

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum

Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Untersuchung der Anwendung und Kontrolle einer lipidsenkenden Therapie nach Erstdiagnose einer koronaren Herzkrankheit

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Nils Lennart Staebe
aus Berlin

Hamburg 2020

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
07.08.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Renate Bonin-Schnabel

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Franz Rinninger

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Koronare Herzkrankheit.....	1
1.1.1 Epidemiologie und klinische Einteilung.....	1
1.1.2 Pathogenese der Koronaren Herzkrankheit	2
1.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	4
1.1.4 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	5
1.1.5 Nicht-invasive und invasive Diagnostik.....	6
1.1.6 Ziele und Grundlagen der Therapie	9
1.2 Hyperlipoproteinämien	13
1.2.1 Biochemische Grundlagen, Epidemiologie und klinische Einteilung	13
1.2.2 Pathogenetischer Zusammenhang zwischen dem Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin und der Koronaren Herzkrankheit	16
1.3 Lipidmodifizierende Therapie.....	18
1.3.1 Grundlagen und Ziele der Lipidtherapie bei Koronarer Herzkrankheit	18
1.3.2 Basismaßnahmen und Eskalationsmöglichkeiten	20
1.4 Fragestellungen der Untersuchung.....	22
2 Material und Methoden	25
2.1 Rahmenbedingungen.....	25
2.1.1 Klinische Kohortenstudie mit Etablierung einer allgemeinen Biobank.....	25
2.1.2 Substudie INTERCATH	25
2.1.3 Studienpopulation der Untersuchung	26
2.1.4 Erweitertes Follow-Up.....	26
2.1.5 Ebenen der Studienorganisation	27
2.2 Datenerhebung	28
2.2.1 Präprozedurale Interviews und körperliche Untersuchungen	28
2.2.2 Materialsammlung und -verarbeitung	28
2.3 Datenauswertung	29
2.3.1 Datensicherung	29
2.3.2 Statistische Auswertung	29
3 Ergebnisse	30
3.1 Patientencharakteristika	30
3.1.1 Demografische Parameter und kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	30
3.1.2 Laborchemische Parameter.....	31
3.1.3 Sozioökonomische Faktoren	31
3.1.4 Klinische Charakteristika	31

3.2 Lipidsenkende Medikation.....	32
3.2.1 Medikation bei Studieneinschluss.....	32
3.2.2 Medikation bei Entlassung	33
3.2.3 Ambulante Modifikationen der Statin-Therapie.....	34
3.2.4 Einsatz von Ezetimib	35
3.3 Lipidkontrollen.....	35
3.3.1 Durchführung von Lipidkontrollen	35
3.3.2 Patientencharakteristika spezifiziert nach erfolgter versus nicht erfolgter Lipidkontrolle	36
3.3.3 Therapie-Modifikationen spezifiziert nach erfolgter versus nicht erfolgter Lipidkontrolle	37
3.3.4 Kontrollfrequenz und Zielwerterreichung	38
4 Diskussion	39
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	39
4.2 Einordnung der Ergebnisse	41
4.2.1 Patientencharakteristika im Vergleich zu anderen Studienkohorten	41
4.2.2 Modifikationen der Lipidtherapie im ambulanten Sektor	45
4.2.3 Stellenwert von Ezetimib im Rahmen des Lipdmanagements	47
4.2.4 Durchführung von Lipidkontrollen und ihre Verbindung zu den Patientencharakteristika	51
4.2.5 Zusammenhang zwischen der Kontrollfrequenz, den Zielwerterreichungen und den Intensitätssteigerungen der Lipidtherapie.....	55
4.3 Relevanz der Ergebnisse	56
4.3.1 Medikamentöse Adhärenz im Rahmen der Lipidtherapie	56
4.3.2 Nichtadhärenz als zentrales Problem des Lipidmanagements	59
4.3.3 Implikationen und Lösungsansätze für die klinische Praxis.....	63
4.3.4 Limitationen und Stärken der Untersuchung	66
4.3.5 Ausblick und Schlussfolgerung	67
5 Zusammenfassung.....	72
6 Literaturverzeichnis	76
7 Danksagung	91
8 Lebenslauf	92
9 Eidesstattliche Erklärung	93

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinische Einteilung der Koronaren Herzkrankheit	2
Abbildung 2: Biochemische Struktur des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins	14
Abbildung 3: Ebenen der Studienorganisation und Grundlage der Datenauswertung	28
Abbildung 4: Verteilung der Einnahme einer Statin-Medikation bei Studieneinschluss (A) und hinsichtlich des klinischen Verlaufs (B)	32
Abbildung 5: Anteile der Patienten mit Einnahme unterschiedlicher Statin-Präparate (y-Achse) und Dosierungen (x-Achse; Zahlen in mg/Tag) vor Studieneinschluss	33
Abbildung 6: Verteilung der Einnahme einer Statin-Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung (A) und hinsichtlich des klinischen Verlaufs (B)	33
Abbildung 7: Anteile der Patienten der Kohorte (y-Achse) mit Einnahme unterschiedlicher Statin-Präparate und Dosierungen (x-Achse; Zahlen in mg/Tag) zum Entlassungszeitpunkt	34
Abbildung 8: Anteile der Patienten (y-Achse) mit unterschiedlichen ambulanten Modifi- kationen der Statin-Medikation (x-Achse) im Beobachtungszeitraum	35
Abbildung 9: Anzahl der Personen, die mindestens eine oder keine ambulante Lipidkontrolle erhielten oder bei denen Messungen anderer Laborparameter ohne Bestimmung des LDL-C vorlagen	36
Abbildung 10: Anteile der Patienten (y-Achse; Angaben in Prozent) mit unterschiedlichen ambulanten Modifikationen der Statin-Therapie (x-Achse) spezifiziert nach erfolgter (hellgraue Balken) versus nicht erfolgter (dunkelgraue Balken) LDL-C-Kontrolle	38
Abbildung 11: Zielwerterreichung des LDL-C-Spiegels in Abhängigkeit von der Kontrollfrequenz	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren der Koronaren Herzkrankheit.....	4
Tabelle 2: Vortestwahrscheinlichkeiten der stenosierenden Koronaren Herzkrankheit	7
Tabelle 3: Indikationen zur Revaskularisation bei stabiler Koronarer Herzkrankheit	12
Tabelle 4: Klinische Einteilung der Fettstoffwechselstörungen	16
Tabelle 5: Leitlinienempfehlungen zur Zielwertstrategie	20
Tabelle 6: Intensitätsstufen der Statin-Therapie	21
Tabelle 7: Leitlinienempfehlungen zur Durchführung von Lipidkontrollen	23
Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien der INTERCATH-Studie	26
Tabelle 9: Definitionskriterien kardiovaskulärer Risikofaktoren	29
Tabelle 10: Patientencharakteristika der Studienkohorte	31
Tabelle 11: Patientencharakteristika spezifiziert nach erfolgter versus nicht erfolgter Lipidkontrolle.....	37
Tabelle 12: Klassifikation für Statin-assoziierte Muskelsymptome	62
Tabelle 13: Änderungen der Leitlinienempfehlungen für den Einsatz von Lipidsenkern..	69

Abkürzungsverzeichnis

ACE	angiotensin converting enzyme
ACS	acute coronary syndrome
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body-Mass-Index
CK	creatinkinase
CK-MB	muscle-brain type creatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DES	drug eluting stent
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DM	Diabetes mellitus
EAS	European Atherosclerosis Society
ED	Erstdiagnose
ESC	European Society of Cardiology
EUROASPIRE	European Survey of Cardiovascular Prevention and Diabetes
FFR	Fraktionierte Flussrate
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk
FU	Follow-Up
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Hämoglobin-A1c
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HIST	Hochintensive Statin-Therapie
HLP	Hyperlipoproteinämie
HMGCR	β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HTN	Hypertonus
IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin

LM	Lipidmanagement
Lp(a)	Lipoprotein (a)
LVEF	Linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion
NASDAC	New Atorvastatin Starting Doses: A Comparison
N/A	Nicht verfügbar
NNT	number needed to treat
NPC1L1	Niemann Pick C1 like protein 1
NT-proBNP	Natriuretisches Peptid Typ B
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
ODYSSEY-Outcome	Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab
ON	Oberer Normwert
OR	Odds Ratio
PALM	Patient and Provider Assessment of Lipid Management
PCI	percutaneous coronary intervention
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PROVE-IT-TIMI-22	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction 22
RCT	Randomisierte Kontrollstudie
SAMS	statin-associated muscle symptoms
SATURN	Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultra- sound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study
SYNTAX	Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery
USAGE	Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit

