hat wie eine hochdosierte Statintherapie. Dieses hängt u.a. von der Bedeutung der pleiotropen Effekte ab. Inwieweit der positive Einfluss einer Statintherapie von der Cholesterinsenkung unabhängig ist, ist bisher noch nicht geklärt. Die vorliegende Arbeit sollte daher den Einfluss einer Behandlung mit hochdosiertem Atorvastatin im Vergleich zu einer Behandlung mit niedrig dosiertem Atorvastatin in Kombination mit Ezetimib auf die Endothelfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersuchen. Da die Endothelfunktion ein wichtiger prognostischer Marker (Schachinger et al. 2000, Suwaidi et al. 2000, Heitzer et al. 2001) für Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist, könnten sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit wichtige Hinweise für den Nutzen einer höherdosierten Statintherapie bei der Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit ergeben.

Neben dem o.g. primären Studienziel sollte die Messung verschiedener biochemischer Marker klären, welche Mechanismen bei Veränderungen der Endothelfunktion durch eine Statintherapie von Bedeutung sind. Im Einzelnen sollten hochsensitiv gemessenes C-reaktives Protein (hs-CRP), Homocystein, Folsäure und Harnsäure im Plasma gemessen werden. Atherosklerose ist ein inflammatorischer Prozess, bei dem hochsensitiv gemessene CRP-Plasmakonzentrationen signifikant erhöht sind. In der CARE-Studie konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Pravastatin die CRP-Plasmakonzentrationen unabhängig von der LDL-Plasmakonzentration senken kann (Parving et al. 2001). Mit der geplanten Studie sollte daher untersucht werden, ob die Studienmedikation in unterschiedlicher Weise die CRP-Plasmakonzentration beeinflusst.

Erhöhte Homocystein-Plasmakonzentrationen gelten als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Moderate Erhöhungen ($>12-30 \mu\text{mol/l}$) wurden bei 5-10% der Allgemeinbevölkerung und bei bis zu 40% der Patienten mit vaskulären Erkrankungen gefunden. In Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass durch eine effektive Reduktion erhöhter Homocystein-Plasmakonzentrationen um 3 bis 5 $\mu\text{mol/l}$ eine Reduktion des relativen Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen um 10% in der Allgemeinbevölkerung und um bis zu 25% in Hochrisikogruppen erzielt werden konnte (Clarke et al. 2001). Nach der DACH-Liga Homocystein (Stanger et al. 2003) gehen erhöhte HMG-CoA-Reduktaseaktivitäten mit erhöhten Homocystein-Plasmakonzentrationen einher. In der Studie sollte gemessen werden, ob in den beiden Therapiegruppen ein signifikanter Unterschied in der Veränderung der Homocystein-

Plasmakonzentration besteht. Zusätzlich war von Interesse, ob ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe der Homocystein-Plasmakonzentration und der Endotheldysfunktion gemessen werden konnte.

2. Material und Methoden

2.1. Studienpopulation

2.1.1. Definition des Studienkollektivs

2.1.1.1. Hauptdiagnose

Eingeschlossen wurden Patienten mit einer angiographisch dokumentierten koronaren Herzkrankheit, die eine flussabhängige Dilatation der Arteria brachialis von <6% als Ausdruck einer Endotheldysfunktion (normal >8%) aufwiesen.

2.1.1.2. Randomisierungskriterien

Patienten, die alle Einschlusskriterien bei Nichtvorliegen von Ausschlusskriterien erfüllten, wurden auf einen der beiden Behandlungsarme randomisiert.

2.1.1.2.1. Einschlusskriterien

- Angiographisch dokumentierte koronare Herzkrankheit (KHK) mit
 - a) generalisierten Wandveränderungen (Stenosen <40%) und/oder
 - b) dem Vorliegen mindestens einer Stenose >50%
- Nachweis einer flussabhängigen Dilatation der Arteria brachialis von <6%
- LDL-Cholesterin >100mg/dl
- Die Patienten mussten über 18 Jahre alt sein
- Schriftliches Einverständnis der Patienten für die Teilnahme an der Studie

2.1.1.2.2. Ausschlusskriterien

In bezug auf die medizinische Vorgeschichte:

- akutes Koronarsyndrom, es sei denn, die zugrundeliegende Läsion war durch einen aktuellen Eingriff stabilisiert worden
- Apoplex oder periphere Revaskularisierung innerhalb 12 Wochen vor der Studie

- bekannte Intoleranz gegenüber HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren oder Ezetimib
- klinisch signifikante Herzklappenerkrankungen
- hypertroph obstruktive Kardiomyopathie
- anhaltende ventrikuläre Arrhythmien
- Synkope innerhalb von 4 Wochen vor der Studie
- Schwere Atemwegserkrankung
- Instabiler insulinpflichtiger Diabetes mellitus, der häufige Anpassungen der Insulindosierung erforderte
- Bekanntes Hypothyreose
- Bekanntes Hyperthyreose
- Magen-Darm-Erkrankungen (z.B. Morbus Crohn), die zu einer verminderten Resorption des Studienmedikaments führen könnten
- Chronische Lebererkrankungen
- Pankreatitis in der Vorgeschichte
- Organtransplantationen in der Vorgeschichte

In bezug auf aktuelle Symptome oder Befunde:

- klinisch signifikante Herzinsuffizienz, basierend auf dem Vorhandensein einer Auswurfraction des linken Ventrikels von <30% (gemessen mit linksventrikulärer (LV-) Angiographie oder Echokardiographie)
- Symptome von orthostatischer Hypotonie oder einem systolischen Blutdruck <90 mmHg in Rückenlage
- systolischer Blutdruck >180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck >105 mmHg trotz blutdrucksenkender Therapie
- Niereninsuffizienz mit Serumkreatininspiegeln >2,0mg/dl (170 µmol/l) oder bekanntes nephrotisches Syndrom
- ALAT (Alaninaminotransferase) oder ASAT (Aspartataminotransferase) >1,5-fach über dem oberen Normalwert
- Triglycerid-Plasmakonzentration >400mg/dl

In bezug auf die aktuelle Behandlung:

- Behandlung mit einem HMG-CoA Reduktaseinhibitor während der letzten 3 Monate
- Behandlung mit Ezetimib während der letzten 3 Monate

- Beginn einer Behandlung mit einem Hemmstoff des Angiotensin converting enzym (ACE-Inhibitor) während der letzten 4 Wochen (bei einer Behandlungsdauer von >4 Wochen mussten ACE-Inhibitoren durchgehend weitergegeben werden)
- Beginn einer Behandlung mit einem Angiotensin 1 (AT1)-Rezeptorantagonisten während der letzten 4 Wochen (bei einer Behandlungsdauer von >4 Wochen mussten AT1-Rezeptorantagonisten durchgehend weitergegeben werden)
- Beginn einer Behandlung mit einem Calciumantagonisten während der letzten 4 Wochen (bei einer Behandlungsdauer von >4 Wochen mussten Calciumantagonisten durchgehend weitergegeben werden)
- Behandlung mit Fibraten oder Colestipol während der letzten 3 Monate
- Aktuelle Behandlung mit Makrolidantibiotika, Niacin oder Antimykotika vom Azoltyp

Verschiedenes:

- zu erwartende Probleme mit der Compliance oder Follow-up Visiten (kein fester Wohnsitz, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, schon früheres Nichtbefolgen von ärztlichen Ratschlägen, psychiatrische Krankheiten usw.)
- bei Frauen: Schwangerschaft, Stillzeit oder Schwangerschaftsrisiko (Frauen im gebärfähigen Alter mit akzeptabler Verhütungsmethode konnten eingeschlossen werden)
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie
- Therapie mit einem anderen sich in der Untersuchungsphase befindlichem Produkt in einem Zeitraum von 30 Tagen vor der Studie.

2.1.2. Patientenanzahl

Es war die Randomisierung von 24 Patienten pro Behandlungsgruppe vorgesehen.

2.1.2.1. Abschätzung des Stichprobenumfangs

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die Veränderung (gemessen in Prozentpunkten) der flussvermittelten Reaktion der Arteria brachialis zwischen Testbeginn und nach acht Wochen Behandlung.

Die Nullhypothese H_0 bezüglich dieses Endpunktes lautete:

H_0 : Eine achtwöchige Behandlung mit Atorvastatin 80mg/d führt bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit im Mittel zu einer gleichen Änderung des Diameters der Arteria brachialis in Antwort auf eine fünf Minuten dauernde Okklusion in % wie die achtwöchige kombinierte Behandlung mit Atorvastatin 10mg/d und Ezetimib 10mg/d.

Die Alternativhypothese H_1 bezüglich dieses Endpunktes lautete:

H_1 : Eine achtwöchige Behandlung mit Atorvastatin 80mg/d führt bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit im Mittel zu einer größeren Änderung des Diameters der Arteria brachialis in Antwort auf eine fünf Minuten dauernde Okklusion in % wie die achtwöchige kombinierte Behandlung mit Atorvastatin 10mg/d und Ezetimib 10mg/d.

Der erforderliche Stichprobenumfang zur Erkennung eines Unterschiedes für

$$H_0: \mu_{\text{Atorv80}} = \mu_{\text{Atorv 10+ Ezet 10}} \quad \text{vs.} \quad H_1a: \mu_{\text{Atorv80}} > \mu_{\text{Atorv 10+ Ezet 10}}$$

betrug bei Annahme einer Standardabweichung von 2,5% zur Erkennung eines Unterschiedes zwischen beiden Behandlungsgruppen von 1,5% mit dem 2 Gruppen-t-Test bei einer Power von 80% und einem α -Fehler von 5% 24 Patienten pro Behandlungsgruppe.

Die Abschätzung der Standardabweichung erfolgte aufgrund eigener Vorarbeiten. Die Abschätzung des klinisch relevanten Unterschiedes erfolgte auf der Basis von in der Literatur publizierten Studien mit vergleichbarem Design und vergleichbarer

Fragestellung. Die primäre Analyse erfolgte nach dem Intention-to-treat Prinzip. Es wurden insgesamt 48 Patienten benötigt.

Die folgenden sekundären Endpunkte sollten rein explorativ statistisch ausgewertet werden:

Die Veränderung (gemessen in mg/dl) der LDL-, HDL-, Gesamtcholesterin-Plasmakonzentrationen zwischen Testbeginn und nach acht Wochen Follow-up.

Die Veränderung (gemessen in mg/l) der CRP-Plasmakonzentration zwischen Testbeginn und nach acht Wochen Follow-up.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung der sekundären Endpunkte wurden nicht confirmatorisch interpretiert, sondern sollten der Formulierung von Hypothesen für weiterführende prospektive Studien dienen.

Alle erwähnten Variablen wurden mit Hilfe von Stichprobenstatistik (Mittelwert, Standardabweichung, Medianwerten, Quartilen und Höchstwerten) bei quantitativen Daten oder mit Hilfe von Häufigkeitstabellen bei qualitativen Daten/Datenkategorien zusammengefasst. Diese Berechnungen wurden allgemein sowie auch geordnet nach Behandlungsgruppen durchgeführt.

2.1.3. Ausschluss von Patienten aus der Studie

Folgende Gründe erforderten den vorzeitigen individuellen Ausschluss aus der Studie:

- Non-Compliance bei der Medikamenteneinnahme
- Therapiebeginn und Therapiedauer >14 Tage mit einem anderen CSE-Inhibitor oder Ezetimib während des Studienverlaufs
- Widerruf des Einverständnisses für die Studienteilnahme
- Persistierender Anstieg der Serumtransaminasen (GOT/ GPT) auf > 3-fache der oberen Norm.
- Anstieg der Serum-Creatinkinase (CK) >3-fache der oberen Norm oder Symptom einer Myopathie
- Auftreten schwerwiegender unerwünschter Wirkungen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Studienmedikation zurückzuführen waren.

-Auftreten einer Erkrankung oder Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung, die eine Änderung der Therapie erforderte, die mit dem Studienprotokoll nicht vereinbar war.

2.2. Ethische Aspekte und Compliance mit den GCP-Richtlinien

2.2.1. Good Clinical Practice (GCP)

Die Durchführung dieser Studie erfolgte nach den Regeln der Richtlinien für Good-Clinical-Practice.

2.2.2. Patienteninformation und –einwilligungserklärung

In Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki und deren Überarbeitungen mussten alle Patienten vor Einschluss in die Studie ihre Einwilligung zu der Teilnahme an der Studie erklären. Der Studienleiter oder ein Stellvertreter klärten jeden Patienten über Hintergründe, Ablauf der Studie, Nutzen und Risiken einer Teilnahme, Versicherung bei studienbedingter Schädigung und die Möglichkeit eines Widerrufs der Einwilligung ohne jeglichen Nachteil auf. Die Patienteninformation wurde dem Patienten ausgehändigt, um ihm ausreichend Zeit zur Überlegung und zur Vorbereitung von Fragen zu ermöglichen. Mit der Einwilligung zur Studienteilnahme erklärte der Patient sich damit einverstanden, dass seine im Rahmen der Studie ermittelten Daten aufgezeichnet wurden und dass diese Daten als nicht personenbezogene Daten an zuständige Überwachungsbehörden oder die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben werden konnten. Die Patienteninformation und die Patienteneinwilligungserklärung befinden sich in Anlage 8.1.

2.2.3. Dokumentation

Zur Erfassung der Studiendaten wurden Patientendokumentationsbögen erstellt. Anamnesedaten, Daten der körperlichen Untersuchung, Laborwerte und Elektrokardiogramm (EKG) wurden auf die Patientendokumentationsbögen übertragen bzw. in Kopie beigelegt. Analysedaten der Messgrößen wurden schriftlich in den Patientendokumentationsbögen festgehalten und mit entsprechender Software

(Microsoft (MS) Excel) statistisch ausgewertet. Es wurde sichergestellt, dass alle Daten einem Patienten eindeutig zuzuordnen waren. Alle Patientendaten wurden in einem abschließbaren Raum sicher gelagert. Die Patientendokumentationsbögen und alle Analysedaten werden insgesamt mindestens 15 Jahre nach Abschluss der Studie aufbewahrt.

2.3. Unerwünschte Ereignisse

2.3.1. Erfassung unerwünschter Ereignisse

Jeder Studienteilnehmer wurde sorgfältig bezüglich unerwünschter Ereignisse untersucht bzw. befragt. Bei Vorliegen eines unerwünschten Ereignisses wurde die Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs mit der Einnahme der Studienmedikation geprüft.

2.3.2. Definition unerwünschter Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse:

Als unerwünschtes Ereignis wurde jede subjektive oder objektive Beeinträchtigung des Befindens des Patienten bezeichnet, unabhängig davon, ob es einen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation gibt.

2.3.3. Schwere unerwünschte Ereignisse

Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis bezeichnet, das

- tödlich war,
- lebensbedrohlich war,
- eine dauerhafte Beeinträchtigung der Gesundheit bewirkte,
- eine stationäre Behandlung erforderte,
- eine Verlängerung einer stationären Behandlung erforderte,
- eine angeborene Anomalie bewirkte,
- das Auftreten einer malignen Erkrankung hervorrief,
- aus einer Überdosierung der Studienmedikation resultierte.