1.1.1 Epidemiologie und klinische Einteilung

In den letzten Jahrzehnten konnte die Mortalität der Koronaren Herzkrankheit (KHK) durch die präventive Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren und die Etablierung neuer medikamentöser Therapiekonzepte gesenkt werden (Ford et al. 2007, Palmieri et al. 2010). Dennoch verursachen Herz-Kreislaufferkrankungen in den europäischen Industriestaaten jährlich mehr als vier Millionen Todesfälle und sind somit die führende Sterbeursache in Europa. Ein Fünftel dieser Todesfälle ist auf die KHK zurückzuführen, welche damit die häufigste kardiovaskuläre Todesursache für beide Geschlechter darstellt (Townsend et al. 2016). Auch in Deutschland führen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die Sterbestatistiken an, wobei KHK-assoziierte Ereignisse ebenfalls die häufigste kardiovaskuläre Todesursache darstellen (DESTATIS 2017). Laut der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ lag die Lebenszeitprävalenz der KHK im Erhebungszeitraum von 2008 bis 2011 bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren bei 9,3% (Gosswald et al. 2013). Die Erkrankung zählt damit zu den Volkskrankheiten, deren Diagnostik und Therapie in Nationalen Versorgungsleitlinien (NVL) zusammengefasst werden. Hierin wird die KHK als das Vorliegen atherosklerotischer Veränderungen im Bereich der Herzkranzgefäße, die spezifische Symptome hervorrufen, definiert (Dißmann et al. 2019). Die klinischen Manifestationen der KHK werden durch eine myokardiale Ischämie verursacht, die infolge einer Diskrepanz zwischen dem Sauerstoffangebot und -verbrauch des Herzmuskels auftritt und zu Angina-pectoris (AP), Myokardinfarkten oder plötzlichem Herztod führt (Dißmann et al. 2019, Wong 2014). Zudem ist die KHK die häufigste Ursache der chronischen Herzinsuffizienz (Lip et al. 2000).

Die KHK lässt sich in stabile und instabile Episoden einteilen (Montalescot et al. 2013). Die instabile KHK wird auch als Akutes Koronarsyndrom (ACS: *acute coronary syndrome*) bezeichnet, welches durch eine Thrombosierung eines oder mehrerer Koronargefäße verursacht wird (Dißmann et al. 2019, Montalescot et al. 2013). Das ACS ist dabei als ein Oberbegriff für die Krankheitsbilder instabile AP, Herzinfarkt und plötzlicher Herztod zu verstehen und stellt ein akut lebensbedrohliches Ereignis dar (Dißmann et al. 2019). Als chronisch-stabile KHK werden dagegen Episoden der Erkrankung bezeichnet, die nicht die Kriterien eines

ACS erfüllen (Dißmann et al. 2019, Montalescot et al. 2013). Das klinische Korrelat der chronischen KHK ist die stabile AP, welche durch physische Aktivität oder psychische Belastungen ausgelöst und durch eine transiente Ischämie des Herzmuskels infolge einer stenosierenden Koronarsklerose hervorgerufen wird. Hierdurch kommt es bei den Betroffenen zu Brustschmerzen, die typischerweise nach Beendigung der Belastung oder der Applikation von Nitroglycerin sistieren (Diamond 1983, Genders et al. 2011). Von der stenosierenden KHK, die Ischämiebedingt häufig durch klinische Manifestationen begleitet wird, ist die nicht-stenosierende Verlaufsform abzugrenzen, welche durch koronare arterielle Läsionen gekennzeichnet ist, die keine myokardiale Ischämie hervorrufen und daher meistens klinisch inapparent verläuft (Dißmann et al. 2019). Abbildung 1 fasst die klinische Einteilung der KHK anhand der verschiedenen Verlaufsformen zusammen.

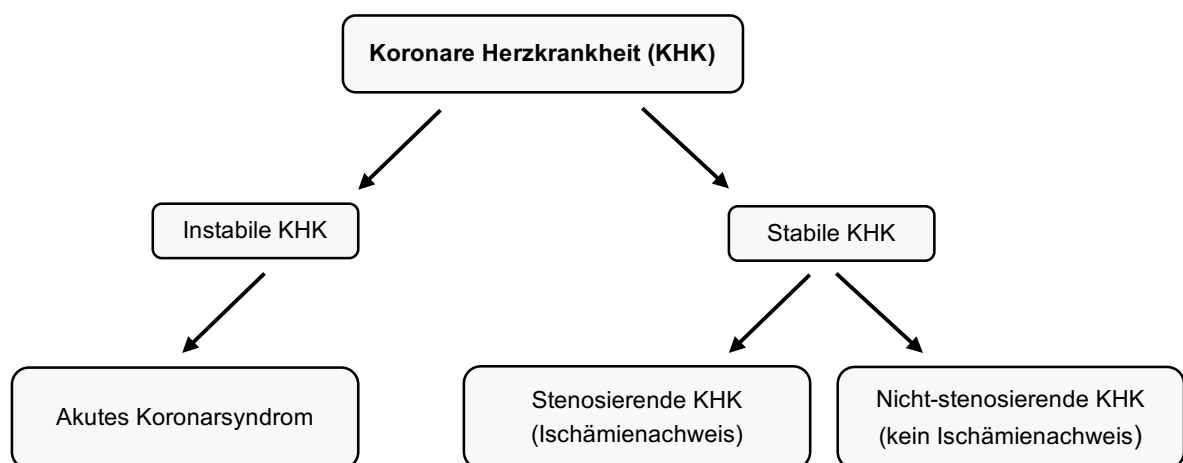


Abbildung 1: Klinische Einteilung der Koronaren Herzkrankheit
Basierend auf Dißmann et al. (2019)

1.1.2 Pathogenese der Koronaren Herzkrankheit

Die Ätiologie der KHK wird heutzutage als multifaktoriell angesehen. Beobachtungsstudien haben ergeben, dass bestimmte Einflussfaktoren wie Bluthochdruck, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus (DM), Übergewicht und Fettstoffwechselstörungen von hoher Relevanz für die Pathogenese der Atherosklerose bzw. Atherogenese sind (Wong 2014). In diesem Kontext stellt die *Response-to-injury*-Theorie ein gängiges Erklärungsmodell dar. Ihr zufolge kommt es in Anwesenheit von kardiovaskulären Risikofaktoren zu einer Störung der endothelialen Integrität von koronararteriellen Gefäßwänden, die eine inflammatorische Reaktion hervorruft und eine Änderung des endothelialen Expressionsprofils induziert. Im Verlauf der Erkrankung entstehen hierdurch

stenosierende Läsionen innerhalb der Gefäßwand (Ross 1999, Tegos et al. 2001). Neben Endothelzellen, Thrombozyten und glatten Muskelzellen sind auch Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems an der Formierung der Läsionen beteiligt, deren Interaktion durch proinflammatorische Mediatoren vermittelt wird (Libby et al. 2011, Ross 1999). Durch diese Botenstoffe kommt es zur Einwanderung von Monozyten und T-Lymphozyten in die Tunica intima der Gefäßwand (Libby 2002, Libby et al. 2011, Ross 1999, Stary et al. 1995). In der Folge differenzieren sich die eingewanderten Monozyten zu aktivierten Makrophagen, welche den sog. *Scavenger*-Rezeptor exprimieren und reaktive Sauerstoffspezies bilden (Rassow 2012b). Diese Prozesse werden von einer vermehrten Durchlässigkeit des Endothels begleitet, die den Durchtritt von LDL-C-Partikeln (LDL-C: *Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol*) in die Gefäßwand ermöglicht (Libby et al. 2011).

Nach Infiltration der Intima werden die LDL-C-Aggregate durch reaktive Sauerstoffspezies oxidiert und anschließend an den *Scavenger*-Rezeptor der Makrophagen gebunden. Durch die Aufnahme der Partikel entstehen aus den angeborenen Immunzellen sog. Schaumzellen, welche zunehmend in Apoptose gehen und lipidreiche Ablagerungen hinterlassen (Rassow 2012b). Dabei bilden sie eine Reihe von Mediatoren, durch die es zu einer Aktivierung von Thrombozyten kommt, welche zur Entstehung eines thrombogenen Zentrums innerhalb der Läsion beiträgt (Libby et al. 2011). Im weiteren Verlauf wandern glatte Muskelzellen der Tunica media in die Intima ein, die unter fortwährender Proliferation Proteine wie Elastin und Kollagen sowie Proteoglykane ausschütten. Hieraus resultiert eine zunehmende Fibrosierung der Läsion, die zur Formierung einer fibrösen Membran führt, welche die Plaque nach adluminal hin abdeckt (Libby et al. 2011). Auch die glatten Muskelzellen nehmen oxidiertes LDL auf, wodurch weitere Schaumzellen entstehen, die ebenfalls in Apoptose gehen (Rassow 2012b). Konsekutiv wird der lipidreiche Kern der Läsion zunehmend nekrotisch (Libby et al. 2011). In der Folge wölbt sich das Konglomerat aus Zellen, Fettmolekülen und extrazellulärer Matrix immer weiter in das Lumen des betroffenen Gefäßes vor und verursacht eine Verdickung sowie einen Elastizitätsverlust der Arterienwand, die als Koronarsklerose bezeichnet wird. Die intimalen Veränderungen werden dabei auch als atheromatöse Plaques bezeichnet (Rassow 2012b).

Aus der Koronarsklerose resultiert eine progrediente Einengung des Gefäßlumens, die als Stenose bezeichnet wird. Diese setzt den intravasalen Blutfluss herab und kann dadurch eine Ischämie im Versorgungsgebiet der betroffenen Koronararterie verursachen. Infolgedessen kommt es unter physischer oder psychischer Belastung zur typischen AP-Symptomatik. Die instabile KHK entsteht dagegen durch eine mechanische Verletzung der Plaque, die zu einem Einriss der fibrösen Kappe führt. Hierdurch kommen prokoagulatorische Bestandteile aus der Plaque in den Kontakt mit Proteinen des Blutplasmas, die eine Aktivierung von Thrombozyten induzieren (Libby et al. 2011). Konsekutiv wird eine Koagulationskaskade in Gang gesetzt, die letztlich zur Bildung eines Thrombus führt, welcher das betroffene Koronargefäß teilweise oder gänzlich verschließt. Das klinische Korrelat dieser Okklusion ist das ACS (Baer und Rosenkranz 2009).

1.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Kardiovaskuläre Risikofaktoren nehmen eine zentrale Stellung in der Pathogenese der KHK ein. Sie lassen sich, wie in Tabelle 1 zusammengefasst, in Hauptrisikofaktoren und weitere Faktoren einteilen. Die kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren konnten erstmalig in den 50er Jahren im Rahmen der *Framingham Heart Study*, deren Ergebnisse mittlerweile durch zahlreiche Studien reproduziert wurden, identifiziert werden und stellen kausale Angriffspunkte in der Behandlung der KHK dar (Di Angelantonio et al. 2012, Di Angelantonio et al. 2009, Hajar 2017, Kannel et al. 1961, Lacey et al. 2017, Schnohr et al. 2002, Wilson et al. 1998, Wong 2014).

Hauptrisikofaktoren (nicht modifizierbar)	Hauptrisikofaktoren (modifizierbar)	Weitere Risikofaktoren
Lebensalter Heredität Männliches Geschlecht	Bluthochdruck Diabetes mellitus HLP (LDL-C ↑, HDL-C ↓) Physische Inaktivität Rauchen Stress Übergewicht bzw. Adipositas Ungesunde Ernährung	Hyperhomocysteinämie Hyperfibrinogenämie Hypertriglyceridämie Lp(a)-Erhöhung Hyperphosphatämie
HLP = Hyperlipoproteinämie, LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin, ↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt, Lp(a) = Lipoprotein (a)		

Tabelle 1: Risikofaktoren der Koronaren Herzkrankheit
Basierend auf Schneider (2009) und Hajar (2017)

Neben ihrem atherogenen Potential ist für die Einteilung der Parameter entscheidend, inwieweit die therapeutische Modifikation des jeweiligen Faktors, eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos bewirken kann (Schneider 2009).

Dabei existieren auch Parameter, die nicht veränderbar sind und daher von den modifizierbaren Risikofaktoren abgegrenzt werden müssen (Hajar 2017). Unter den modifizierbaren Parametern werden dagegen Faktoren zusammengefasst, deren Behandlung mit prognoseverbessernden Effekten einhergeht oder zumindest mit hoher Wahrscheinlichkeit das Risiko für koronare Ereignisse senkt. Zur Kategorie „weitere Risikofaktoren“ werden im Gegensatz dazu Parameter gezählt, die ebenfalls eine Assoziation zur KHK aufweisen, aber deren therapeutische Beeinflussung nur vermutlich zu einer prognostischen Verbesserung führt (Schneider 2009). Allerdings gibt es in dieser Kategorie (noch) keine ausreichende Evidenz für einen prognostischen Effekt der Modifikation dieser Faktoren (Lacey et al. 2017, Ofori-Asenso et al. 2018).

Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko bzw. Ausgangsrisiko eines Individuums ergibt sich aus der Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren. Dabei dürfen die verschiedenen Parameter jedoch nicht isoliert voneinander betrachtet werden, da zwischen ihnen synergistische Verstärkungseffekte bestehen. Um das individuelle Risiko eines Patienten besser abschätzen zu können, wurden verschiedene Algorithmen entwickelt, die bei der Risikostratifizierung helfen sollen (Cooney et al. 2009, Egidi et al. 2017, Schneider 2009). Ein Beispiel hierfür stellt das SCORE-Modell (SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*) der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC: *European Society of Cardiology*) dar, mit welchem das absolute Risiko für ein atherosklerotisches Ereignis in den nächsten 10 Lebensjahren einer Person bestimmt werden kann. Der errechnete Wert soll bei der Entscheidung helfen, ob ein Patient eine risikosenkende Behandlung erhalten sollte oder nicht. Beispielsweise stellt ein kalkuliertes 10-Jahres-Risiko $\geq 10\%$ eine Indikation für die Einleitung einer Lipidtherapie dar (Catapano et al. 2016, Mach et al. 2019). Dabei zeichnen sich erhöhte Lipidwerte durch das höchste bevölkerungsbezogene attributable Risiko für Myokardinfarkte unter den modifizierbaren Risikofaktoren aus (Yusuf et al. 2004). Es liegen umfangreiche Daten vor, die diesbezüglich einen besonders engen Zusammenhang zwischen elevierten LDL-C-Konzentrationen und dem Auftreten von KHK-assoziierten Ereignissen zeigen (Ference et al. 2017).

1.1.4 Anamnese und körperliche Untersuchung

Neben einer ausführlichen Anamnese zum möglichen Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren sollte eine gezielte Befragung nach der

körperlichen Belastbarkeit und eine genaue Erfassung der klinischen Symptome (Lokalisation der Beschwerden, zeitlicher Verlauf, Schmerzcharakter) erfolgen (Dißmann et al. 2019). Dabei ist insbesondere auf das Auftreten von typischen AP-Beschwerden zu achten, die durch drei Kriterien zu definieren sind:

- Schmerzen oder Beklemmungsgefühle in der Brust oder in anderen Lokalisationen wie Nacken, Schulter, Kiefer oder Arm.
- Auslösbarkeit durch körperliche Aktivität oder emotionale Belastung.
- Applikation von Nitroglycerin oder Beendigung der Belastung führt zu Besserung der Beschwerden.

Werden nur zwei Kriterien dieser Definition erfüllt, liegt eine sog. atypische AP vor. Trifft dagegen keiner oder nur ein Punkt zu, ist von nicht-anginösen Brustschmerzen auszugehen (Diamond 1983, Genders et al. 2011). Im Rahmen der körperlichen Untersuchung können nur indirekte Hinweise auf das Vorliegen einer KHK gesammelt werden (Dißmann et al. 2019). Es ist daher unerlässlich, Symptome anderer beeinflussbarer Grunderkrankungen wie Adipositas, Bluthochdruck, DM oder Fettstoffwechselstörungen zu erfassen und in die Risikoabschätzung mit einzubeziehen (Bosner et al. 2010). So deuten Xanthelasma, Xanthome oder ein Arcus lipoides corneae zum Beispiel auf eine ausgeprägte Dyslipidämie bzw. familiäre Hypercholesterinämie hin, die mit einer deutlichen Erhöhung des koronaren Ereignisrisikos verbunden ist (Christoffersen et al. 2011, Klose et al. 2014).