2.3.4. Unerwartete unerwünschte Ereignisse

Jedes unerwünschte Ereignis, das bisher in seiner Eigenschaft, seinem Schweregrad oder seinem Auftreten, noch nicht in der Fachinformation aufgeführt war, wurde als unerwartetes unerwünschtes Ereignis bezeichnet.

2.3.5. Beziehung zur Studienmedikation

Die Einschätzung der Beziehung eines unerwünschten Ereignisses zu der Anwendung der Studienmedikation (keine, entfernt, möglich, wahrscheinlich) war eine klinische Entscheidung, die auf der Basis aller verfügbarer Informationen getroffen wurde. Folgende Faktoren trugen zu der Einschätzung bei und sollten untersucht werden:

Der zeitliche Zusammenhang zu der Studienmedikamenteneinnahme:

Das Ereignis musste nach der Einnahme der Studienmedikation auftreten. Die Zeit zwischen Medikamenteneinnahme und Ereignis sollte im klinischen Zusammenhang untersucht werden.

Erholung nach Absetzen des Studienmedikaments und erneutes Auftreten des Ereignisses nach erneutem Ansetzen des Studienmedikaments:

Es sollte untersucht werden, ob das unerwünschte Ereignis nach Absetzen des Studienmedikaments sistierte und nach erneutem Ansetzen des Medikaments erneut auftrat.

Begleiterkrankungen:

Es sollte das Vorliegen von Begleiterkrankungen geprüft werden und der klinische Zusammenhang des unerwünschten Ereignisses mit dem natürlichen Verlauf und der Behandlung der Begleiterkrankungen untersucht werden.

Begleitmedikation:

Es sollte untersucht werden, ob das unerwünschte Ereignis durch eine unerwünschte Wirkung eines Begleitmedikaments oder einer Interaktion mehrerer Begleitmedikamente bedingt sein könnte.

Lebensumstände, individuelle Einflüsse auf Pharmakokinetik:

Es sollte untersucht werden, in wieweit physische und mentale Stressfaktoren des Patienten für das unerwünschte Ereignis verantwortlich sein könnten und in wieweit die Pharmakokinetik bei dem Patienten verändert sein könnte.

2.3.6. Schweregrade unerwünschter Ereignisse

Folgende Schweregrade wurden unterschieden:

- Gering: Das unerwünschte Ereignis trat nur vorübergehend auf und führte nicht zu einer Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten.
- Mäßig: Das unerwünschte Ereignis führte zu einer Beeinträchtigung der normalen Aktivitäten.
- Schwer: Das unerwünschte Ereignis führte zu einer deutlichen Beeinträchtigung des Befindens und verhinderte normale Aktivitäten.

2.3.7. Dokumentation unerwünschter Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse wurden in den Patientendokumentationsbögen registriert.

2.3.8. Meldung schwerer unerwünschter Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse mit tödlichem oder lebensbedrohlichem Ausgang oder Ereignisse, die eine Veränderung der Risikosituation der Patienten bedeuteten, wurden innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg gemeldet.

2.4. Probandenversicherung

Wie für alle klinischen Prüfungen ist auch für diese eine gesetzlich vorgeschriebene Versicherung abgeschlossen worden.

Versicherungsnummer: 70-005595576-2

Versicherer: Gerling Industrie Deutschland GmbH, Hamburg

2.5. Studienablauf

2.5.1. Visite 1

Der Patient wurde am Tag 0 bei Erfüllung aller Einschlusskriterien und gleichzeitigem Nichtvorhandensein der Ausschlusskriterien sowie schriftlicher Einwilligung von Seiten des Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei der Patient für die Blutentnahme und Ultraschallmessung nüchtern sein musste.

Als Untersuchungen wurden am Tag 0 durchgeführt:

- Anamnese
- Body mass index (BMI)
- Ultraschalluntersuchung der Arteria brachialis
- 12-Kanal-EKG
- Blutuntersuchungen

Außerdem wurden dem Patienten nach Prüfung der Begleitmedikation die Studienmedikamente mitgegeben.

2.5.2. Visite 2

Visite 2 fand nach 2 Wochen statt und hatte zum Ziel unerwünschte Ereignisse oder Unverträglichkeiten auf die Studienmedikation zu erfassen, um gegebenenfalls die Einnahme der Studienmedikation abubrechen.

Dazu wurde eine Anamnese über Ereignisse der letzten 2 Wochen erhoben und Laborparameter durch venöse Blutentnahme in eine blaue S-Monovette® 5.5 ml Alt von Sarstedt bestimmt (GOT, GPT, CK, CK-MB, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin gesamt).

2.5.3. Visite 3

Visite 3 erfolgt nach 8 Wochen am nüchternen Patienten und umfasst folgende Untersuchungen:

- Body mass index
- Ultraschalluntersuchung der Arteria brachialis
- Blutuntersuchungen

Anamnese über unerwünschte Ereignisse oder Unverträglichkeiten auf die Studienmedikation. Die Studienmedikation wurde wieder entgegengenommen.

2.6. Klinisch-chemische Blutuntersuchungen

Zu Visite 1 und 3 wurden folgende Laborparameter aus venösem Plasma bestimmt:

Im Rahmen der Routine:

In einer blauen S-Monovette® 5.5ml Alt von Sarstedt:

- GOT, GPT
- Bilirubin gesamt
- Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure
- CK, CK-MB
- Nüchternglucose
- CRP
- Lipidstatus mit Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceriden

In einer weißen S-Monovette® 7.5 ml Z von Sarstedt:

- Folsäure

In einer roten S-Monovette® 2.7 ml K3E von Sarstedt:

- Hämoglobin A1c (HbA1c)

In einer roten S-Monovette® 2.7 ml K3E von Sarstedt:

- Homocystein (Rörchen wurde nach Entnahme auf Eis gelegt)

In zwei blauen S-Monovetten® 5.5 ml Alt von Sarstedt:

- hs-CRP

Die beiden blauen Rörchen wurden bei 4000U/min und 0°C für 10 Minuten zentrifugiert. Danach wurde das Serum in 3 Save lock Tubes á 1ml aliquotiert. Die Tubes wurden mit der Nummer des Patienten, Visitennummer und Datum beschriftet und in einer Cryobox bei -80°C im Gefrierschrank eingefroren.

Die Blutproben wurden nach den routineüblichen Verfahren im Zentrallabor bestimmt.

2.7. Klinische Datenerhebung

2.7.1. Anamnese

Die Patienten wurden zu ihrer bisherigen Krankengeschichte befragt, wobei der Schwerpunkt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Rauchen, Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus und positive Familienanamnese, sowie auf kardiovaskuläre Ereignisse und Medikamentenunverträglichkeiten gelegt wurde.

Nach den aktuellen Beschwerden wurde eine Einstufung in die CCS-Klassifikation der Angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society) und die NYHA-Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz (New York Heart Association) vorgenommen.

2.7.2. Body Mass Index

Der Body mass index diente der Gewichtsklassifikation und wurde nach der folgenden Gleichung berechnet:

$$\text{Body mass index} = \text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$$

Die World Health Organization (WHO) definiert Normalgewicht bei einem BMI von 18,5-24,9 kg/m².

2.7.3. Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung erfolgte unter besonderer Berücksichtigung des kardiovaskulären Systems, wie Palpation und Auskultation des Herzens, Kontrolle der peripheren Pulse und Messung des Blutdrucks und Pulses in Ruhe.

2.7.4. Fragebogen

Mit den Patienten wurde im Rahmen der Visite 1 und 3 ein Fragebogen durchgegangen, der der Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren, aktueller Lebensgewohnheiten und Erkrankung anderer Organsysteme diente.

Ziel war es, Änderungen der Lebensgewohnheiten und Risikofaktoren innerhalb der achtwöchigen Studienteilnahme zu erfassen, die unabhängig von der Medikamenteneinnahme zu einer Veränderung der Endothelfunktion führten.

2.7.5. PROCAM-Score

Assmann et al. 2002 ermittelten in der prospective cardiovascular Münster Studie (PROCAM-Studie) einen Score, mit dem das 10-Jahres-Risiko für das Erleiden eines Myokardinfarktes in Prozent angegeben werden kann.

Kategorien wie Alter, LDL-Cholesterin in mg/dl, HDL-Cholesterin in mg/dl, Triglyceride in mg/dl, Rauchen, Diabetes mellitus, Myokardinfarkt in der Familie und systolischer Blutdruck in mm Hg werden nach Höhe oder Vorhandensein mit Punkten gewichtet, die danach addiert werden und den PROCAM-Score ergeben. In einer Umrechnungstabelle ist gemäß den errechneten Punkten das 10-Jahres-Risiko für akute koronare Ereignisse (in %) abzulesen. Für die Studienpatienten wurde zu Visite 1 und 3 der PROCAM-Score ermittelt.

Danach besteht Übergewicht ab $\geq 25\text{kg/m}^2$ und Untergewicht ab $\leq 18,4\text{ kg/m}^2$.

2.8. Endothelfunktionstest

2.8.1. Flussabhängige Dilatation

Wie von Levine et al. 1996 beschrieben, wurde die Endothelfunktion nicht-invasiv durch die sonographische Messung der flussabhängigen Dilatation der Arteria brachialis dextra bestimmt. Dabei wird durch eine fünfminütige Okklusion des untersuchten Armes eine Ischämie erzeugt, die zu einer Weitstellung der

Widerstandsgefäße des Armes führt. Nach Ablassen der Okklusion kommt es durch die Senkung des peripheren Widerstands zu einer kurzzeitigen, ca. 7fachen Steigerung des arteriellen Blutflusses. Diese Flussteigerung führt zu einer Stimulation der Freisetzung von Stickstoffmonoxid und Prostazyklin, die zu einer nach 60 Sekunden messbaren Vasodilatation führen. Das Ausmaß der Vasodilatation gilt als Maß der Endothelfunktion.

Zweidimensionale Aufnahmen zur Erfassung der Diameteränderung der Arteria brachialis sowie gepulste Dopplerbilder zur Aufnahme der Änderung der Blutflussgeschwindigkeit wurden mit einem Advanced Technology Laboratories (ATL) 7,5 bis 12 Megahertz (MHz) Linearschallkopf auf einem ATL HDI 5000 Ultraschallsystem von Philips aufgenommen.

Die Bilder wurden in einem ruhigen dunklen Raum bei Temperaturen von 20-23°C erstellt. Der Patient ruhte dabei für mindestens 10 Minuten in Rückenlage bevor das erste Bild aufgenommen wurde und verharrte in dieser Position bis zur Aufnahme des letzten Bildes. Der Ultraschallkopf wurde dazu ungefähr 5 cm über der Ellenbogenfalte positioniert.

Zuerst wurden zweidimensionale (2-D-) Ausgangsbilder erstellt, gefolgt von gepulsten Dopplerbildern über die Blutflussgeschwindigkeit, wobei das Signal bei einem Winkel von 67° zum Gefäßlumen und 1,0 mm breiten Grenzen im Zentrum der Arterie gemessen wurde.

Um eine Hyperämie zu erzeugen, wurde eine 8,75 cm breite Blutdruckmanschette (Hokanson®) am Oberarm >50 mmHg über den systolischen Blutdruck oder auf mindestens 200 mm Hg aufgepumpt. Der arterielle Verschluss wurde für 5 Minuten beibehalten, wobei der Ultraschallkopf sorgfältig in der Ausgangsposition gehalten wurde. Der Druck wurde dann schnell abgelassen und gepulste Dopplerbilder über die Flussgeschwindigkeit für 5 Sekunden aufgenommen. 60 Sekunden nach Druckablassen wurden zweidimensionale Bilder der Arteria brachialis für 5 Sekunden aufgenommen.

2.8.2. Endothelunabhängige Dilatation

Wenn keine Unverträglichkeiten gegenüber Nitroglycerin vorlagen und der systolische Blutdruck über 100 mmHg lag, wurden nach einer Ruhezeit von 15 Minuten erneut zweidimensionale und gepulste Ausgangsbilder erstellt. Dazu wurde der Patient

gebeten eine Kapsel Nitroglycerin (Nitrolingual®, 1 Zerbeißkapsel á 0,8mg Glyceroltrinitrat, Pohl Boskamp) zwischen den Zähnen zu zerbeißen und sie danach unter die Zunge zu legen. Während der Kapseleinnahme musste wiederum darauf geachtet werden, den Ultraschallkopf in der Ausgangsposition zu belassen. 4 Minuten nach Einnahme wurden zweidimensionale Bilder der Arteria brachialis über 5 Sekunden aufgenommen, im Anschluss daran gepulste Dopplerbilder über die Flussgeschwindigkeit für weitere 5 Sekunden. Alle Bilder wurden für spätere Analysen im Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) Format aufgenommen.

2.8.3. Auswertung

Der Durchmesser der Arteria brachialis wurde in einem 5 bis 15 mm großen Segment vor und nach Erzeugung der reaktiven Hyperämie ausgewertet. Besondere Sorgfalt musste darauf gelegt werden identische Bereiche auszuwerten, indem auf gleiche anatomische Strukturen geachtet wurde. Zur Auswertung wurde die kommerziell erhältliche Konturenerkennungssoftware (Brachial Analyser, Medical Imaging Application Ltd.) verwendet.

Die flussabhängige Dilatation (FMD) wurde danach aus der prozentualen Änderung zwischen dem Ausgangsdurchmesser der Arteria brachialis und dem Durchmesser 60 Sekunden nach Ende der Okklusion ermittelt.

$$FMD = \frac{d_n - d_v}{d_v} \cdot 100$$

d_n = Durchmesser des Gefäßes 60 Sekunden nach Okklusion

d_v = Ausgangsdurchmesser des Gefäßes

Der Blutfluss der Arteria brachialis in Ruhe und während der reaktiven Hyperämie wurde ermittelt nach folgender Formel:

$$\int V_{f3} \cdot ((\pi \cdot d^2/400) \cdot HF)$$

V_{f3} = Mittleres Flussgeschwindigkeits-Zeit-Integral der ersten 3 Schläge

d = Durchmesser des Gefäßes

HF = Herzfrequenz.

Die relative Änderung des Blutflusses während der reaktiven Hyperämie wurde als prozentuale Flussänderung im Vergleich zum Ausgangswert ausgedrückt.

2.8.4. Reproduzierbarkeit und Wiederholbarkeit

Die Reproduzierbarkeit und Wiederholbarkeit der flussabhängigen Dilatation der Arteria brachialis ist von zahlreichen vorherigen Untersuchern validiert worden. Die Reproduzierbarkeit der Konturenerkennungssoftware ist ebenfalls publiziert worden (Mancini et al. 2002). Zur Validierung der Methode in unserer Arbeitsgruppe wurden 20 gesunde Probanden ohne offensichtliche kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht.

2.8.4.1. Intraobservervariabilität

Zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Bildauswertungssoftware und zum Abschätzen der Intraobservervariabilität wurde eine Ruheuntersuchung von jeder Person verblindet zweimal ausgewertet. Mit der linearen Regressionsanalyse der zwei Gefäßdurchmesser wurde ein Korrelationskoeffizient von 0.99 bestimmt. Die Durchschnittsdifferenz zwischen den Ermittlungen lag bei 0.04 ± 0.05 mm (Mittelwert \pm Standardabweichung) oder $0.9 \pm 1.1\%$ des Gefäßdurchmessers.

2.8.4.2. Variabilität in der Auswertung

Zur Beurteilung der Variabilität zwischen zwei Studien wurden neun Freiwillige zweimal innerhalb von zwei Stunden untersucht. Der durchschnittliche Unterschied zwischen den beiden Bestimmungen vom selben Untersucher lag bei 0.07 ± 0.06 mm (Mittelwert \pm Standardabweichung) für den Ausgangswert und $0.56 \pm 0.57\%$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) für die flussabhängige Dilatation. Um die Variabilität von zwei Studien mit einem langen Zeitintervall dazwischen einschätzen zu können, wurden 17 Freiwillige von einem Untersucher 12 Wochen nach ihrer ersten Messung noch einmal untersucht. Dabei ergab sich eine durchschnittliche Änderung der flussabhängigen Dilatation von 0.27% zwischen den beiden Untersuchungen, in absoluten Werten $2.05 \pm 1.3\%$ (Mittelwert \pm Standardabweichung).

Diese Daten waren mit publizierten Daten anderer Arbeitsgruppen vergleichbar (Duffy et al. 2001).

2.9. Studieninfrastruktur

2.9.1. Hausarztinformationsbrief

Zur Visite 1 erhielt der Patient einen Informationsbrief für seinen Hausarzt (siehe Anhang 8.2.), in dem Inhalt und Ziel der Studie beschrieben waren, verbunden mit der Bitte bestimmte Medikamente, z.B. ACE-Hemmer oder AT1-Blocker, während der Studie weder abzusetzen (bei mehr als 4-wöchiger Einnahme), noch neu zu verschreiben, da diese Medikamente möglicherweise die Endothelfunktion beeinflussen könnten.

2.9.2. Patientenkarte

Ebenfalls zur Visite 1 erhielt der Patient seine Patientenkarte, in der der Name der Studie, Name des Patienten, Randomisierungsnummer, Studienbeginn, eine Kurzbeschreibung der Studie, die Termine zur Visite 2 und 3 sowie Anschrift mit Telefonnummer und Name der Ansprechpersonen für die Studie enthalten waren. Der Patient wurde aufgefordert, diese Karte während der 8-wöchigen Studiendauer immer bei sich zu tragen, damit im Notfall jeder behandelnde Arzt wüsste, an welcher Studie der Patient teilnahm und eine zügige Information des Studienzentrums erfolgen könnte.

2.9.3. Abschlussbrief

Ungefähr 1-2 Wochen nach Studienabschluss erhielten sowohl der Patient wie auch sein behandelnder Hausarzt einen Abschlussbrief (siehe Anhang 8.3.), der die Ergebnisse des Endothelfunktionstestes, sowie die Laboruntersuchungen der Visite 1 und 3 enthielt.

In der Beurteilung wurde ein besonderer Wert auf die Reduktion des LDL-Cholesterins, die veränderte Endothelfunktion sowie Medikamentenverträglichkeit gelegt. Abschließend wurde bei Verträglichkeit eine fortzusetzende Medikamenteneinnahme zur Cholesterinreduktion sowie eine weitere Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren empfohlen.

2.10. Statistische Auswertung

Bei Normalverteilung diente ein ungepaarter T-Test der Auswertung der qualitativen und quantitativen Ausgangsparameter. Wenn keine Normalverteilung gegeben war, wurde ein Rangsummentest zur Auswertung verwendet. Die Häufigkeit diskreter Merkmale (z.B. Diabetes) zwischen beiden Behandlungsgruppen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Zur Erfassung der Unterschiede einer Versuchsperson zwischen Visite 1 und 3, z.B. Änderung des LDL-Cholesterins, wurde ein gepaarter T-Test angewendet. Um die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen am Anfang und Ende der Studie vergleichen zu können, wurde bei Normalverteilung ein ungepaarter T-Test, bei fehlender Normalverteilung ein Rangsummentest angewendet. Zur Überprüfung einer Korrelation zwischen der Änderung der flussabhängigen Dilatation und der Änderung der LDL-Plasmakonzentration wurde der Pearson Product Moment Test angewendet.

3. Ergebnisse

3.1. Studienpopulation

3.1.1. Anzahl eingeschlossener Patienten

Im Zeitraum vom 01.06.2003 bis 15.02.2004 wurden insgesamt 48 Patienten in die Studie eingeschlossen, d.h. 24 Patienten für jeden Behandlungsarm. Die Studie wurde am 15.04.2004 nach Behandlung des 48. Patienten beendet.

3.1.2. Vorzeitige Studienabbrüche

Insgesamt haben 6 Patienten die Studie abgebrochen.

Patient 32-48 erlitt am 16.11.2003 2 Tage nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA) bei schwerer Drei-Gefäß-KHK einen Myokardinfarkt, an dem er verstarb. Am 18.11.2003 erfolgte die Meldung des schweren unerwünschten Ereignisses an die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg. Der Patient gehörte zur Gruppe mit 10mg Atorvastatin und 10mg Ezetimib.

Die anderen 5 Patienten gehörten zur Gruppe mit 80mg Atorvastatin.

Patient 15-48 hat vom 15.-21.08.2003 teilgenommen, klagte über anhaltende Obstipationen, die erst nach Absetzen des Medikamentes sistierten.

Patient 16-48 hat vom 15.-23.08.2003 teilgenommen und klagte ebenfalls über Obstipationen seit 1 Woche, die nach Absetzen der Studienmedikation sistierten.

Patient 30-48 hat vom 12.-26.11.2003 teilgenommen und beschrieb starke Kopf- und Magenschmerzen sowie Durchfall, was ebenfalls nach Absetzen der Studienmedikation sistierte.

Patient 37-48 hat vom 05.-09.12.2003 an der Studie teilgenommen und beschrieb eine aufputschende Wirkung, was zu Schlafstörungen führte.

Patient 47-48 hat vom 30.01.-06.02.2004 teilgenommen und beklagte starke Übelkeit und Mundgeruch.

3.1.3. Baselinekriterien

Bei allen Ausgangsparametern gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Alter, Anteil an Frauen, Rauchern, Mehrgefäßerkrankungen, AT1-Blockern, Calciumantagonisten, Nitrattherapie, sowie systolischer und diastolischer Blutdruck waren fast identisch.

Die Ausgangswerte für Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceride waren in beiden Gruppen nahezu identisch.

In der Gruppe mit 80mg Atorvastatin gab es etwas mehr Patienten mit arterieller Hypertonie im Vergleich zur Gruppe mit 10mg Atorvastatin und 10mg Ezetimib mit 89% vs. 64% ($p= 0,39$), etwas mehr Diabetiker mit 26% vs. 9% ($p= 0,468$) und der PROCAM-Score war mit $20,4\pm 3,2$ vs. $14,5\pm 1,5$ etwas höher in der Gruppe mit 80mg Atorvastatin ($p= 0,286$).

Tabelle 1: Klinische, laborchemische und medikamentöse Ausgangsparameter

	Atorvastatin 80mg	Atorvastatin10mg + Ezetimib 10mg	p
	n= 19	n = 22	
Alter, y	65,3±2,01	65,9±2,27	n.s.
Frauen, n (%)	4 (21)	4 (18)	n.s.
BMI, kg/m ²	27,0±1,06	27,4±0,85	n.s.
Hypertonus, n (%)	17 (89)	14 (64)	n.s.
Raucher, n (%)	4 (21)	5 (23)	n.s.
Diabetes, n (%)	5 (26)	2 (9)	n.s.
Positive Familienanamnese, n (%)	7 (37)	5 (23)	n.s.
Gesamtcholesterin, mg/dl	229,0±7,9	229,7±8,1	n.s.
LDL-Cholesterin, mg/dl	145,6±6,9	147,1±6,2	n.s.
HDL-Cholesterin, mg/dl	51,6±1,9	52,8±3,1	n.s.
Triglyceride, mg/dl	159,2±18,9	166,0±25,7	n.s.
Systolischer Blutdruck (mmHg)	146±6	138±5	n.s.
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	80±2	81±2	n.s.
PROCAM Score (%)	20,4±3,2	14,5±1,5	n.s.
Mehrfgefäßerkrankung, n (%)	11 (58)	14 (64)	n.s.
ACE-Hemmertherapie, n (%)	10 (53)	6 (27)	n.s.
AT1-Blockertherapie, n (%)	3 (16)	3 (14)	n.s.
Calciumantagonistentherapie, n (%)	1 (5)	2 (9)	n.s.
Nitrattherapie, n (%)	2 (11)	1 (5)	n.s.

Die Daten sind als Mittelwert±SEM oder Anzahl n (%) angegeben.

3.2. Endothelfunktion

Flussabhängige Dilatation der Arteria brachialis

Die beiden Studiengruppen haben sich in ihrem Ausgangsdiameter der Arteria brachialis, der reaktiven Hyperämie sowie der Flussabhängigen Dilatation (FMD) bei Visite 1 nicht signifikant unterschieden. Die Gruppe mit 80mg Atorvastatin zeigte zur Visite 1 eine etwas geringere flussabhängige Dilatation der Arteria brachialis im Vergleich zur Gruppe mit 10mg Atorvastatin und 10mg Ezetimib ($3,56 \pm 0,5\%$ vs. $4,38 \pm 0,3\%$ ($p=0,159$)).

Während die Behandlung mit 80mg Atorvastatin zu einem signifikanten Anstieg der FMD führte (siehe Tabelle 2), kam es bei der Behandlung mit 10mg Atorvastatin und 10mg Ezetimib zu keiner Änderung der FMD. Die Änderungen der FMD korrelierten in keiner der Behandlungsgruppen mit den Änderungen der LDL-Plasmakonzentration, was für einen cholesterinunabhängigen Effekt der Statintherapie spricht (Atorvastatin 80mg: $p=0,219$; Atorvastatin 10mg + Ezetimib 10mg: $p=0,379$).

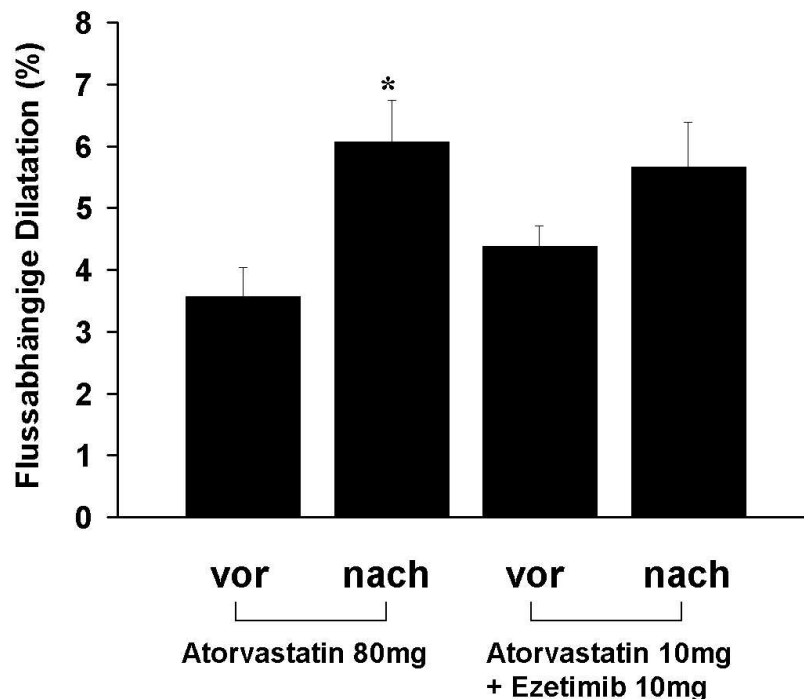


Abbildung 3: Einfluss einer achtwöchigen Behandlung mit Atorvastatin 80mg/d oder Atorvastatin 10mg/d+Ezetimib10mg/d auf die flussabhängige Dilatation der Arteria brachialis. * $p < 0.005$ vs. vor der Behandlung

Tabelle 2: Ergebnisse der flussabhängigen Dilatation

	Atorvastatin 80mg	Atorvastatin 10mg + Ezetimib 10mg	p
	n= 19	n = 22	
Ausgangsdiameter der Arteria brachialis (mm)			
V 1	4,83±0,15	4,94±0,13	0,576
V 3	4,70±0,18	4,89±0,13	0,388
p	0,061	0,443	
Reaktive Hyperämie (% Zunahme)			
V 1	730±71	718±67	0,904
V 3	653±58	727±86	0,361
p	0,402	0,938	
Flussabhängige Zunahme des Diameters (mm)			
V 1	0,18±0,02	0,22±0,02	0,196
V 3	0,28±0,03	0,27±0,03	0,786
p	0,004	0,212	
Flussabhängige Dilatation, FMD (%)			
V 1	3,56±0,5	4,38±0,3	0,159
V 3	6,07±0,7	5,66±0,7	0,682
p	0,003	0,154	

Die Daten sind als Mittelwert±SEM angegeben.

3.3. Endothelunabhängige Dilatation

Nitroglycerin-induzierte Dilatation

Die beiden Studiengruppen waren bezüglich ihrer Ausgangsdiameter der Arteria brachialis und der Nitroglycerin-induzierten Dilatation (NMD) bei Studienbeginn vergleichbar.

Während die Behandlung mit 80mg Atorvastatin zu einem signifikantem Anstieg der NMD führte (siehe Tabelle 3), kam es unter der Behandlung mit 10mg Atorvastatin und 10mg Ezetimib zu keiner Änderung der NMD.