1.1.5 Nicht-invasive und invasive Diagnostik

Die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK ist alters- und geschlechtsabhängig und sollte zur weiteren Therapieplanung abgeschätzt werden. Personen mit einer typischen AP-Symptomatik haben dabei grundsätzlich ein höheres Risiko an einer stenosierenden KHK erkrankt zu sein als Patienten derselben Altersgruppe mit atypischen oder nicht-anginösen Beschwerden (Genders et al. 2011). Für die Einleitung der richtigen diagnostischen Schritte gilt es die klinischen Vortestwahrscheinlichkeiten für das Vorliegen einer stenosierenden KHK, die in Tabelle 2 zusammengefasst werden, zu berücksichtigen. Bei Patienten mit einer niedrigen Prätestwahrscheinlichkeit (Risikogruppe 1) ist das Vorliegen einer stenosierenden KHK unwahrscheinlich, sodass hier keine weiterführenden Untersuchungen empfohlen werden. Bei Personen mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit (Risikogruppe 3) kann dagegen ohne

weitere Diagnostik davon ausgegangen werden, dass eine stenosierenden KHK für die Beschwerden verantwortlich ist (Dißmann et al. 2019). Liegt die Vortestwahrscheinlichkeit dagegen im intermediären Bereich (Risikogruppe 2) sind zunächst nicht-invasive Tests einzusetzen, um Patienten zu identifizieren, die von einer Koronarrevaskularisation mit hoher Wahrscheinlichkeit profitieren werden (Montalescot et al. 2013).

Art der Beschwerden	Alter (Jahre)	Männer (%)	Frauen (%)
Typische Angina Pectoris	30-39	59,1	27,5
	40-49	68,9	36,7
	50-59	77,3	47,1
	60-69	83,9	57,7
	70-79	88,9	67,7
	>80	92,5	76,3
Atypische Angina Pectoris	30-39	28,9	9,6
	40-49	38,4	14,0
	50-59	48,9	20,0
	60-69	59,4	27,7
	70-79	69,2	37,0
	>80	77,5	47,4
Nicht-angiöse Beschwerden	30-39	17,7	5,3
	40-49	24,8	8,0
	50-59	33,6	11,7
	60-69	43,7	16,9
	70-79	54,4	23,8
	>80	64,4	32,3
Risikogruppe 1 (fett): Vortestwahrscheinlichkeit <15 % Risikogruppe 2 (normaler Schriftzug): Vortestwahrscheinlichkeit 15-85 % Risikogruppe 3 (fett + graue Schattierung): Vortestwahrscheinlichkeit >85 %			

Tabelle 2: Vortestwahrscheinlichkeiten der stenosierenden Koronaren Herzkrankheit
Modifiziert nach Genders et al. (2011)

Nicht-invasive Koronardiagnostik

Besteht der anamnestische oder klinische Verdacht auf eine stenosierende KHK, sind zunächst gängige Laborparameter (Blutbild, Glukose, Hämoglobin-A1c [HbA1c], Lipidwerte, Kreatinin) zu bestimmen. Zudem sollte ein EKG mit zwölf Ableitungen am ruhenden Patienten durchgeführt werden. Zusätzlich ist eine transthorakale echokardiographische Untersuchung durchzuführen, um beispielsweise Wandbewegungsstörungen zu erfassen (Montalescot et al. 2013). Ergänzende nicht-invasive Untersuchungen lassen sich in funktionelle und morphologische Tests einteilen. Sie dienen dem Nachweis von relevanten Koronarstenosen, von deren Revaskularisation ein Patient mit hoher Wahrscheinlichkeit profitieren wird (Silber 2019). Zu den funktionellen Untersuchungen werden das Belastungs-EKG sowie verschiedene bildgebende Verfahren (Stressechokardiographie, Stressmagnetresonanztomographie,

Myokard-Perfusions-Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie und Positronenemissionstomographie) gezählt, die darauf abzielen, die Folgen einer belastungsinduzierten myokardialen Ischämie zu erfassen (Ischämienachweis). Durch morphologische Verfahren wie der nativen CT oder der CT-Angiografie können dagegen atherosklerotische Stenosen der Koronargefäße visualisiert werden (Dißmann et al. 2019).

Invasive Koronardiagnostik

Gemäß der NVL zur chronischen KHK gibt es zwei Gründe, welche die Durchführung einer invasiven Koronardiagnostik bei Vorliegen einer stabilen KHK rechtfertigen: Es liegt erstens eine Indikation vor, wenn nicht-invasiv nachgewiesen werden konnte, dass ein hochgradiger Verdacht auf eine stenosierende KHK besteht (prognostische Indikation). Zweitens ist eine koronarangiographische Diagnostik indiziert, wenn trotz bestmöglicher konservativer Therapie eine persistierende AP-Symptomatik vorliegt (symptomatische Indikation). Im Rahmen der Koronarangiographie können verschiedene läsionsspezifische Charakteristika wie Lokalisation, Länge, Stenosegrad oder Art der Läsion (z. B. atherosklerotische Plaque oder thrombotischer Verschluss) beurteilt werden. Weiterhin ermöglicht die Beurteilung des Läsionsmusters die Differenzierung zwischen Ein- oder Mehrgefäßerkrankungen sowie zwischen Hauptstamm- oder Seitenastläsionen (Dißmann et al. 2019). Um eine höhere diagnostische Aussagekraft zu erzielen, kann die Koronarangiographie durch Verfahren wie dem intravaskulärem Ultraschall oder der optischen Kohärenztomographie und der Druckmessung zur Bestimmung der fraktionellen Flussrate ergänzt werden (Achenbach et al. 2017).

1.1.6 Ziele und Grundlagen der Therapie

Die Behandlung der stabilen KHK basiert auf drei Säulen, die durch die Optimierung des Lebensstils, der Pharmakotherapie und Revaskularisationsverfahren gebildet werden. Übergreifende Ziele der Therapie sind die Reduktion des Risikos für Koronarereignisse und die Kontrolle von Symptomen, also im Wesentlichen die Kupierung von AP-Beschwerden (Montalescot et al. 2013).

1. Säule: Lebensstiländernde Maßnahmen

Sowohl für den Bereich der Primärprävention als auch in sekundärpräventiven Programmen konnte gezeigt werden, dass die suffiziente Vermeidung bzw. Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren durch Lebensstiländerungen das koronare Ereignisrisiko senken kann (Clark et al. 2005, Stampfer et al. 2000). Es sollten folgende Aspekte berücksichtigt werden: Neben einer kompletten Nikotinkarenz ist auf eine regelmäßige körperliche Aktivität, die mehr als 30 Minuten an mindestens 3 Wochentagen bei mittlerer bis höherer Intensität umfassen sollte, zu achten. Patienten mit Übergewicht ist zudem eine Gewichtsreduktion zu empfehlen, um den Body-Mass-Index (BMI) möglichst unter 25 kg/m² zu senken

(Montalescot et al. 2013). Weiterhin stellen diätetische Maßnahmen eine wichtige Komponente dar, die beispielsweise die Einhaltung einer mediterranen Diät beinhalten (Piepoli et al. 2016, Widmer et al. 2015).