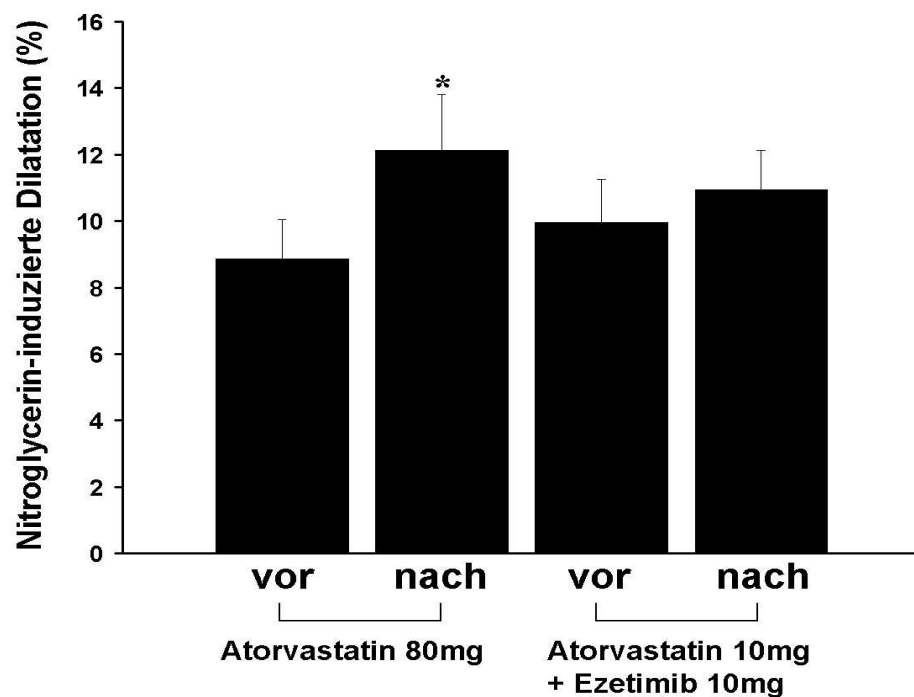


Abbildung 4: Einfluss einer achtwöchigen Behandlung mit Atorvastatin 80mg/d oder Atorvastatin 10mg/d+Ezetimib10mg/d auf die Nitroglycerin-induzierte Dilatation der Arteria brachialis. * p<0.05 vs. vor der Behandlung

Tabelle 3: Ergebnisse der Nitroglycerin-induzierten Dilatation

	Atorvastatin 80mg	Atorvastatin 10mg + Ezetimib 10mg	p
	n= 17	n = 20	
Ausgangsdiameter der Arteria brachialis (mm)			
V 1	4,81±0,18	4,88±0,14	0,765
V 3	4,72±0,19	4,97±0,15	0,310
p	0,296	0,595	
Reaktive Zunahme (%)			
V 1	34±9	33±8	0,927
V 3	35±14	36±11	0,556
p	0,980	0,802	
Nitroglycerin-induzierte Zunahme des Diameters (mm)			
V 1	0,42±0,06	0,47±0,05	0,522
V 3	0,55±0,07	0,52±0,05	0,750
p	0,026	0,378	
Nitroglycerin-induzierte Dilatation NMD (%)			
V 1	8,87±1,19	9,95±1,30	0,547
V 3	12,13±1,67	10,95±1,19	0,558
p	0,017	0,452	

Die Daten sind als Mittelwert±SEM angegeben.

3.4. Lipidstatus

Beide Behandlungsgruppen führten zu einer signifikanten Reduktion von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceriden (siehe Tabelle 4).

Das HDL-Cholesterin zeigte in beiden Gruppen keine signifikante Änderung zwischen beiden Visiten.

Tabelle 4: Ergebnisse der Untersuchung der Blutfettwerte

	Atorvastatin 80 mg	Atorvastatin 10mg + Ezetimib 10mg	p
Gesamtcholesterin in mg/dl			
V 1	229,0±7,9	229,7±8,1	0,950
V 3	132±5,9	145,5±8,8	0,231
p	<0,001	<0,001	
LDL-Cholesterin in mg/dl			
V 1	145,6±6,9	147,1±6,2	0,875
V 3	57,2±4,9	66,7±6,1	0,218
p	<0,001	<0,001	
HDL-Cholesterin in mg/dl			
V 1	51,6±1,9	52,8±3,1	0,990
V 3	54,2±2,4	54,2±3,5	0,997
p	0,158	0,401	
Triglyceride in mg/dl			
V 1	159,2±18,9	166,0±25,7	0,927
V 3	107,5±9,0	127,8±17,3	0,734
p	0,008	0,036	

Die Daten sind als Mittelwert±SEM angegeben.

3.5. Klinisch-chemische Blutuntersuchungen

Auch bei den klinischen Laborparametern gab es in den Ausgangswerten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Die Gruppe mit 80mg Atorvastatin hatte etwas höhere Nüchternglucosewerte als die Gruppe mit 10mg Atorvastatin und 10mg Ezetimib (siehe Tabelle 5). Ebenso waren die HbA1c-Werte in der Gruppe mit 80mg Atorvastatin etwas höher als in der Gruppe mit 10mg Atorvastatin und 10mg Ezetimib. Der geringfügige Unterschied zwischen beiden Gruppen lässt sich durch den höheren Diabetikeranteil in der Gruppe mit 80mg Atorvastatin erklären (26% vs. 9%).

Im Vergleich zur Visite 1 kam es zu keiner signifikanten Änderung der Nüchternglucose- oder HbA1c-Werte.

Sowohl Folsäure als auch Homocystein waren zu Beginn der Studie in der Gruppe mit 80mg Atorvastatin geringfügig, aber nicht signifikant, höher als in der Gruppe mit 10mg Atorvastatin und 10mg Ezetimib.

Im Verlauf der Studie kam es zu keiner signifikanten Änderung des Homocysteins, während sich die Folsäure in der Gruppe mit 80mg Atorvastatin signifikant verringerte und in der Gruppe mit 10mg Atorvastatin und 10mg Ezetimib nahezu gleich blieb (siehe Tabelle 5).

Beim hs-CRP gab es zur Visite 1 keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Versuchsgruppen und es kam zur Visite 3 zu einem signifikantem Abfall in beiden Gruppen. Dabei unterschied sich die Reduktion zwischen beiden Gruppen nicht signifikant. Wenn hingegen nur Patienten mit hs-CRP-Werten $\leq 5,0\text{mg/l}$ verglichen wurden, fiel auf, dass die Behandlung mit 80mg Atorvastatin zu einer deutlicheren Reduktion des hs-CRP geführt hat ($2,6\pm 0,5\text{mg/l}$ auf $0,8\pm 0,2\text{mg/l}$ ($p=0,001$)) als die Behandlung mit 10mg Atorvastatin und 10mg Ezetimib ($2,4\pm 0,5\text{mg/l}$ auf $1,4\pm 0,3\text{mg/l}$ ($p=0,005$)).

Auffällig war in der Gruppe mit 80mg Atorvastatin eine fast signifikante Abnahme der Harnsäurewerte, während sie in der Gruppe mit 10mg Atorvastatin und 10mg Ezetimib identisch blieben.

Tabelle 5: Ergebnisse der klinisch-chemischen Blutuntersuchungen

	Atorvastatin 80 mg	Atorvastatin 10mg + Ezetimib 10mg	p
Nüchternglucose (mg/dl)			
V 1	124,8±7,9	109,3±3,5	0,202
V 3	133,1±13,3	108,8±4,3	0,403
p	0,487	0,904	
HbA1c (%)			
V 1	6,1±0,2	5,8±0,1	0,153
V 3	6,1±0,2	5,8±0,1	0,237
p	0,618	1,0	
Folsäure (µg/l)			
V 1	9,6±1,0	8,0±0,7	0,194
V 3	8,1±0,8	8,2±0,8	0,871
p	0,034	0,458	
Homocystein (µmol/l)			
V 1	13,4±1,3	10,9±0,7	0,206
V 3	13,6±1,3	11,4±0,5	0,104
p	0,883	0,499	
hs-CRP (mg/l)			
V 1	7,6±2,5	7,5±1,8	0,810
V 3	2,7±1,2	2,3±0,5	0,137
p	<0,001	<0,001	
Harnsäure (mg/dl)			
V1	6,7±0,6	6,2±0,3	0,764
V3	5,4±0,3	6,1±0,3	0,105
p	0,006	0,626	

Die Daten sind als Mittelwert±SEM angegeben.

3.6. PROCAM-Score

In beiden Gruppen wurde zu Visite 1 und 3 der PROCAM-Score ermittelt. Dabei ergab sich in der Gruppe mit 80mg Atorvastatin eine signifikante Verringerung des prozentualen Risikoscores von $20,4 \pm 3,2 \%$ auf $8,3 \pm 1,5 \%$ ($p < 0,001$).

In der Gruppe mit 10mg Atorvastatin und 10mg Ezetimib veränderte sich der Score signifikant von $14,5 \pm 1,5 \%$ auf $6,2 \pm 1,0 \%$ ($p < 0,001$).

Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren sowohl zur Visite 1 wie auch zur Visite 3 nicht signifikant.

Auffällig war ein nicht signifikant höherer PROCAM-Score in der Gruppe mit 80mg Atorvastatin im Vergleich zur anderen Gruppe. Dieses lässt sich durch die geringfügig höhere Zahl an Hypertonikern (89% vs. 65%) und Diabetikern (26% vs. 9%) erklären.

3.7. Medikamentenverträglichkeit

3.7.1. Nebenwirkungen

In der Gruppe mit 80mg Atorvastatin haben 5 Patienten die Studie abgebrochen, wobei 1 Patient Diarrhoe, 2 Patienten Obstipation, 1 Patient Übelkeit, 1 Patient Kopfschmerzen und 1 Patient Schlafstörungen angaben.

In der Gruppe mit 10mg Atorvastatin und 10mg Ezetimib ist 1 Patient an einem Myokardinfarkt verstorben. Dieses schwere unerwünschte Ereignis wurde nicht in einen kausalen Zusammenhang mit der Einnahme der Studienmedikation gebracht.

Die anderen Patienten wurden zu Visite 2 und 3 bezüglich aufgetretener Nebenwirkungen befragt. Dabei zeigten sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Tabelle 6: Nebenwirkungen der Studienmedikation

	Atorvastatin 80 mg	Atorvastatin 10mg + Ezetimib 10mg
Diarrhoe	0	1
Obstipation	0	1
Flatulenz	2	1
Erbrechen	0	1
Kopfschmerzen	1	1
Muskelschmerzen	2	2

Daten sind als Patientenzahl n angegeben.

3.7.2. Laborparameter zur Überprüfung der Medikamentenverträglichkeit

Zur Untersuchung medikamentöser Nebenwirkungen wurden in beiden Studiengruppen die Plasmaaktivitäten der Transaminasen (GOT, GPT) und des Muskelenzyms Creatinkinase bestimmt. Dabei fiel auf, dass in der 80mg Atorvastatingruppe die Aktivität der GPT signifikant anstieg, während die GOT sich nicht signifikant veränderte (siehe Tabelle 6). Auch die CK-Aktivität stieg signifikant an. Alle gemessenen Änderungen blieben jedoch innerhalb der Normwerte und sind daher ohne klinische Bedeutung.

In der Gruppe mit 10mg Ezetimib und 10mg Atorvastatin blieb die GOT-Aktivität annähernd gleich, während die GPT-Aktivität signifikant anstieg. Die CK-Aktivität zeigte keine signifikanten Änderungen.

Bei der Kreatininplasmakonzentration gab es keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen und auch keine Veränderungen zwischen Visite 1 und 3.

Tabelle 7: Blutuntersuchungen zur Überprüfung der Medikamentenverträglichkeit

	Atorvastatin 80mg	Atorvastatin 10mg + Ezetimib 10mg	p
Kreatinin (mg/dl)			
V 1	1,0±0,07	1,0±0,05	0,969
V 3	0,9±0,05	1,0±0,04	0,521
p	0,094	0,380	
GOT (U/l)			
V 1	25,3±2,1	30,3±6,0	0,705
V 3	28,2±1,5	29,6±1,8	0,538
p	0,104	0,216	
GPT (U/l)			
V 1	24,3±2,8	30,5±5,8	0,754
V 3	32,8±3,3	34,3±4,1	0,886
p	<0,001	0,018	
CK (U/l)			
V 1	97,6±14,4	82,7±11,3	0,347
V 3	116,4±19,0	81,7±10,0	0,082
p	0,018	0,733	

Die Daten sind als Mittelwert±SEM angegeben.

4. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen erstmals, dass die Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit Atorvastatin unabhängig von dem cholesterinsenkenden Effekt zu einer Verbesserung der endothelialen Dysfunktion führt. Darüber hinaus hat die Behandlung mit Atorvastatin auch die endothelunabhängige Dilatation cholesterinunabhängig verbessert. Diese Befunde sprechen für eine wichtige funktionelle Bedeutung der pleiotropen Effekte der Statine. Diese Verbesserung der Gefäßfunktion war mit einer Reduktion des C-reaktiven Proteins als Entzündungsmarker assoziiert.

Experimentelle und klinische Studien haben die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion als eine frühe Stufe der Atherosklerose identifiziert (Zeiger et al. 1991 b; Freimann et al. 1986; Warnholtz et al. 2001). Die Erhöhung des Serum-LDL-Cholesterins und die oxidierte Form des LDL-Cholesterins spielen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der endothelialen Dysfunktion und der Pathogenese der Atherosklerose (Li et al. 2003). Ohara et al. (1995) konnten zeigen, dass sich die endotheliale Dysfunktion bei mit cholesterinreicher Diät gefütterten Kaninchen nach Wechsel auf eine normale Kost wieder normalisiert. Ebenso ergaben Untersuchungen von Tamai et al. 1997, dass eine einzige LDL-Aphärese zu einer Verbesserung der Endothelfunktion führt, was für einen kausalen Zusammenhang zwischen der LDL-Cholesterinplasmakonzentration und der endothelialen Dysfunktion spricht. Aufgrund dieser Befunde wurden mehrere Studien durchgeführt, um den Effekt der cholesterinreduzierenden Statintherapie auf die endotheliale Dysfunktion in Koronargefäßen wie auch in peripheren Arterien bei Patienten mit und ohne koronare Herzkrankheit zu untersuchen. Die meisten Studien zeigten dabei in peripheren Arterien eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion als Antwort auf die Statintherapie (Simons et al. 1998; Frick et al. 2002; Wassmann et al. 2004; Sondergaard et al. 2003), während die Ergebnisse bezüglich der Koronargefäße variierten (O'Driscoll et al. 1997; Treasure et al. 1995; Anderson et al. 1995; Vita et al. 2000).

Vor kurzem untersuchten drei randomisierte, kontrollierte Studien kurzzeitige Effekte von Statinen auf die endotheliale Dysfunktion, um die direkten Effekte von Statinen auf die Endothelfunktion zu einem Zeitpunkt zu untersuchen, bei dem noch keine

Cholesterinsenkung nachweisbar ist (Wassmann et al. 2003; Tsunekawa et al. 2001; Vita et al. 2003).

In Koronargefäßen fanden Wassmann et al. 2003 eine signifikante Verbesserung des acetylcholininduzierten Diameters und Flusses, sogar nach einer einmaligen Gabe von 80mg Atorvastatin.

In bezug auf die periphere Endothelfunktion zeigte die Behandlung von älteren Diabetikern über drei Tage mit Cerivastatin eine signifikante Verbesserung der flussabhängigen Dilatation der Arteria brachialis (Tsunekawa et al. 2001), während in einer anderen Studie eine zweitägige Behandlung mit Atorvastatin 80mg/d bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verglichen mit einer Placebogruppe keine signifikante Verbesserung der flussabhängigen Dilatation der Arteria brachialis brachte (Vita et al. 2003). In der letzteren Studie war jedoch eine signifikante Verbesserung sowohl in der Placebo- als auch in der Atorvastatingruppe nachweisbar. Möglicherweise lag der positive Effekt in der Placebogruppe an einem etwas höheren Anteil von Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen es im Rahmen des akuten Koronarsyndroms zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Endothelfunktion gekommen ist, die innerhalb der zweitägigen Studiendauer rückläufig war.

Die akute Verbesserung der endothelialen Dysfunktion unter einer kurzzeitigen Statintherapie deutet auf cholesterinunabhängige Effekte von Statinen bei kardiovaskulären Erkrankungen hin.