2. Säule: Pharmakotherapie

Die medikamentöse Behandlung ist in allen Stadien der KHK indiziert. Hierdurch kommt es bei der Hälfte der Patienten zu einem kompletten Rückgang der AP-Beschwerden innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn (Weintraub et al. 2008). Zur Reduktion der Symptomlast stehen dabei kurzwirksame Nitrate als Mittel der ersten Wahl zur Verfügung, die bedarfsgerecht eingenommen werden sollten. Zudem haben auch Betarezeptorblocker einen lindernden Einfluss auf die klinische Symptomatik. Als Mittel der zweiten Wahl können weitere Substanzen wie langwirksame Kalziumkanalblocker, Ivabradin, Ranolazin oder langwirksame Nitrate eingesetzt werden (Achenbach 2015). Um einen prognoseverbessernden Effekt zu erzielen, ist die lebenslange Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS, 100 mg pro Tag) und Statinen einzuhalten. Weiterhin ist auf eine adäquate Einstellung eines arteriellen Hypertonus und anderer beeinflussbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren zu achten, um das koronare Ereignisrisiko zu minimieren. Betarezeptorblocker sollten dabei insbesondere nach Myokardinfarkt oder bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz zum Einsatz kommen. Ebenso besteht die Indikation zur Therapie mit ACE-Hemmern (ACE: *angiotensin converting enzyme*) oder Angiotensin-Rezeptorblocker bei eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Ejektionsfraktion (Dißmann et al. 2019).

3. Säule: Revaskularisationstherapie

Der Begriff Revaskularisation beschreibt die Verbesserung der Perfusion eines Gefäßes oder Gewebes durch medikamentöse, interventionelle oder chirurgische Maßnahmen (Jensen et al. 2016). Im Rahmen der Therapie der stabilen KHK besteht das oberste Ziel darin, die koronare Durchblutungssituation und damit die Sauerstoffversorgung des Myokards zu erhöhen (Baer und Rosenkranz 2009). Prinzipiell sollte dabei immer eine vollständige Revaskularisierung angestrebt werden (Garcia et al. 2013). Die Befundkonstellationen, bei denen gemäß aktueller ESC-Leitlinien eine Koronarrevaskularisation indiziert ist, sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Es werden prognostische und symptomatische Indikationen unterschieden (Neumann et al. 2019).

Indikation	Befundkonstellationen	Empfehlungs- und Evidenzgrad
Prognostische Indikation	Hauptstammstenose oder Stenose des proximalen Ramus interventricularis anterior >50%*	IA
	Stenose >50% in 2 oder 3 Koronararterien bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (LVEF≤35%)*	IA
	Stenose >50% in einem letzten verbleibenden Koronargefäß*	IC
	Stenose, die im Rahmen einer nicht-invasiven Untersuchung eine Ischämie von mindestens 10% des linken Ventrikels verursacht oder pathologische FFR**	IB
Symptomatische Indikation	Jede Koronarstenose >50%, die konservativ nicht zu stabilisierende Symptome verursacht	IA
*bei Vorliegen eines Ischämienachweises oder einer hämodynamisch relevanten Läsion (FFR ≤0,80 oder iwFR ≤0,89) oder einer Stenose >90% in einem großen Koronargefäß		
**FFR ≤ 0,75		
LVEF = linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion, FFR = Fraktionierte Flussrate, iwFR = instantaneous wave-free ratio		

Tabelle 3: Indikationen zur Revaskularisation bei stabiler Koronarer Herzkrankheit
Modifiziert nach Neumann et al. (2019)

Im Rahmen der Therapieplanung stellt sich in der Regel die Frage, ob der patientenspezifische Koronarbefund durch eine Operation oder eine perkutane Koronarintervention (PCI: *percutaneous coronary intervention*) zu versorgen ist (Achenbach 2015). Bei der Auswahl der am besten geeigneten Revaskularisationsmethode ist die genaue Erhebung des Koronarstatus von zentraler Bedeutung. Hierfür stellt der sog. SYNTAX-Score (SYNTAX: *Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*) ein nützliches Instrument dar. Der Score integriert verschiedene, läsionsspezifische Parameter (z. B. Lokalisation, Länge, Okklusions- und Verkalkungsgrad) und ordnet dem jeweiligen Koronarbefund einen Zahlenwert zu, der in den therapeutischen Entscheidungsprozess mit eingebunden werden sollte (Achenbach 2015, Dißmann et al. 2019). Eine weitere etablierte Methode zur Quantifizierung von Koronarangiogrammen stellt der Gensini-Score dar, mit dem der Schweregrad von koronararteriellen Läsionen anhand des Obstruktionsgrades und der anatomischen Lokalisation der jeweiligen Stenose bestimmt werden kann (Gensini 1983, Sinning et al. 2013).

Die Entscheidung, welche Methode (PCI oder Koronarchirurgie) zur Anwendung kommt, sollte letztendlich im sog. „Heart-Team“, welches sich aus Kardiologen, Herzchirurgen und ggf. Vertretern anderer Disziplinen zusammensetzt, getroffen werden (Achenbach 2015). Dabei gilt, dass bei zunehmender Befundkomplexität (hoher SYNTAX-Score) die herzchirurgische Vorgehensweise in der Regel

vorteilhafter ist (Dißmann et al. 2019). In Bezug auf weniger komplexe Koronarbefunde (niedriger SYNTAX-Score) besteht dagegen häufig ein gleichwertiges Kosten-Nutzen-Verhältnis zwischen dem operativen oder interventionellen Therapieansatz (Mohr et al. 2013, Morice et al. 2014). Bei letzterem sollten primär medikamentenfreisetzende Stents (DES: *drug eluting stent*) im Rahmen der PCI eingesetzt werden, die im Vergleich zu unbeschichteten Metall-Stents bessere Offenheitsraten im Langzeitverlauf zeigen (Bonaa et al. 2016). Postprozedural ist weiterhin auf die Etablierung einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung, die sich aus der Applikation von Acetylsalicylsäure und einem Adenosindiphosphat-Inhibitor (z. B. Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor) zusammensetzt, zu achten. Die Dauer dieser kombinierten Therapie hängt von zahlreichen Einflussfaktoren ab. Unter anderem gilt es den implantierten Stent-Typ, das individuelle Ischämie- und Blutungsrisiko sowie den klinischen Verlauf bzw. Schweregrad der KHK zu berücksichtigen (Valgimigli et al. 2018)

1.2 Hyperlipoproteinämien

1.2.1 Biochemische Grundlagen, Epidemiologie und klinische Einteilung

Hyperlipoproteinämien sind als abnormale Veränderungen der Zusammensetzung der Lipidfraktionen des Blutplasmas (Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL-C, *High-Density-Lipoprotein*-Cholesterin [HDL-C], Lipoprotein [a]) definiert und nehmen eine zentrale Stellung unter den modifizierbaren Risikofaktoren der KHK ein (Sinning und Landmesser 2017, Yusuf et al. 2004). Dabei zeichnen sich Lipide generell nicht nur durch ihre pathogenetischen Eigenschaften aus, die von hoher Relevanz für die Entstehung der KHK und anderer kardiovaskulärer Erkrankungen sind, sondern vielmehr auch durch essentielle Funktionen, die sie im Organismus wahrnehmen. Lipide sind hydrophobe Moleküle, die entweder mit der Nahrung aufgenommen oder endogen synthetisiert werden können (Graf und Gürkov 2010). Neben ihrer Funktion als Energiespeicher sind sie ein wichtiger Grundbaustein von Hormonen und biologischer Membranen (Hauser 2012), die in der Blutbahn vornehmlich in sphärischen Partikeln, den Lipoproteinen, transportiert werden. Hierbei handelt es sich um Aggregate unterschiedlicher Dichte, die sich aus Fettmolekülen und Proteinen zusammensetzen und eine Mizellenartige Struktur aufweisen (Rassow 2012a). Die Partikel besitzen einen hydrophoben Kern aus Fettmolekülen, der von einem Gerüst aus Cholesterin,

Phospholipiden und spezifischen Proteinen, den Apolipoproteinen, umhüllt wird (Graf und Gürkov 2010). Dabei vermittelt die zur wässrigen Phase des Blutes hin hydrophile Außenschicht die Löslichkeit der Aggregate im Blutplasma. Ihre wesentliche Funktion ist der Transport von Triglyceriden und Cholesterin zur Leber und in das extrahepatische Gewebe (Rassow 2012a).