4.1. Endothelabhängige Dilatation

Das Design der vorliegenden Arbeit war so konzipiert, dass zwei Behandlungsgruppen mit unterschiedlichen Statindosierungen bei gleicher Senkung der Cholesterinplasmakonzentration untersucht werden konnten. Zu diesem Zweck wurde die Behandlung mit Atorvastatin 10mg mit dem selektiven Cholesterinreabsorptionshemmer Ezetimib kombiniert. Vergleichbar mit bisher publizierten Daten (Ballantyne et al. 2003) zeigte die Kombination von Ezetimib 10mg pro Tag mit Atorvastatin 10mg pro Tag in der vorliegenden Arbeit die gleiche LDL-cholesterinsenkende Wirkung wie die Monotherapie mit 80mg Atorvastatin pro Tag. Die unterschiedliche Wirkung auf die flussabhängige Dilatation der Arteria brachialis in der hochdosierten im Vergleich zur niedrigdosierten Atorvastatingruppe kann dadurch den cholesterinunabhängigen Effekten zugeschrieben werden.

In der vorliegenden Arbeit hat die hochdosierte, nicht aber die niedrigdosierte, Atorvastatintherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Endothelfunktion geführt, was auf eine konzentrationsabhängige Beziehung der Statine auf die Endothelfunktion hindeutet. Außerdem spricht die fehlende Korrelation der Änderung der flussabhängigen Dilatation mit der Änderung der LDL-Cholesterinplasmakonzentration für einen cholesterinunabhängigen Effekt der Statintherapie.

In der Literatur gibt es eine zunehmende Anzahl an Beweisen dafür, dass Statine eine Vielzahl kardiovaskulär protektiver Effekte unabhängig von ihrer Cholesterinsenkung ausüben (siehe Übersichtsarbeit von Takemoto et al. 2001). Als ein möglicher Mechanismus dieser pleiotropen Effekte der Statine wird die Hemmung der Isoprenylierung kleiner GTP-bindender Proteine (z.B. rho, rac) propagiert. Die Hemmung von rho und rac führt zu einer Reduktion der Aktivität und Expression der NAD(P)H Oxidase (Wassmann et al. 2001 a), eine der wichtigsten enzymatischen vaskulären Superoxidquellen, und zu einer Zunahme der Expression (Laufs et al. 1998 b) und Stabilität (Laufs et al. 1998 a) der endothelialen NO-Synthase. Ein wichtiger Pathomechanismus der Entwicklung einer Atherosklerose ist die Steigerung der Produktion sauerstofffreier Radikale durch Aktivierung von NAD(P)H Oxidasen, die durch Bindung von NO zur Reduktion der NO-Bioverfügbarkeit mit daraus resultierender endothelialer Dysfunktion führt (Warnholtz et al. 1999). Die Hemmung der NAD(P)H Oxidase und Steigerung der eNOS- Stabilität mit daraus resultierender Erhöhung der vaskulären NO-Bioverfügbarkeit wäre daher ein möglicher Erklärungsansatz für die Verbesserung der Endothelfunktion durch eine Statintherapie.

Die meisten Studien, die den Effekt von Statinen auf die Endothelfunktion untersucht haben, haben entweder Einzelgaben von Statinen (Wassmann et al. 2004; Vita et al. 2003) oder verschiedene Statindosierungen mit unterschiedlichen Effekten auf die LDL-Cholesterinreduktion (Brown et al. 2004) benutzt oder haben eine Statintherapie mit anderen cholesterinsenkenden Medikamenten kombiniert (Simons et al. 1998; Wang et al. 2003). Dagegen wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit die erste randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt, die den Effekt unterschiedlicher Statindosierungen bei gleicher Cholesterinreduktion auf die Endothelfunktion an Menschen untersucht hat, um die Bedeutung der pleiotropen Effekte einer langfristigen Statintherapie auf die Endothelfunktion zu untersuchen.

4.2. Nitroglycerin-induzierte endothelunabhängige Dilatation

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass eine Statintherapie unabhängig von der Cholesterinsenkung zu einer Verbesserung der endothelunabhängigen Dilatation führt. Dieses weist daraufhin, dass sich der günstige Effekt einer Statintherapie über das Endothel hinaus auch auf die Modulation der Dysfunktion glatter Muskelzellen und/oder der Gefäßdehnbarkeit erstreckt.

Die meisten der bisher publizierten Studien, die die nitroglycerin-induzierte Dilatation in atherosklerotisch veränderten Arterien untersucht haben, haben eine unveränderte endothelunabhängige Dilatation gefunden (Zeiger et al. 1991 a; Anderson et al. 1996). Es wurde daher bisher angenommen, dass die Atherosklerose funktionell primär zu einer Störung des Endothels führt. Dagegen fanden Raitakari et al. 2001 bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eine abgeschwächte Empfindlichkeit der Arteria brachialis für Nitroglycerin. Studien von Adams et al. 1998 an Erwachsenen mit Risikofaktoren für eine Atherosklerose haben gezeigt, dass eine Dysfunktion der glatten Muskelzellen unabhängig von einer endothelialen Dysfunktion auftreten kann. Darüber hinaus haben experimentelle Studien neben einer gesteigerten endothelialen Superoxidanionenproduktion auch eine markante Zunahme der Superoxidanionenproduktion in glatten Gefäßmuskelzellen gezeigt (Miller et al. 1998). Weiterhin gibt es experimentelle Beweise dafür, dass pleiotrope Effekte von Statinen nicht nur am Endothel wirken, sondern auch an den glatten Muskelzellen der Gefäße. Statine inhibieren den plättchenabhängigen Wachstumsfaktor PDGF, der die Proliferation glatter Muskelzellen induziert (Laufs et al. 1999), reduzieren die Aktivität der NADPH-Oxidase und verringern die Expression des AT1-Rezeptors (Wassmann et al. 2001b).

Interessanterweise haben zwei kürzlich publizierte Studien gefunden, dass eine Statintherapie die Nitrattoleranz bei normocholesterinämischen Ratten (Fontaine et al. 2003) und bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung verhindern kann (Inoue et al. 2003).

Obwohl die Ergebnisse der Studien, die den Effekt der Statintherapie auf die nitroglycerininduzierte Dilatation untersucht haben, kontrovers sind (Frick et al. 2002; Sondergaard et al. 2003; Vita et al. 2003; Wang et al. 2003), bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit das Gesamtkonzept der pleiotropen Effekte von Statinen, dass

sich die cholesterinunabhängigen Effekte einer Statintherapie auf die gesamte Gefäßwand erstrecken.

4.3. Klinisch-chemische Blutuntersuchungen

Das C-reaktive Protein gilt als Marker für Entzündungsprozesse bei der Atherosklerose und als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung und den Verlauf einer Atherosklerose (Ridker et al. 2003). Statine reduzieren dosisabhängig die Höhe des C-reaktiven Proteins (Hognestad et al. 2004), eine Wirkung, die auch bei einer Kombination mit Ezetimib ausgeprägt ist (Ballantyne et al 2003). In der vorliegenden Arbeit haben beide Behandlungen zu einer signifikanten Reduktion des CRP geführt, wobei die hochdosierte Atorvastatingruppe einen starken Effekt auf die CRP-Reduktion hatte, was auf einen konzentrationsabhängigen antiinflammatorischen Effekt von Atorvastatin hinweist.

Die Wirkung der Harnsäure im Serum auf die Endothelfunktion ist bisher unklar, da einerseits das Zufügen von Harnsäure in vitro die endotheliale Dysfunktion bei ApoE-k.o. Mäusen verbessert (Laursen et al. 2001), aber andererseits die Reduktion von Harnsäure im Serum durch Allopurinol die endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz verbessert (Doehner et al. 2002). Athyros et al. 2004 haben gezeigt, dass Harnsäure im Serum ein unabhängiger Risikofaktor für koronare Ereignisse ist, und dass Atorvastatin signifikant die Harnsäureserumkonzentration reduziert. In der vorliegenden Arbeit hat nur die hochdosierte Atorvastatinbehandlung zu einer Reduktion der Harnsäureplasmakonzentration geführt.

Ein weiterer Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist eine erhöhte Homocysteinkonzentration im Blut. In einer Studie von Millionis et al. (2003) führte eine Behandlung mit Fenofibraten (200mg/d) zu einer signifikanten Erhöhung des Homocysteins, während eine Behandlung mit Atorvastatin (40mg/d) oder Simvastatin (40mg/d) keinen Einfluss auf den Homocysteinspiegel hatte. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit haben diese Befunde bestätigt. Möglicherweise bedeutet das Verhindern eines Anstiegs von Homocystein im Plasma schon einen vasoprotektiven Effekt. Ein Homocystein-reduzierender Effekt war in dem Kollektiv der vorliegenden Arbeit nicht unbedingt zu erwarten, da die durchschnittliche Homocysteinplasmakonzentration bei Visite 1 und 3 schon im oberen Normbereich lag. Die Veränderung der Folsäureplasmakonzentration war möglicherweise durch

veränderte nutritive Einflüsse und nicht durch den Einfluss der Studienmedikation bedingt.

4.4. Grenzen der Studie

In der vorliegenden Studie gab es keinen Behandlungsarm mit einer Ezetimib Monotherapie, weil der Effekt einer Statintherapie auf die Endothelfunktion bei vergleichbarer Cholesterinplasmakonzentration untersucht werden sollte. Eine Ezetimib Monotherapie wäre jedoch weniger effektiv bezüglich der Cholesterinreduktion als Atorvastatin 10mg oder 80mg pro Tag, so dass es unmöglich gewesen wäre, eine vergleichbare Cholesterinplasmakonzentration zu erreichen. Es ist daher nicht möglich einen negativen Einfluss von Ezetimib auf die Endothelfunktion auszuschließen, der möglicherweise zu dem schwächeren Effekt der Atorvastatin 10mg Behandlung beigetragen haben könnte.

4.5. Schlussfolgerung

Zusammenfassend hat die vorliegende Arbeit gezeigt, dass eine hochdosierte Atorvastatintherapie die endothelabhängige und die nitroglycerininduzierte endothelunabhängige Dilatation peripherer Leitungsarterien unabhängig von der Cholesterinreduktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit verbessert, und dass antiinflammatorische Wirkungen der Statintherapie zu diesen pleiotropen Effekten beitragen. Diese Ergebnisse sind ein weiterer Hinweis für die besondere Bedeutung der pleiotropen Effekte von Statinen. Groß angelegte klinische Studien, die die Auswirkung einer niedrigdosierten Statintherapie in Kombination mit Ezetimib mit einer hochdosierten Statinmonotherapie bezüglich der Mortalität vergleichen, müssen klären, ob die pleiotropen Effekte der Statine zu einer Verbesserung der Prognose für Patienten mit koronarer Herzkrankheit beitragen.

5. Zusammenfassung

Die Behandlung mit Statinen ist ein wichtiger Bestandteil der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit. In der letzten Zeit haben sich die Hinweise verdichtet, dass von der cholesterinsenkenden Wirkung unabhängige, so genannte pleiotrope, Effekte zu den kardiovaskulär protektiven Wirkungen einer Statintherapie beitragen. Die Prognose der koronaren Herzkrankheit hängt wesentlich von dem Ausmaß einer endothelialen Dysfunktion ab. In wieweit pleiotrope Effekte der Statine die endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit günstig beeinflussen, wurde bis jetzt noch nicht im Rahmen randomisierter Studien untersucht. Die Kombination eines niedrigdosierten Statins mit dem neuen Cholesterinreabsorptionshemmer Ezetimib führt zu einer vergleichbaren Cholesterinreduktion wie eine hochdosierte Statinmonotherapie und ermöglicht es daher, die pleiotropen Effekte einer Statintherapie zu untersuchen. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Überprüfung der Hypothese, dass bei vergleichbarer Cholesterinreduktion eine hochdosierte Atorvastatinbehandlung im Vergleich zu einer niedrigdosierten Atorvastatinbehandlung die endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit koronare Herzkrankheit stärker verbessert. Dazu wurden 48 Patienten mit koronarer Herzkrankheit im Rahmen einer monozentrischen, randomisierten Doppelblindstudie für 8 Wochen entweder mit Atorvastatin 80mg pro Tag (A80) oder Atorvastatin 10mg + Ezetimib 10mg pro Tag (A10E10) behandelt. Die flussabhängige Dilatation der Arteria brachialis (FMD) als Marker der Endothelfunktion, die nitroglycerin-induzierte Dilatation (NMD) als Marker der Funktion der glatten Gefäßmuskulatur, der Lipidstatus und verschiedene biochemische Plasmakonzentrationen (hs-CRP, Harnsäure, Homocystein, Folsäure) wurden vor und am Ende der Behandlung gemessen. Gesamtcholesterin, Triglyceride und LDL-Cholesterin wurden ohne Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen signifikant reduziert (LDL-Cholesterin: A80: $-60,7 \pm 3,6\%$ vs. A10E10: $-54,6 \pm 5,2\%$). A80 führte zu einer signifikanten Verbesserung der FMD ($3,6 \pm 0,5\%$ vor vs. $6,1 \pm 0,7\%$ am Ende der Behandlung, $p=0,003$), der NMD ($8,9 \pm 1,2\%$ vor vs. $12,1 \pm 1,7\%$ am Ende der Behandlung, $p=0,02$), sowie einer Reduktion des hs-CRP ($2,6 \pm 0,5\text{mg/l}$ vor vs. $0,8 \pm 0,2\text{mg/l}$ am Ende der Behandlung, $p=0,001$). Dagegen kam es bei A10E10 zu keiner Veränderung der FMD ($4,4 \pm 0,3\%$ vor vs. $5,7 \pm 0,75\%$ am Ende der Behandlung, $p=0,15$) und der NMD ($10,0 \pm 1,3\%$ vor vs. $11,0 \pm 1,2\%$ am Ende der Behandlung, $p=0,45$). Die Reduktion des hs-CRP war vergleichbar ($2,4 \pm 0,5\text{mg/l}$ vor vs. $1,4 \pm 0,3\text{mg/l}$

am Ende der Behandlung, $p=0,005$) mit der A80 Gruppe. In beiden Behandlungsgruppen gab es keine Korrelation zwischen der Änderung der FMD und der Änderung der LDL-Plasmakonzentration. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die pleiotropen Effekte einer Atorvastatintherapie eine wichtige Rolle bei der Verbesserung der endothelabhängigen und -unabhängigen Dilatation bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit spielen.

6. Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Hemmstoffe des Angiotensin converting enzyme
ALAT	Alaninaminotransferase
ASAT	Aspartataminotransferase
AT ₁ -Blocker	Angiotensin 1-Rezeptorblocker
ATL	Advanced Technology Laboratories
BMI	englisch: body mass index
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatinkinase; CK-MB ist Isoenzym
CRP	C-reaktives Protein
CSE-Hemmer	Cholesterinsynthesehemmer
DICOM	englisch: Digital Imaging and Communications in Medicine
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase
FMD	Flussabhängige Dilatation (englisch: flow mediated dilation)
GCP	englisch: good clinical practice
GTP	Guanosintriphosphat
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c}
Hg	chemisches Symbol für Quecksilber
HDL	englisch: high density lipoprotein
HMG-CoA	β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-Coenzym A
hs-CRP	hochsensitiv gemessenes C-reaktives Protein
LDL	englisch: low density lipoprotein
LV-Angiographie	linksventrikuläre Angiographie
MHz	Megahertz
MS Excel	Microsoft Excel
NAD(P)H	reduziertes Nicotinamidadenindinukleotid-(phosphat)
NMD	Nitroglycerin-induzierte Dilatation (englisch: nitroglycerin mediated dilation)
NO	Stickstoffmonoxid

NYHA	New York Heart Association
PP	Pyrophosphat , z.B. Farnesylpyrophosphat
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie (englisch: percutaneous transluminal coronary angioplasty)
2-D-Bilder	zweidimensionale Bilder
PROCAM-Score	prospective cardiovascular Münster-Score
WHO	englisch: World Health Organization

7. Literaturverzeichnis

1. Adams MR, Robinson J, McCredie R, Seale JP, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS (1998) Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 32:123-7
2. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P (1995) The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Eng J Med* 332:488-93
3. Anderson TJ, Meredith IT, Charbonneau F, Yeung AC, Dyce M, Selwyn AP, Ganz P (1996) Nitroglycerin-induced coronary vasodilation is not enhanced in patients with impaired endothelium-dependent dilation. *J Am Coll Cardiol* 28:580-4
4. Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002) Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular munster (PROCAM) Study. *Circulation* 105:310-5
5. Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Milionis HJ, Mikhailidis DP; GREACE Study Collaborative Group (2004) Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary-heart disease Evaluation (GREACE) study. *Am J Kidney Dis* 43(4):589-99
6. Ballantyne C M, Houri J , Notarbartolo A , Melani L , Lipka LJ, Suresh R, Sun S, Le Beaut AP, Sager PT, Vettri EP, Ezetimibe Study Group (2003) Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective randomised, double-blind trial. *Circulation* 107:2409-15
7. Brown SL, Raal FJ, Panz VR, Stevens BA, Veller MG (2004) High-dose atorvastatin therapy is required for significant improvement of endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolaemic patients. *Cardiovasc J S Afr* 15:70-5
8. Clarke R, Lewington S, Donald A, Johnston C, Refsum H, Stratton I, Jacques P, Breteler MM, Holman R (2001) Underestimation of the importance of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease in epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* 8:363-9

9. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, Schuler G, Coats AJ, Anker SD, Hambrecht R (2002) Effects of xanthin oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 105:2619-24
10. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM (1998) Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Jama* 279:1615-1622
11. Duffy SJ, Keaney JF Jr, Holbrook M, Gokce N, Swerdloff PL, Frei B, Vita JA (2001) Short- and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104:151-6
12. Fontaine D, Otto A, Fontaine J, Berkenboom G (2003) Prevention of nitrate tolerance by long-term treatment with statins. *Cardiovasc Drugs Ther* 17:123-8
13. Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD, Armstrong ML, Harrison DG (1986) Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholin and thrombin in primates. *Circ Res* 58:783-9
14. Frick M, Alber HF, Hugel H, Schwarzacher SP, Pachinger O, Weidinger F (2002) Short- and long-term changes of flow-mediated vasodilation in patients under statin therapy. *Clin Cardiol* 25:291-4
15. Harrison DG (1994) Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Basic Res Cardiol* 89:87-102
16. Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7-22
17. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T (2001) Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104:2673-8
18. Hognestad A, Aukrust P, Wergeland R, Stokke O, Gullestad L, Semb AG, Holm T, Andreasson AK, Kjekshus JK (2004) Effects of conventional and aggressive statin treatment on markers of endothelial function and inflammation. *Clin Cardiol* 27:199-203

19. Inoue T, Takayanagi K, Hayashi T, Morooka S (2003) Fluvastatin attenuates nitrate tolerance in patients with ischemic heart disease complicating hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 90:181-8
20. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK (1998 a) Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 97:1129-35
21. Laufs U, Liao JK (1998 b) Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem* 273:24266-71
22. Laufs U, Marra D, Node K, Liao JK (1999) 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27 (Kip1). *J Bio Chem* 274:21926-31
23. Laursen JB, Somers M, Kurz S, McCann L, Warnholtz A, Freeman BA, Tarpey M, Fukai T, Harrison DG (2001) Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin. *Circulation* 103:1282-8
24. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF Jr, Vita JA (1996) Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 93:1107-13
25. Li D, Mehta JL (2003) 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors protect against oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial dysfunction. *Endothelium* 10:17-21
26. Mancini GB, Yeoh E, Abbott D, Chan S (2002) Validation of an automated method for assessing brachial artery endothelial dysfunction. *Can J Cardiol* 18:259-62
27. Millionis HJ, Papakostas J, Kakafika A, Chasiotis G, Seferiadis K, Elisaf MS (2003) Comparative effects of atorvastatin, simvastatin, and fenofibrate on serum homocysteine levels in patients with primary hyperlipidemia. *J Clin Pharmacol* 43:825-30
28. Miller FJ Jr, Gutterman DD, Rios CD, Heistad DD, Davidson BL (1998) Superoxide production in vascular smooth muscle contributes to oxidative stress and impaired relaxation in atherosclerosis. *Circ Res* 82:1298-305
29. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR (1997) Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 95:1126-31
30. Oemar BS, Yang Z, Luscher TF (1995) Molecular and cellular mechanisms of atherosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4:82-91

31. Ohara Y, Peterson TE, Sayegh HS, Subramanian RR, Wilcox JN, Harrison DG (1995) Dietary correction of hypercholesterolemia in the rabbit normalizes endothelial superoxide anion production. *Circulation* 92:898-903
32. Omori H, Nagashima H, Tsurumi Y, Takagi A, Ishizuka N, Hagiwara N, Kawana M, Kasanuki H (2002) Direct in vivo evidence of a vascular statin: a single dose of cerivastatin rapidly increases vascular endothelial responsiveness in healthy normocholesterolaemic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 54:395-9
33. Packard CJ (1998) Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 97:1440-5
34. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P (2001) The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870-8
35. Pitt B, Mancini GB, Ellis SG, Rosman HS, Park JS, McGovern ME (1995) Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): reduction in atherosclerosis progression and clinical events. PLAC I investigation. *J Am Coll Cardiol* 26:1133-9
36. Raitakari OT, Seale JP, Celermajer DS (2001) Impaired vascular responses to nitroglycerin in subjects with coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 87:217-9, A8
37. (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383-9
38. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E (1999) Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 100:230-5
39. Ridker PM, Morrow DA (2003) C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol Clin* 21:315-25
40. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E (1996) The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Eng J Med* 335:1001-9

41. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM (2000) Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 101:1899-906
42. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T (2001) Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *Jama* 285:1711-8
43. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Eng J Med* 333:1301-7
44. Simons LA, Sullivan D, Simons J, Celermajer DS (1998) Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 137:197-203
45. Sondergaard E, Moeller JE, Egstrup K (2003) Effect of dietary intervention and lipid-lowering treatment on brachial vasoreactivity in patients with ischemic heart disease and hypercholesterolemia. *Am Heart J* 145:E19.
46. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M (2003) DACH-LIGA Homocystein (German, Austrian and Swiss Homocysteine Society): consensus paper of the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 41:1392-403
47. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A (2000) Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 101:948-54.
48. Takemoto M, Liao JK (2001) Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1712-9
49. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, Wada Y, Kohno K, Imaizumi T (1997) Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 95:76-82
50. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW (1995) Beneficial effects of

cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 332:481-7

51. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK, Egashira K, Iguchi A (2001) Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 104:376-9
52. Vita JA, Yeung AC, Winniford M, Hodgson JM, Treasure CB, Klein JL, Werns S, Kern M, Plotkin D, Shih WJ, Mitchel Y, Ganz P (2000) Effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 102:846-51
53. Vita JA, Gokce N, Duffy SJ, Kahn D, Tomasian D, Palmisano J, Thomas S, Holbrook M, Keaney JF Jr (2003) Effect of atorvastatin on endothelium-dependent vasodilation in patients with coronary arterie disease. *Am J Cardiol* 91:857-60
54. Wang TD, Chen WJ, Lin JM, Cheng CC, Chen MF, Lee YT (2003) Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles. *Atherosclerosis* 170:315-23
55. Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E, Macharzina R, Brasen JH, Skatchkov M, Heitzer T, Stasch JP, Griendling KK, Harrison DG, Bohm M, Meinertz T, Munzel T (1999) Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the elderly stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation* 99:2027-33
56. Warnholtz A, Mollnau H, Oelze M, Wendt M, Munzel T (2001) Antioxidants and endothelial dysfunction in hyperlipidemia. *Curr Hypertens Rep* 3:53-60
57. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Muller K, Ahlbory K, Linz W, Itter G, Rosen R, Bohm M, Nickenig G (2001 a) HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 37:1450-7
58. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Muller K, Konkol C, Sauer H, Bohm M, Nickenig G (2001 b) Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase. *Mol Pharmacol* 59:646-54

59. Wassmann S, Faul A, Hennen B, Scheller B, Bohm M, Nickenig G (2003) Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ Res* 93:e98-103
60. Wassmann S, Ribaud N, Faul A, Laufs U, Bohm M, Nickenig G (2004) Effect of atorvastatin 80mg on endothelial cell function (forearm blood flow) in patients with pretreatment serum low-density lipoprotein cholesterol levels <130mg/dl. *Am J Cardiol* 93:84-8
61. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H (1991 a) Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 83:391-401
62. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H (1991 b) Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 84:1984-92

8. Anhang

8.1. Patienteninformation mit –einwilligungserklärung



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik III
Kardiologie und Angiologie
Prof. Dr. Thomas Meinertz
Direktor

Martinstraße 52
20246 Hamburg
Prof. Dr. T. Münzel
Oberarzt
Telefon: (040) 42803-3988
Telefax: (040) 42803-5862
muenzel@uke.uni-hamburg.de
www.uke.uni-hamburg.de

CEZAR-Patienteninformation

Untersuchung des von der Cholesterinsenkung unabhängigen Einflusses von Atorvastatin auf die Endothelfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (CEZAR)

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

bei Ihnen wurde die Diagnose einer koronaren Herzkrankheit gestellt. Diese Erkrankung führt zu Einengungen der Herzkranzgefäße, die zu einer Durchblutungsstörung des Herzmuskels führen können. Im Zusammenhang mit Ihrer Erkrankung und der Behandlung möchten wir Sie bitten, an dieser klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um die Erkenntnisse über mögliche weitere Wirkungen von Arzneimitteln zu sichern und daraus Erkenntnisse über die bestmögliche Behandlung zu erlangen. Das deutsche Arzneimittelrecht regelt genau, wie klinische Prüfungen ordnungsgemäß durchzuführen sind. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie sind die vorliegende Patienteninformation und Ihr ausdrückliches Einverständnis, an der Studie teilzunehmen.

Für diese Studie ist es notwendig, dass Sie als Patient Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Vorinformation für das anschließende Gespräch zwischen Ihnen und Ihrem Arzt sorgfältig durch und zögern Sie nicht, Fragen zu stellen.

1. Titel der klinischen Studie

Untersuchung des von der Cholesterinsenkung unabhängigen Einflusses von Atorvastatin auf die Endothelfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (CEZAR)

2. Zweck der klinischen Studie

Eine der ersten, oft schon vor dem Auftreten von Symptomen nachweisbaren Veränderungen bei der koronaren Herzkrankheit (Gefäßverkalkung der Schlagadern des Herzens (Herzkranzgefäße)) ist eine gestörte Funktion der Innenschicht (Endothel) der Schlagadern (Arterien). Diese Fehlfunktion des Gefäßendothels tritt auch in den Arterien der übrigen Körperregionen auf. Wissenschaftliche Untersuchungen haben ergeben, dass eine Erhöhung des Cholesterins im Blut zu einer gestörten Endothelfunktion führt. Demzufolge wird versucht durch eine cholesterinsenkende Behandlung die Entwicklung einer Endothelfehlfunktion und damit einer koronaren Herzkrankheit zu verhindern oder zu verlangsamen. Das in dieser Studie verabreichte Atorvastatin ist ein Medikament, das besonders gut zur Senkung des Cholesterins geeignet ist und daher häufig verordnet wird. Neben einer cholesterinsenkenden Wirkung des Atorvastatin werden auch eine Reihe positiver Auswirkungen auf die Endothelfunktion vermutet, die unabhängig von der cholesterinsenkenden Wirkung sind. Der Zweck dieser klinischen Studie ist es, die Bedeutung der von der Cholesterinsenkung unabhängigen Wirkung des Atorvastatin auf die gestörte Funktion des Gefäßendothels bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit zu ermitteln.

3. Ziele der klinischen Studie

Diese Studie soll den Effekt zweier verschiedener Behandlungsformen auf Ihre Endothelfunktion vergleichen: Die eine Hälfte der Studienpatienten erhält Atorvastatin in der höchsten zugelassenen Dosierung (80mg/Tag). Die andere Hälfte erhält Atorvastatin in der empfohlenen Anfangsdosierung von 10mg/Tag und zusätzlich das Medikament Ezetimib (10mg/Tag). Ezetimib ist ein Medikament, das die Aufnahme von Cholesterin über den Darm verhindert und damit auch cholesterinsenkend wirkt. Voruntersuchungen haben ergeben, dass diese beiden Behandlungen den Cholesterinwert in gleichem Ausmaß senken. Dadurch wird es möglich, unterschiedliche Auswirkungen verschiedener Dosierungen von Atorvastatin auf die Endothelfunktion zu messen. Die Endothelfunktion wird durch eine Ultraschallmessung der Armarterie bestimmt. Weitere Ziele dieser Studie sind die Prüfung verschiedener Blut- und Urinwerte. Dabei soll herausgefunden werden, ob verschiedene biochemische Werte charakteristisch mit einer gestörten Endothelfunktion verändert sind und ob diese Werte durch eine Behandlung mit Atorvastatin beeinflusst werden. Dadurch könnten möglicherweise in Zukunft durch einfache Blut- oder Urintests Informationen über das Ausmaß der Arteriosklerose erhalten werden. Zusammenfassend soll die Studie dazu dienen, Methoden der Früherkennung einer Arteriosklerose (Gefäßverkalkung) zu entwickeln und die Wirksamkeit einer Behandlung der Arteriosklerose mit Atorvastatin zu untersuchen.

4. Alternative Behandlungsmöglichkeiten

Eine Reihe wissenschaftlicher Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit durch eine Behandlung mit einem Statin

(z.B. Atorvastatin) einen günstigeren Verlauf nehmen als Patienten, die ein solches Medikament nicht nehmen. Dabei profitieren auch Patienten mit einem normalen Cholesterinwert von einer Behandlung mit einem Statin. Alternativen zur Behandlung einer Fettstoffwechselstörung sind die Behandlung mit Fibrinsäurederivaten (z.B. Clofibrat), Ionenaustauscherharzen (z.B. Cholestyramin) oder Nikotinsäurederivaten (z.B. Xantinolnicotinat). Eine Alternative zur Verbesserung der Endothelfunktion ist möglicherweise die Behandlung mit einem ACE-Hemmer.