Durch das Verfahren der Ultrazentrifugation ist es möglich, Lipoproteine anhand ihrer Dichte in verschiedene Klassen einzuteilen, die sich hinsichtlich ihres molekularen Inhalts unterscheiden (Gofman et al. 1954). Während Triglyceride hauptsächlich in sog. Chylomikronen und dem *Very-Low-Density-Lipoprotein* enthalten sind, ist Cholesterin vornehmlich im HDL und LDL in höheren Konzentrationen nachweisbar. Für die Entstehung atheromatöser Plaques spielen insbesondere LDL-C-Partikel eine entscheidende Rolle, in denen sich ca. zwei Drittel des Gesamtcholesterins befindet (Sinning et al. 2016). Ein LDL-C enthält, bei einem Durchmesser von 22 Nanometern und einer Masse von 3000 Kilodalton, jeweils ca. 1500 Moleküle Cholesterinester, die von Phospholipiden und freiem Cholesterin umgeben werden. Die Außenhülle weist zudem ein strukturgebendes Molekül auf, welches als Apolipoprotein B bezeichnet wird. Den Hauptinhalt der Aggregate bilden Cholesterinester, die sich aus einer Fettsäuren und einem Cholesterinmolekül zusammensetzen (Goldstein und Brown 2015). Abbildung 2 veranschaulicht die biochemische Zusammensetzung eines LDL-C-Aggregates sowie den molekularen Aufbau eines Cholesterinmoleküls bzw. Cholesterinesters.

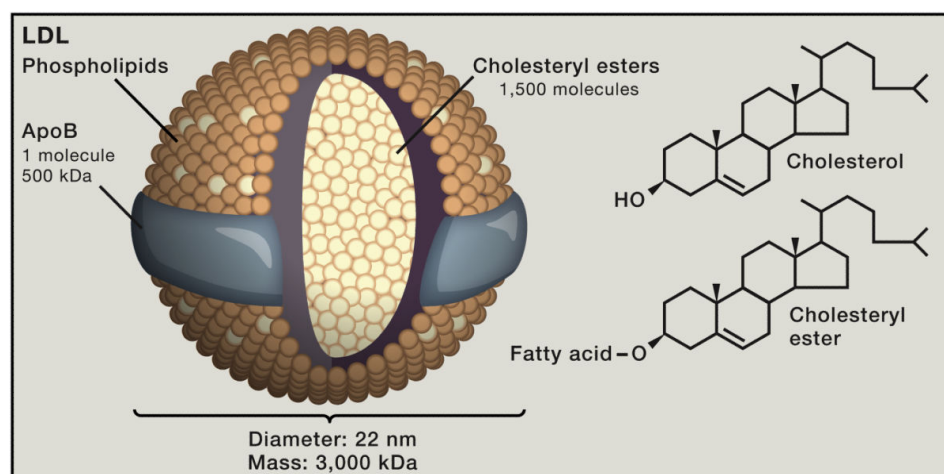


Abbildung 2: Biochemische Struktur des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins
Übernommen aus Goldstein und Brown (2015)

Cholesterinmoleküle bestehen aus einem starrem Ringsystem, welches mit einem beweglichen Kohlenwasserstoffschwanz verbunden ist. Zudem ermöglicht

eine polare Hydroxylgruppe die Veresterung mit anderen Fettsäuren. Die Biosynthese des Sterols findet hauptsächlich in der Leber statt und wird durch das Schlüsselenzym β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMGCR) reguliert. Es katalysiert die Reduktion von β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-Coenzym-A zu Mevalonat und unterliegt einem negativen Feedback-Mechanismus durch Cholesterin und Gallensäuren (Hauser 2012). Die HMGCR stellt einen wichtigen Angriffspunkt für HMGCR-Inhibitoren bzw. Statine dar, die das Enzym hemmen und dadurch eine Reduktion der LDL-C-Plasmakonzentration bewirken (Goldstein und Brown 2015).

Das Lipoprotein bindet am Zielorgan an den LDL-C-Rezeptor, der das Apolipoprotein B erkennt. In der Folge wird der Komplex aus Rezeptor und LDL-C durch rezeptorvermittelte Endozytose in das jeweilige Gewebe befördert. Dabei wird der Inhalt der LDL-C-Partikel in Lysosomen aufgenommen, in denen die Cholesterinester zunächst hydrolysiert und anschließend freigesetzt werden, während der LDL-C-Rezeptor zurück an die Zelloberfläche transferiert wird. LDL-C-Aggregate, die in der Peripherie nicht aufgenommen werden, gelangen zurück zur Leber, wo sie über den hepatischen LDL-C-Rezeptor internalisiert und somit aus der Blutzirkulation entfernt werden (Rassow 2012a). Bei der Rückverlagerung des LDL-C-Rezeptors zur Plasmamembran spielt die Serinprotease Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) eine wichtige Rolle, da sie den auch als LDL-C-Rezeptor-Recycling bezeichneten Vorgang reguliert. PCSK9 ist ein Glykoprotein, das hauptsächlich in der Leber gebildet wird und die Funktion hat, den hepatischen LDL-C-Rezeptor zu binden, sodass dieser nicht an die Zelloberfläche transferiert werden kann, um neues LDL-C aufzunehmen. Infolgedessen werden LDL-C-Partikel, die im peripheren Gewebe nicht aufgenommen wurden, nur noch in geringerer Anzahl über die Leber aus dem Blutplasma entfernt, sodass es zu einem Anstieg des plasmatischen LDL-C-Spiegels kommt (Goldstein und Brown 2015). Dieser Mechanismus ist Grundlage für die Entwicklung neuer Lipidsenker, die eine gezielte Hemmung von PCSK9 und dadurch eine Disinhibition des LDL-C-Rezeptor-Recyclings bewirken (Sabatine et al. 2017, Schwartz et al. 2018). Weiterhin wird die Anzahl der im Blutplasma zirkulierenden LDL-C-Partikel durch den NPC1L1-Transporter (NPC1L1: *Niemann Pick C1 like 1*) reguliert, der durch das Medikament Ezetimib gehemmt werden kann. Durch die Inhibition des NPC1L1-Proteins kommt es zu einer Reduktion der

enteralen Cholesterin-Resorption, sodass weniger LDL-C entsteht (Altmann et al. 2004, Drazen et al. 2008).

Neben Störungen des LDL-C-Stoffwechsels können auch pathologische Veränderungen der anderen Lipidfraktionen des Blutplasmas vorliegen. Unter diesen hat allerdings die LDL-Hypercholesterinämie die höchste klinische und prognostische Relevanz (Sinning und Landmesser 2017). Die Gesamtprävalenz der Hyperlipoproteinämien in der Bundesrepublik Deutschland wurde in der Umfrage „Gesundheit in Deutschland aktuell“ evaluiert und beträgt ca. 28 %. Demnach weisen etwa ein Drittel der Deutschen ab 15 Jahren eine Fettstoffwechselstörung auf (Diederichs et al. 2017). In der klinischen Praxis hat sich eine deskriptive Einteilung der Dyslipidämien etabliert, welche auf der Beurteilung der Konzentrationen der verschiedenen Lipidwerte beruht. Hierbei werden fünf Hyperlipoproteinämien unterschieden, die anhand der Messwerte der Laborparameter Gesamtcholesterin, Triglyceride, LDL-C, HDL-C und Lipoprotein (a) quantitativ definiert werden (Sinning und Landmesser 2017). Tabelle 4 fasst die Einteilung der Fettstoffwechselstörungen zusammen.

Dyslipidämie	Cholesterin	Triglyceride	LDL-C	HDL-C
LDL-Hypercholesterinämie	↑	-	↑	-
Hypertriglyceridämie	↑	↑	-	↓
Gemischte HLP	↑	↑	↑	↓
HDL-Erniedrigung	-	-	-	↓
Lp(a)-Erhöhung	Kann isoliert oder zusammen mit den oben genannten Dyslipidämien auftreten			
LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin, HLP = Hyperlipoproteinämie, Lp(a) = Lipoprotein (a), ↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt				

Tabelle 4: Klinische Einteilung der Fettstoffwechselstörungen
Modifiziert nach Sinning und Landmesser (2017)

1.2.2 Pathogenetischer Zusammenhang zwischen dem Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin und der Koronaren Herzkrankheit