5. Informationen zum Prüfmedikament

Atorvastatin gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Cholesterinsyntheseenzymhemmer (CSE-Hemmer) genannt werden. Diese Arzneimittel werden seit acht Jahren zur Behandlung erhöhter Cholesterinwerte im Blut, insbesondere bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit, eingesetzt. Große Studien bei vielen tausend Patienten haben gezeigt, dass Patienten bei Einnahme von CSE-Hemmern weniger Herzinfarkte erleiden, weniger Ballonaufweitungen benötigen und seltener an einem Herzinfarkt versterben. Ezetimib ist ein Medikament, das seit kurzer Zeit zugelassen ist, und die Aufnahme von Cholesterin aus dem Darm verhindert. In allen Studien haben sich CSE-Hemmer und Ezetimib als gut verträglich erwiesen. Sie dürfen beide Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden.

Hochdosiertes Atorvastatin wird gegen niedrig dosiertes Atorvastatin und Ezetimib geprüft.

- Sie müssen die Studienmedikamente nach Anweisung des Arztes einnehmen. Es ist wichtig, diesen Anweisungen genau zu folgen und die verschriebene Anzahl von Tabletten einzunehmen. Sollten Sie etwas von der Studienmedikation verlieren, nehmen Sie bitte Kontakt mit Ihrem Arzt auf.
- Bitte denken Sie daran, die ausgegebenen Packungen mit den restlichen Tabletten wieder mitzubringen, wenn Sie Ihren Arzt aufsuchen. Bringen Sie die Packungen auch dann mit, wenn diese ganz leer sind oder Sie die Medikamente überhaupt nicht eingenommen haben sollten.
- Sie müssen Ihren Arzt darüber informieren, welche anderen Medikamente Sie einnehmen und über alle Änderungen der Einnahme, die während der Studie vorgenommen werden.
- Nehmen Sie keine Medikamente ein, die nicht mit Ihrem Arzt abgesprochen sind.
- Die gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie ist nicht möglich. Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie bereits an einer anderen Studie teilnehmen.

6. Teilnahme an der klinischen Studie

Sie können endgültig an dieser Studie teilnehmen, wenn die Ultraschalluntersuchung am Arm ergibt, dass Ihre Endothelfunktion gestört ist. Dabei wird der Blutfluss durch eine Blutdruckmanschette für fünf Minuten gestoppt und der Einfluss des wiedereinströmenden Blutes auf den Durchmesser der Arterie durch Ultraschall gemessen. Diese Ultraschalluntersuchung erfolgt am Anfang der Studie und nach acht Wochen.

Es ist Ihre freie Entscheidung, an dieser Studie teilzunehmen. Auch wenn Sie sich gegen die Teilnahme entscheiden, werden Ihnen daraus keine Nachteile entstehen. Wenn Sie es vorziehen, nicht an der Studie teilzunehmen, oder wenn Sie später aus der Studie wieder ausscheiden wollen, wird Ihr Arzt Sie so weiterbehandeln, wie es für Sie medizinisch erforderlich ist, und Sie werden wegen Ihrer Entscheidung keine Nachteile haben. Andererseits könnte Ihr Arzt der Ansicht sein, dass Ihre Entscheidung, an der Studie teilzunehmen, nicht mehr in Ihrem wohlverstandenen Interesse liegt. Er kann Sie daher zu jeder Zeit aus der Studie wieder ausschließen. Sie müssen dann den Rat Ihres Arztes akzeptieren.

7. Beschreibung der Studie

Diese Studie wird an 48 Patienten in der Medizinischen Klinik III mit den Schwerpunkten Kardiologie/Angiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt. Sie werden einer der zwei Behandlungsgruppen zugeteilt:

Atorvastatin 80mg pro Tag oder Atorvastatin 10mg pro Tag + Ezetimib 10mg pro Tag.

Die Behandlung, die Sie erhalten werden, ist durch Zufall festgelegt, d.h. weder Sie noch Ihr Arzt werden wissen, welche der Behandlungsmöglichkeiten Sie erhalten. Dies geschieht, um sicherzustellen, dass sowohl Sie als auch Ihr Arzt Ihren Gesundheitszustand während der Studie unvoreingenommen beurteilen. Alle Patienten erhalten die gleiche medizinische Versorgung.

Studienablauf

Die Studie beginnt mit der Ultraschalluntersuchung, Blutentnahmen und Urinuntersuchung vor der ersten Einnahme der Studienmedikation und endet nach acht Wochen mit einer Wiederholung dieser Messungen. Während der Studie werden Sie Ihren Arzt in der Klinik nach 14 Tagen einmal ambulant aufsuchen. Bei diesem Besuch werden Blutproben für Sicherheitsuntersuchungen abgenommen und, wenn notwendig, Ihre Studienmedikation angepasst.

Am Studienende wird nach achtwöchiger Einnahme der Studienmedikation ambulant eine erneute Ultraschalluntersuchung am Arm durchgeführt, um festzustellen, ob sich die Endothelfunktion verändert hat. Außerdem werden

Blutuntersuchungen durchgeführt und Sie werden gebeten, über Nacht Ihren Urin zu sammeln. Es ist notwendig, dass diese Untersuchungen wiederholt werden, da dies der einzige Weg ist, die Gefäßreaktion zu untersuchen.

Wie bei jedem anderen Arzneimittel besteht die Möglichkeit, dass Nebenwirkungen auftreten, auch solche, die zur Zeit nicht bekannt sind.

Unabhängig von der Studie würde Ihnen zu der Einnahme eines Statins (z.B. Atorvastatin) geraten werden. Es gibt keine Garantie, dass Sie in dieser Studie durch Ihre Teilnahme über den positiven Einfluss eines Statins hinaus profitieren werden. Die Untersuchungsergebnisse bei Ihnen und den anderen Patienten werden bei der Suche nach besserer Vorbeugung und besserer Behandlung der Arteriosklerose allerdings außerordentlich hilfreich sein.

8. Mögliche Beschwerden, unerwünschte Ereignisse und Risiken

Eine Behandlung mit **Atorvastatin** wird im Allgemeinen gut vertragen. Unter einer Behandlung mit Atorvastatin wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet (Häufigkeit in Prozent): 1%-10%: Verstopfung, Blähungen, Sodbrennen, Übelkeit, Durchfall, allergische Reaktionen, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Hautausschlag mit Juckreiz, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, allgemeine Schwäche. 0,1%-1%: Erbrechen, Mangel an Blutplättchen, Haarausfall, Über- oder Unterzuckerung, Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Quaddelbildung, Muskelerkrankung, Freisetzung von Muskeleiweißen, Impotenz. 0,01%-0,1%: Leberentzündung, Gelbsucht, Muskelentzündung. Weniger als 0,01%: Schwere allergische Reaktionen.

Ezetimib wird allein und in Kombination mit einem Statin gut vertragen. Unter einer Behandlung mit Ezetimib wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet (Häufigkeit in Prozent): 1%-10%: Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfälle, Blähungen, Muskelschmerzen, Müdigkeit und Erhöhungen der Leberwerte. Diese Nebenwirkungen sind in der Häufigkeit vergleichbar mit denen unter einer Behandlung mit einem Scheinmedikament (Placebo).

9. Neue Erkenntnisse

Neue Erkenntnisse, welche Sie veranlassen könnten, Ihre Entscheidung zur Teilnahme an dieser klinischen Studie zu überdenken, werden Ihnen so bald wie möglich zugänglich gemacht.

10. Versicherung

Wie für alle klinischen Prüfungen ist auch für diese eine gesetzlich vorgeschriebene Versicherung abgeschlossen worden.

Versicherungsnummer: 70-005595576-2

Versicherer: Gerling Industrie Deutschland GmbH

11. Anzeige von Symptomen, unerwünschten Ereignissen und/oder Verletzungen

Sollten im Verlauf der Studie irgendwelche Symptome, unerwünschte Ereignisse oder Verletzungen auftreten, müssen Sie diese sofort Ihrem Arzt mitteilen, ggf. telefonisch unter der Rufnummer:

040-42803-5550

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden,

- dürfen Sie sich während der Dauer der klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit dem klinischen Prüfer unterziehen (**ausgenommen davon sind Notfallbehandlungen durch einen anderen Arzt**)
- ist dem Versicherer eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, unverzüglich abzuzeigen.

Bitte lesen Sie sorgfältig das Merkblatt über die Obliegenheiten der versicherten Probanden durch. Im Falle des Todes des Studienteilnehmers ist die Versicherung durch den Rechtsnachfolger (Erben) innerhalb von 48 Stunden zu informieren. Über etwaige Versicherungsleistungen hinausgehende Schadensersatzansprüche sind ausgeschlossen.

12. Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der Studie

Es wird erwartet, dass durch den Vergleich der beiden Behandlungsformen wichtige Informationen erhalten werden, welche Behandlungsform die Gefäßfunktion günstiger beeinflusst. Ihre Gefäßfunktion und Ihre individuellen Faktoren, die bei Ihnen zu der koronaren Herzkrankheit geführt haben, werden mit Spezialmessungen untersucht, die außerhalb von Studien wegen der Aufwendigkeit nicht durchgeführt werden können.

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie entstehen für Sie keine Kosten. Die Behandlung und die Medikamente erhalten Sie kostenlos.

13. Vorzeitige Beendigung der Studie

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Ihre Teilnahme freiwillig ist. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass Ihr Arzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür können sein:

- a) Sie entsprechen möglicherweise nicht den Erfordernissen der Studie;
- b) Bei Ihnen tritt eine andere schwere Krankheit auf;
- c) Ihr behandelnder Arzt hat den Eindruck, dass eine weitere Teilnahme an der Studie nicht in Ihrem Interesse ist;

Sofern Sie sich dazu entschließen, vorzeitig aus der Studie auszuschneiden, oder Ihre Teilnahme aus einem der oben genannten Gründe vorzeitig beendet wird, werden Sie ausdrücklich gebeten, sich einer normalen Kontrolluntersuchung zu unterziehen. Diese besteht aus einer körperlichen Untersuchung sowie aus Laboruntersuchungen.

14. Vertraulichkeit der Unterlagen

Ihre Krankheitsdaten und die Ergebnisse aus dieser klinischen Studie werden aufgezeichnet und ohne Ihre Namensnennung wissenschaftlich ausgewertet. Die korrekte Aufzeichnung von Messwerten und klinischen Befunden ist besonders wichtig für den Forschungszweck und dient damit der Verbesserung der Arzneimittelsicherheit.

Um eine vollständige und korrekte Übertragung der für die wissenschaftliche Bewertung wichtigen Daten zu gewährleisten, dürfen beauftragte Fachleute der für die klinischen Prüfungen zuständigen inländischen Überwachungsbehörde beim Prüfarzt Einblick in Ihre personenbezogenen Krankenunterlagen nehmen. Hierfür ist Ihre ausdrückliche Zustimmung erforderlich. Die mit der Datenüberprüfung beauftragten Personen sind zur strengen Vertraulichkeit und zur Beachtung des Datenschutzes verpflichtet.

Ihnen wird auf Wunsch das Recht eingeräumt, Einsicht in Ihre im Datenerhebungsbogen erfassten Daten zu nehmen und diese mit dem Prüfarzt zu diskutieren.

15. Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser klinischen Studie stehen Ihnen Ihr Arzt und seine Mitarbeiter gerne zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient und Teilnehmer an dieser Studie betreffen, wird man Ihnen gerne beantworten.

Versicherung für klinische Prüfung von Arzneimitteln/Probandenversicherung

OBLIEGENHEITEN DER VERSICHERTEN PROBANDEN

Entsprechend den allgemeinen Versicherungsbedingungen für die Versicherung von Probanden bei der klinischen Prüfung von Arzneimitteln sind die Obliegenheiten für die Versicherten wie folgt geregelt: (§ 11, II, 1-6 und § 13, II).

- Während der Dauer der klinischen Prüfung darf sich die versicherte Person einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit dem klinischen Prüfer unterziehen (eine erforderliche Notfallbehandlung durch einen anderen Arzt ist keine Verletzung der Obliegenheiten der versicherten Person).
- Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, ist dem Versicherer unverzüglich anzuzeigen.
- Der Versicherte hat alle zweckmäßigen Maßnahmen zu treffen, die der Aufklärung der Ursache und des Umfangs des eingetretenen Schadens und der Minderung dieses Schadens dienen.
- Auf Verlangen des Versicherers ist der behandelnde Arzt - als solcher gilt auch ein Konsiliararzt oder ein gutachterlich tätiger Arzt - zu veranlassen, einen Bericht über die Gesundheitsschädigung und, nach Abschluss der ärztlichen Behandlung, einen Schlussbericht zu erstatten; außerdem ist dafür Sorge zu tragen, dass alle etwa weiter noch von dem Versicherer geforderten Berichte des behandelnden Arztes geliefert werden.
- Die behandelnden Ärzte, auch diejenigen, von denen der Versicherte aus anderen Anlässen behandelt oder untersucht worden ist, und die Sozialversicherungsträger sowie andere Versicherer, wenn dort die Gesundheitsschädigung gemeldet ist, sind zu ermächtigen, dem Versicherer auf Verlangen Auskunft zu erteilen.
- Hat der Versicherungsfall den Tod zur Folge, so ist dies spätestens innerhalb von 48 Stunden anzuzeigen (§ 14), und zwar auch dann, wenn der Versicherungsfall bereits nach Ziff. (2) angemeldet ist. Diese Anzeige soll telefonisch oder telegrafisch erfolgen. Der Versicherer hat das Recht, durch einen von ihm beauftragten Arzt die Leiche besichtigen und öffnen zu lassen.
- Verletzt der Versicherte vorsätzlich oder grobfahrlässig eine Obliegenheit, die nach dem Eintritt des Versicherungsfalles zu erfüllen ist, so ist der Versicherer von der Verpflichtung zur Leistung frei. Bei grobfahrlässiger Verletzung bleibt der Versicherer zur Leistung insoweit verpflichtet, als die Verletzung Einfluss weder auf die Feststellung des Versicherungsfalles noch auf die Feststellung oder den Umfang der dem Versicherer obliegenden Leistung gehabt hat.

Einwilligungserklärung

Name des Patienten in Druckbuchstaben:

Geb.Datum:.....

Krankenblatt-Nr. und/oder Studienpatient Nr.:.....

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Prüfung " **Untersuchung des von der Cholesterinsenkung unabhängigen Einflusses von Atorvastatin auf die Endothelfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (CEZAR)**" teilzunehmen.

Ich bin von Herrn / Frau (Dr. med.) ausführlich und verständlich über das Prüfpräparat, mögliche Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung, die bestehende Versicherung sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patientenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und ausreichend beantwortet.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der klinischen Prüfung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich bin zugleich damit einverstanden, dass meine im Rahmen dieser klinischen Prüfung ermittelten Daten aufgezeichnet werden. Um die Richtigkeit der Datenaufzeichnung zu überprüfen, dürfen zur Verschwiegenheit verpflichtete Vertreter der zuständigen inländischen Behörden beim Prüfarzt Einblick in meine personenbezogenen Krankheitsdaten nehmen. Ferner erkläre ich mich damit einverstanden, dass diese Krankheitsdaten als nicht personenbezogene Daten zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben werden können, wie es § 40 des Arzneimittelgesetzes zum Schutz des Menschen bei klinischen Prüfungen vorsieht. Beim Umgang mit den Daten müssen die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes beachtet werden.

Eine Kopie der Patientenaufklärung und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

.....

(Ort, Datum)

.....

(Unterschrift Patient)

.....

(Ort, Datum)

.....

(Unterschrift Arzt)

8.2. Hausarztinformationsbrief



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für
Innere Medizin
Abteilung für Kardiologie
Prof. Dr. Thomas Meinertz
Direktor

Martinistraße 52
20246 Hamburg
Prof. Dr. T. Münzel
Oberarzt
Telefon: (040) 42803-3988
Telefax: (040) 42803-5862
muenzel@uke.uni-hamburg.de
www.uke.uni-hamburg.de

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistraße 52 20246 Hamburg

An

4. November 2006

Betr: CEZAR (Effect of Coadministration of Ezetimibe with Statintherapy versus Statintherapy alone on flow mediated vasodilation in Patients with Coronary Artery Disease) Studie

Sehr geehrte ,

Herr/ Frau , geb. , hat sich bereit erklärt, an der o.g. Studie teilzunehmen. Die CEZAR Studie ist eine doppelblinde, randomisierte, monozentrische Studie, die untersuchen soll, ob der CSE-Hemmer Atorvastatin die Endothelfunktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unabhängig von der cholesterinsenkenden Wirkung verbessert. In diese Studie werden Patienten eingeschlossen, die eine angiographisch nachgewiesene koronare Herzkrankheit und ein LDL-Cholesterin >100mg/dl aufweisen. Die Behandlungsdauer mit Atorvastatin(80mg/d) und Placebo oder von Atorvastatin (10mg/d) und Ezetimib (10mg/d) beträgt 8 Wochen.

Studienhintergrund:

Es ist bekannt, dass Lipide für die Pathogenese der Atherosklerose eine wichtige Rolle spielen. Große Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit bestehender koronarer Herzkrankheit eine Senkung der Cholesterinplasmakonzentration mit CSE-Hemmern zu einer Senkung der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität und Häufigkeit von Myokardinfarkten führt. Dieser positive Effekt der CSE-Hemmer wurde zumeist der cholesterinsenkenden Wirkung zugeschrieben. Metaanalysen der großen Lipidsenkerstudien haben gezeigt, dass das Risiko eines erneuten Myokardinfarktes bei Patienten, die mit

einem Statin behandelt wurden, signifikant geringer war, als bei Patienten, die mit einem anderen lipidsenkenden Medikament behandelt wurden, obwohl die Cholesterinsenkung vergleichbar war. Es wird daher eine Wirkung der Statine angenommen, die von der Senkung des Cholesterins unabhängig ist. Möglicherweise wird dieser Effekt durch die Verbesserung der Endothelfunktion vermittelt.

Studien mit dem seit Oktober 2002 zugelassenen Cholesterinreabsorptionshemmer Ezetimib propagieren eine kombinierte Behandlung eines niedrig dosierten Statins mit Ezetimib, um die Nebenwirkungsrate einer hochdosierten Statintherapie zu vermeiden bei unverändertem cholesterinsenkendem Effekt. Ob eine Kombination der beiden Medikamente den gleichen klinischen Effekt in Bezug auf die Senkung des kardiovaskulären Risikos hat wie eine hochdosierte Statintherapie, ist bislang nicht ausreichend untersucht. Diese hängt u.a. von dem Einfluss auf die Endothelfunktion ab. Das Ziel der CEZAR Studie ist es, den Einfluss einer hochdosierten Atorvastatintherapie gegenüber einer Kombination einer niedrig dosierten Atorvastatintherapie mit Ezetimib auf die Endothelfunktion zu untersuchen.

Studienablauf:

In der CEZAR Studie soll mit der nicht-invasiven Ultraschalluntersuchung die Endothelfunktion durch die flussabhängige Dilatation der Arteria brachialis gemessen werden. Mittels Blutentnahmen und Sammelurinbestimmungen sollen verschiedene biochemische Marker klären, welche Mechanismen bei Veränderungen der Endothelfunktion durch eine Statintherapie von Bedeutung sind.

In der CEZAR Studie kommen die Patienten nach 2 Wochen zur ambulanten Untersuchung, bei denen der klinische Zustand und die Einhaltung der Medikamenteneinnahme sowie die Verträglichkeit ermittelt werden. Nach 8 Wochen wird die Ultraschallmessung am Arm sowie die Bestimmung verschiedener Urin- und Plasmaparameter wiederholt.

Wir wären Ihnen sehr verbunden, wenn Sie uns über besondere medizinische Ereignisse wie z.B. Tod, Krankenhausaufenthalte und auffallende kardiovaskuläre Krankheitserscheinungen informieren würden. Diese Informationen werden von allen Studienpatienten gesammelt.

Die CEZAR Studie soll Ihre ärztliche Behandlung der Patienten nicht beeinflussen. Wir möchten Sie allerdings darüber informieren, daß ein Studienpatient neben der Studienmedikation gemäß dem Studienprotokoll keine weiteren Lipidsenker (CSE-Inhibitoren) oder Ezetimib erhalten darf. Außerdem möchten wir Sie bitten, keine Dauertherapie mit ACE-Inhibitoren, Calciumantagonisten oder AT1-Rezeptorantagonisten zu beginnen. Betablocker, Nitrate und Diuretika sind zur Behandlung z.B. einer arteriellen Hypertonie oder symptomatischen Koronarerkrankung erlaubt.

Wir möchten Sie daher bitten, mit uns Kontakt aufzunehmen, wenn Sie, aus welchen Gründen auch immer, die Studienmedikation bei dem Patienten absetzen oder zusätzliche AT-1 Rezeptorblocker, ACE-Inhibitoren, Calciumantagonisten, Ezetimib oder CSE-Inhibitoren verordnen möchten.

Wir freuen uns auf eine gute Zusammenarbeit und danken Ihnen für Ihre Mithilfe. Sollten Sie weitere Fragen zu dieser Studie haben, stehen wir Ihnen gern unter der Nummer 040-42803-5550, -5488 oder -3988 zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. T. Münzel
Leitender Oberarzt

Dr. med. A. Warnholtz
Assistenzarzt

8.3. Abschlussbrief



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik III
Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie
Prof. Dr. Thomas Meinertz
Direktor

Martinistraße 52
20246 Hamburg
Prof. Dr. med. T. Münzel
Telefon: (040) 42803-3988
Telefax: (040) 42803-5862
muenzel@uke.uni-hamburg.de
www.uke.uni-hamburg.de

An
Herrn

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistraße 52 20246 Hamburg

4. November 2006

Betr.: Ergebnisse der CEZAR Studie

Sehr geehrte,

Sie haben in der letzten Zeit an der CEZAR-Studie teilgenommen und wir möchten uns auf diesem Weg für Ihre Teilnahme bei Ihnen bedanken. Mit diesem Schreiben möchten wir Ihnen Ihre Ergebnisse der Untersuchungen der CEZAR-Studie mitteilen. Es wurden zur Untersuchung der Innenhaut (Endothel) der Arterien, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Arterienverkalkungen (Atherosklerose) spielt, eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt, und zur Einschätzung der Risikofaktoren für eine Arterienverkalkung (Atherosklerose) verschiedene Blut- und Urinwerte gemessen. Die Behandlung über acht Wochen erfolgte entweder mit Atorvastatin 80mg/Tag oder Atorvastatin 10mg/Tag + Ezetemib 10mg/Tag. Zu welcher der beiden Behandlungsgruppen Sie gehörten wird erst nach Studienende entschlüsselt. Voruntersuchungen haben jedoch ergeben, dass die cholesterinsenkende Wirkung in beiden Gruppen gleich ist. In der Tabelle auf Seite 2 werden Ihre Ergebnisse der Messwerte, die Auskunft über Risikofaktoren für die Atherosklerose geben, und die Bedeutung aufgelistet. Auf Seite 3 werden Laborwerte aufgelistet, die wir zur Überprüfung der Verträglichkeit der Medikamente untersucht haben, sowie Ihre „klassischen“ Risikofaktoren für eine Atherosklerose aufgeführt. Eine Kopie dieses Schreibens wird an Ihre Hausärztin bzw. Ihren Hausarzt geschickt.

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. T. Münzel
Leitender Oberarzt

Dr. med. A. Warnholtz
Assistenzarzt

S. Eggeling
Medizinische Doktorandin

Studienergebnisse, die für die Abschätzung des Risikos einer Atherosklerose von Bedeutung sind

Messwert	Normalbereich	Wert zu Studienbeginn	Wert am Studienende	Kommentar
Ultraschalluntersuchung (Flussabhängige Weitstellung der Armschlagader)	>8%			Ein niedriger Wert spricht für einen Schaden der Innenhaut (Endothel) der Schlagader und damit für ein <u>erhöhtes</u> Risiko für eine Atherosklerose
Cholesterin gesamt	150-240mg/dl			Hohes Cholesterin <u>erhöht</u> das Risiko für Atherosklerose. Der Wert hängt jedoch auch von der Höhe des HDL-Cholesterin ab und ist daher nicht so maßgebend.
LDL-Cholesterin	Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit <100mg/dl			Hohes LDL-Cholesterin <u>erhöht</u> das Risiko für eine Atherosklerose
HDL-Cholesterin	45-65mg/dl			Hohes HDL-Cholesterin <u>schützt</u> vor Atherosklerose
Triglyceride	70-180mg/dl			Triglyceride <u>erhöhen</u> das Risiko für eine Atherosklerose
HbA1C	4.5-6.0%			Hohes HbA1C spricht für dauerhaft erhöhten Blutzucker (Diabetes). Diabetes <u>erhöht</u> das Risiko einer Atherosklerose
<u>Nüchtern</u> glucose	60-110mg/dl			<u>Nüchtern</u> glucose >126mg/dl kann auf eine Zuckererkrankung hinweisen
Homocystein	4,5-12,4nmol/ml			Hohes Homocystein <u>erhöht</u> das Risiko einer Atherosklerose
Folsäure	3-17µg/l			Hohe Folsäure vermindert Homocystein im Blut und <u>schützt</u> vor Atherosklerose
Albumin im Urin	<20mg/l			Erhöhte Werte können Hinweis auf eine frühe Form der Atherosklerose in den Nieren sein
Body-Maß-Index (BMI)	18,5-25kg/m ²			Der Body-Maß-Index gibt Auskunft über das Körpergewicht im Verhältnis zur Körperoberfläche. Bei einem <u>hohen</u> BMI ist das Risiko einer Atherosklerose <u>erhöht</u> .
PROCAM				Der PROCAM Score gibt in Abhängigkeit mehrerer Risikofaktoren eine Einschätzung des Herzinfarktrisikos innerhalb der nächsten 10 Jahre

Laborwerte, die für die Abschätzung des Risikos für eine Atherosklerose ohne Bedeutung sind und zur Überprüfung der Medikamentenverträglichkeit bestimmt wurden.

Messwert	Normalbereich	Wert zu Studienbeginn	Wert am Studienende	Kommentar
AST (GOT)	10-35 U/l			Die GOT kann bei Leber- oder Muskelschäden erhöht sein
ALT (GPT)	10-35 U/l			Die GPT kann bei Leberschäden erhöht sein
Kreatinin	0,5-1,0mg/dl			Hohes Kreatinin spricht für eine eingeschränkte Nierenfunktion
CK	-139 U/l			Erhöhte Muskelenzyme können unter fettsenkenden Medikamenten auftreten

„Klassische“ Risikofaktoren für eine Atherosklerose und koronare Herzkrankheit

	Zu Studienbeginn	Bei Studienende	Kommentar
Rauchen			Rauchen erhöht das Risiko einer koronaren Herzkrankheit
Diabetes mellitus (Zuckererkrankung)			Bei Nüchternzucker >126 mg/dl und HbA1c >6%
Dyslipoproteinämie (erhöhtes LDL-Cholesterin und/oder erniedrigtes HDL-Cholesterin)			Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit LDL \geq 100mg/dl und/oder HDL \leq 40mg/dl
Hypertonus (Bluthochdruck)			Ab Ruhewerten >140/90 mmHg
Familiäre Häufung			Großeltern, Eltern oder Geschwister die <65Jahre einen Herzinfarkt oder Schlaganfall haben/hatten

Zusammenfassung: Bei den Ultraschallwerten und einigen Blutwerten kommt eine gewisse intraindividuelle Streuung vor, die besagt, dass sich bei mehreren Messungen die Werte etwas unterscheiden können.

9. Danksagung

Mein Dank geht an Herrn Prof. Dr. Thomas Münzel, der als mein Doktorvater den Anstoß zu dieser Dissertation gab. Durch die Bereitstellung des Ultraschallgerätes und der Materialien ist diese Arbeit erst möglich geworden.

Besonders danken möchte ich Prof. Dr. Thomas Meinertz, der als Direktor der Medizinischen Klinik III einen Teil seiner Privatpatienten vertrauensvoll in meine Hände gab, und damit wesentlich zum schnellen Einschluss der Studienpatienten beigetragen hat.

Mein ganz besonderer Dank geht an Dr. Ascan Warnholtz, der die Studie geplant hat, und durch dessen konstruktive Zusammenarbeit und freundliche Unterstützung die Durchführung, Auswertung und das Schreiben der Arbeit überhaupt möglich wurden.

Für die große Hilfe bei der Durchführung der Studie und die tolle Zusammenarbeit möchte ich Mir Abolfazl Ostad danken.

Auch die Kooperation mit den Studienkoordinatorinnen Karoline Klemme und Stefanie Beyer, sowie den Stationsärzten/innen der MRC7, MRC8 und MRC14 war mir eine große Hilfe.

10. Lebenslauf

Name	Silke Eggeling
Geburtsdatum	07.02.1974
Geburtsort	Stade
Anschrift	Butenfeld 39 22529 Hamburg 040/563528
E-Mail	silke_eggeling@web.de
Schulischer Werdegang	1980-1993, Abschluss: Abitur
Ausbildung	1993-1995 an der MTA-Schule am Krankenhaus Stade, Abschluss: MTRA
Berufliche Tätigkeit	10/1995- 05/1999 MTRA in der Nuklearmedizin des UKE seit 06/1999 MTRA in der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des UKE
Studium	seit WS 1999/2000 Medizinstudium an der Universität Hamburg September 2001: Physikum September 2002: 1. Staatsexamen März 2005: 2. Staatsexamen
Famulaturen	11.02.-10.03.2002 Innere Medizin, UKE 02.09.-02.10.2002 Allgemeinmedizin, Praxis Koch/Krämer, Hamburg 24.02.-24.03.2003 Pädiatrie, General Hospital Sligo, Irland 01.09.-30.09.2003 Innere Medizin, Kantonsspital Basel, Schweiz 16.02.-29.02.2004 Anästhesie, UKE 12.07.-25.07.2004 Neurologie, AK Barmbek

11. Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

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

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

Silke Eggeling