Die Bedeutung des LDL-C für die Pathogenese der KHK wird insbesondere bei der Betrachtung von Personen mit genetischen Erkrankungen im Lipidstoffwechsel deutlich: Individuen mit familiärer Hypercholesterinämie weisen bereits in jungen Jahren vergleichsweise hohe LDL-C-Spiegel auf. Die Ursache hierfür ist in den meisten Fällen eine *loss-of-function*-Mutation im LDL-C-Rezeptor-Gen, die eine Störung der Elimination des atherogenen Lipoproteins verursacht. Konsekutiv kommt es zu einer Überladung des Organismus mit LDL-C, welche frühzeitig zu KHK-assoziierten Ereignissen führt (Goldstein und Brown 2015, Klose et al. 2014). Dieser Zusammenhang konnte auch in Mausmodellen aufgezeigt werden, bei

denen LDL-C-Rezeptor-defiziente Tiere untersucht wurden, die unbehandelt innerhalb von Wochen deutliche koronaratherosklerotische Läsionen bei stark erhöhten plasmatischen LDL-C-Konzentrationen ausbildeten (Veniant et al. 2000). Andere Mausmodelle zeigen dagegen, dass *Knockout*-Tiere, die kein LDL-C bilden konnten, auch keine atherosklerotischen Manifestationen entwickeln (Lieu et al. 2003). Neben der absoluten LDL-C-Plasmakonzentration ist jedoch auch die Expositionsdauer gegenüber der atherogenen Lipidfraktion von zentraler Bedeutung für das koronare Risiko (Ference et al. 2012). Dies wird durch den Umstand deutlich, dass bei Individuen mit genetisch bedingt niedrigen LDL-C-Spiegeln weniger KHK-assoziierte Ereignisse auftreten als bei Personen, deren Lipidwerte durch medikamentöse Interventionen erst im höheren Lebensalter auf vergleichbar niedrige Werte gesenkt werden (Wadhera et al. 2016). Plasmatische LDL-C-Spiegel, die von Geburt an stark erniedrigt sind, lassen sich beispielsweise bei Individuen mit *loss-of-function*-Mutationen im PCSK9-Gen finden, die deutlich seltener koronaratherosklerotischen Manifestationen im Vergleich zur Normalbevölkerung aufweisen (Cohen et al. 2006). Auf der anderen Seite zeigen Personen mit *gain-of-function*-Mutationen im PCSK9-Gen lebenslanglich erhöhte LDL-C-Spiegel (Abifadel et al. 2003), die mit einer Risikoerhöhung für Koronarereignisse assoziiert sind (Humphries et al. 2006). Auch aus epidemiologischer Sicht konnten zahlreiche Observationsstudien den Zusammenhang zwischen erhöhten LDL-C-Werten und dem Risiko für KHK-assoziierte Ereignisse deutlich machen (Di Angelantonio et al. 2012, Di Angelantonio et al. 2009, Wong 2014). Als Beispiel sei an dieser Stelle die *Framingham Heart Study* genannt, die grundlegende Beiträge zum Verständnis der Rolle von kardiovaskulären Risikofaktoren in der Pathogenese der KHK leistete (Hajar 2017, Kannel et al. 1961). In einer Auswertung der Daten von 5345 Studienteilnehmern, die über einen Zeitraum von 12 Jahren nachbeobachtet wurden, wurde die prädiktive Aussagekraft verschiedener Risikofaktoren untersucht. Dabei zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der Höhe der LDL-C-Plasmakonzentration und KHK-typischer Manifestationen (Wilson et al. 1998). Eine weitere Evidenzgrundlage für den pathogenetischen Zusammenhang zwischen dem LDL-C-Spiegel und der KHK bilden Interventionsstudien, die auf dem Einsatz von intravaskulären Ultraschalluntersuchungen basieren (Gao et al. 2014). So verglichen Nicholls et al. (2011) im Rahmen der SATURN-Studie (SATURN:

Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) die Auswirkungen von zwei unterschiedlich dosierten Statin-Therapien auf die koronararterielle Plaque-Progression von Patienten. Es wurden Daten von 1039 KHK-Patienten ausgewertet, die jeweils zu Beginn der Lipidtherapie und nach 26 Monaten eine intravaskuläre Ultraschalluntersuchung von jeweils einer Koronararterie erhielten. Zur Lipidsenkung kamen dabei Atorvastatin (80 mg/dl) oder Rosuvastatin (40 mg/dl) zum Einsatz. In beiden Behandlungsarmen der Studie konnte eine deutliche Absenkung des LDL-C-Spiegels und eine signifikante Regression der Koronaratherosklerose, die als Abnahme des Atheromvolumens definiert wurde, verzeichnet werden. Auch Endpunktdaten aus verschiedenen RCTs zeigen, dass die stringente Senkung des LDL-C-Spiegels durch die Einnahme von Statinen und anderen Lipidsenkern wie Ezetimib oder PCSK9-Hemmern zu einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führt (Baigent et al. 2010, Cannon et al. 2015, Sabatine et al. 2017, Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994, Schwartz et al. 2018).

Zusammenfassend belegen also umfangreiche und sehr robuste Daten, dass es einen kausalen pathogenetischen Zusammenhang zwischen dem LDL-C und der KHK gibt, welcher auf der Evidenz aus genetischen, epidemiologischen und klinischen Studien basiert (Ference et al. 2017).

1.3 Lipidmodifizierende Therapie

1.3.1 Grundlagen und Ziele der Lipidtherapie bei Koronarer Herzkrankheit

Aufgrund des engen Bezuges zwischen der plasmatischen LDL-C-Konzentration und dem Progressionsrisiko der KHK ist es sinnvoll, die Wirksamkeit einer Lipidtherapie anhand des LDL-C-Spiegels zu überwachen (Catapano et al. 2016, Ference et al. 2017, Mach et al. 2019). Dabei gilt es zu beachten, dass das Ausmaß der Risikoreduktion infolge der therapeutischen LDL-C-Senkung vom kardiovaskulären Gesamtrisiko eines Individuums abhängt. So profitieren Patienten mit einem besonders hohen Risiko stärker von einer stringenten Reduktion des LDL-C-Spiegels als Personen mit einem niedrigeren Ausgangsrisiko (Collins et al. 2016, Giugliano et al. 2018). Aus diesem Grund ist es umso wichtiger, bei Patienten, die an einer KHK erkrankt sind, das LDL-C möglichst aggressiv zu senken, da diese als besonders vulnerable Patientengruppe vergleichsweise stark von einer deutlichen LDL-C-Reduktion profitieren können (Catapano et al. 2016, Ference et

al. 2017). Die Lipidtherapie basiert dabei auf Änderungen des Lebensstils und der Einnahme von lipidmodifizierenden Medikamenten, die gemeinsam das LDL-C in einen definierten Bereich senken sollen, um koronararterielle Ereignisse zu vermeiden (Wadhera et al. 2016). Hierfür wird die Einhaltung einer zielwertorientierten Behandlungsstrategie von der ESC und der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft (EAS: *European Atherosclerosis Society*) empfohlen, für welche von den Fachgesellschaften LDL-C-Zielwerte formuliert werden, die es zu unterschreiten gilt. Das zielwertbasierte Behandlungsprinzip wird auch als *treat-to-target*-Konzept bezeichnet und ermöglicht eine individualisierte Steuerung der Lipidtherapie, die an das jeweilige kardiovaskuläre Gesamtrisiko eines Patienten anpasst werden kann (Mach et al. 2019). Zum Zeitpunkt der Datenerhebung und -auswertung der vorliegenden Untersuchung wurde in der gemeinsamen ESC/EAS-Leitlinie zum Management von Dyslipidämien aus dem Jahr 2016 zwischen vier Risikogruppen der Kategorien geringes, moderates, hohes und sehr hohes Gesamtrisiko unterschieden, für die jeweils eigene LDL-C-Zielwerte definiert wurden. Patienten mit Nachweis einer atherosklerotischen Erkrankung, wie beispielsweise einer KHK, wurden in die höchste der vier Risikokategorien eingeordnet, für die folgende Zielwertempfehlungen galten:

1. Absenkung des LDL-C unter 70 mg/dl oder
2. Reduktion des LDL-C um mindestens 50%, wenn ein Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl gemessen wurde (Catapano et al. 2016).

Unter der Berücksichtigung von wegweisenden Ergebnissen aus verschiedenen RCTs erschien 2019 eine überarbeitete Version der letzten europäischen Leitlinie, in der niedrigere LDL-C-Zielwerte für die oben genannten Risikokategorien formuliert wurden (Mach et al. 2019). Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung und -auswertung der vorliegenden Untersuchung jedoch noch die vorbestehenden Zielwerte empfohlen wurden, wird im Folgenden hauptsächlich auch nur auf diese Bezug genommen. Tabelle 5 fasst die wesentlichen Leitlinienempfehlungen für Patienten mit „sehr hohem“ kardiovaskulären Gesamtrisiko aus dem Jahr 2016 zusammen.

Patienten mit „sehr hohem“ kardiovaskulären Gesamtrisiko	Behandlungsziele
1. CVD (z. B. KHK) 2. Diabetes mellitus mit Endorganschaden oder einem weiteren Risikofaktor (Rauchen, HTN, HLP) 3. Schwere Niereninsuffizienz ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 4. 10-Jahres-Risiko $\geq 10\%$ gemäß SCORE-Modell	LDL-C $< 70 \text{ mg/dl}$ oder Reduktion um mindestens 50%, wenn Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl

CVD = kardiovaskuläre Erkrankung, KHK = Koronare Herzkrankheit, HTN = Bluthochdruck, HLP = Hyperlipoproteinämie, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, min = Minute, SCORE = Systematic Coronary Risk Evaluation, LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin

Tabelle 5: Leitlinienempfehlungen zur Zielwertstrategie
Modifiziert nach Catapano et al. (2016)

1.3.2 Basismaßnahmen und Eskalationsmöglichkeiten

Das Fundament der Lipidtherapie stellen lebensstilmodifizierende Maßnahmen dar, durch die nicht nur ein einzelner, sondern gleich mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren positiv beeinflusst werden. Europäische Fachgesellschaften raten grundsätzlich zu einer Steigerung der körperlichen Aktivität und einer Reduktion des Körpergewichts. Infolgedessen kann es auch zu einer mäßigen Abnahme des LDL-C-Spiegels kommen (Catapano et al. 2016, Mach et al. 2019). Überdies sollten gesättigte und trans-Fettsäuren gemieden werden, da diese das LDL-C besonders stark erhöhen können (Mensink et al. 2003). Stattdessen sollte bevorzugt der Verzehr von Nüssen und eine mediterrane Ernährungsform angestrebt werden (Estruch et al. 2018, Widmer et al. 2015). Durch die Kombination dieser Lebensstilmaßnahmen ist es möglich, die LDL-C-Plasmakonzentration um 10-15% zu senken (Scirica und Cannon 2005). Dies reicht jedoch meistens nicht aus, um den Zielwert zu unterschreiten. Daher stellt die medikamentöse Lipidsenkung einen weiteren Grundpfeiler der Therapie dar (Mach et al. 2019, Sinning und Landmesser 2017).

In großen randomisierten Interventionsstudien konnte bereits Ende des zwanzigsten Jahrhunderts festgestellt werden, dass der primär- und sekundärprophylaktische Einsatz von Statinen eine Senkung des LDL-C-Spiegels und der kardiovaskulären Mortalität bewirkt (Packard et al. 1998, Sacks et al. 1996, Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994, Tonkin et al. 1998). Dabei war die *Scandinavian Simvastatin Survival Study* (4S-Studie) die erste multizentrische RCT, welche diesen Zusammenhang in einer Kohorte von 4444 KHK-Patienten, die entweder Simvastatin oder ein Placebo erhielten, deutlich machte. Innerhalb einer Laufzeit von 5,4 Jahren waren in der Simvastatin-Gruppe zudem weniger Koronarereignisse und Revaskularisationsprozeduren zu verzeichnen (Goldstein und Brown 2015, Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994). Nach der Veröffentlichung der 4S-Studie folgten weitere randomisierte Interventionsstudien, deren Ergebnisse durch die *Cholesterol Treatment Trialist Collaboration* in einer großen Metaanalyse, die im Jahr 2010 publiziert wurde und 26 randomisierte Studien mit etwa 170 000 Patientenverläufen

umfasste, ausgewertet wurden. Dabei wurden unterschiedliche Statin-Präparate und Dosierungen, die in den randomisierten Untersuchungen zum Einsatz kamen, hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von hochdosierten bzw. -potenten Statinen effektiver ist als die Einnahme von niedrigdosierten oder weniger potenten HMGCR-Inhibitoren (Baigent et al. 2010). In diesem Kontext stellt die PROVE-IT-TIMI-22-Studie (PROVE-IT-TIMI-22: *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis In Myocardial Infarction 22*), in der bei Patienten nach ACS eine Überlegenheit einer Hochdosis-Statin-Therapie mit Atorvastatin (80 mg/Tag) gegenüber einer moderaten lipidsenkenden Behandlung mit Pravastatin (40 mg/Tag) hinsichtlich primärer Endpunkte (Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina mit Rehospitalisierung, Schlaganfall oder Revaskularisierung nach mindestens 30 Tagen) aufgezeigt werden konnte, eine weitere Schlüsselstudie dar (Murphy et al. 2009). Es wird daher heutzutage empfohlen, dass Statine bei Patienten mit „sehr hohem“ kardiovaskulären Risiko in einer hohen Intensität eingesetzt werden sollten, um eine möglichst stringente Absenkung des LDL-C zu erzielen (Catapano et al. 2016, Grundy et al. 2018). Dabei ist das Ausmaß der LDL-C-Reduktion abhängig von dem gewählten Präparat und der applizierten Tagesdosis. Eine Spiegelsenkung von über 40% kann nur im Rahmen einer hochintensiven Statin-Therapie (HIST) durch hochpotente Statine wie Atorvastatin und Rosuvastatin erreicht werden, wohingegen andere Präparate wie Simvastatin selbst in hohen Dosierungen nur eine LDL-C-Reduktion von 30-40% bewirken können (Weng et al. 2010). Aus den Äquivalenzdosen, die von Weng et al. (2010) in einer Metaanalyse zusammengefasst wurden, ergeben sich wirkstoff- und dosisabhängige Intensitätsstufen der Statin-basierten Lipidtherapie, die in Tabelle 6 dargestellt sind (Grundy et al. 2018).

Hohe Intensität	Moderate Intensität	Niedrige Intensität
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20–40 mg Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin 80 mg Fluvastatin 40 mg zwei Mal pro Tag Pitavastatin 2–4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20–40 mg Pitavastatin 1 mg

Tabelle 6: Intensitätsstufen der Statin-Therapie
Modifiziert nach Grundy et al. (2018)

Sollte es nicht möglich sein, den LDL-C-Spiegel durch die Kombination aus Lebensstiländerung und HIST unter den Zielwert von <70 mg/dl zu senken, stehen heutzutage weitere Pharmaka zur Verfügung, die für eine zunehmende Individualisierung der medikamentösen Lipidtherapie sorgen (Landmesser et al. 2018). Ein wichtiger Wirkstoff stellt hierbei der NPC1L1-Inhibitor Ezetimib dar, dessen LDL-C-senkendes Potential in der IMPROVE-IT-Studie (*IMPROVE-IT: Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) untersucht wurde. Die multizentrische RCT zeigte, dass die Kombination aus Simvastatin und Ezetimib zu weniger kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zur Monotherapie mit Simvastatin führt (Cannon et al. 2015). Überdies erfahren PCSK9-Inhibitoren zunehmend Einzug in die klinische Praxis (Ridker et al. 2017, Sabatine et al. 2017, Schwartz et al. 2018), wohingegen die Bedeutung anderer Lipidsenker wie Gallensäurebinder oder Nikotinsäure in den Hintergrund rückt (Catapano et al. 2016). Es konnte gezeigt werden, dass PCSK9-Inhibitoren wie die vollhumanen monoklonalen Antikörper Evolocumab und Alirocumab das LDL-C um bis zu 50-60% senken können. In zwei randomisierten Studien wurde hierdurch bei Patienten, die bereits ein Statin erhielten, eine Absenkung der kardiovaskulären Ereignisrate um weitere 14-20% erreicht (Sabatine et al. 2017, Schwartz et al. 2018).

1.4 Fragestellungen der Untersuchung

In Anbetracht der durchschnittlichen Höhe des LDL-C-Plasmaspiegels bei hospitalisierten KHK-Patienten sowie des LDL-C-reduzierenden Potentials hochpotenter Statine und unter Berücksichtigung der nur moderaten Nebenwirkungsrate der gängigsten Lipidsenker wäre eigentlich davon auszugehen, dass bei der überwiegenden Anzahl der Patienten mit KHK bzw. sehr hohem kardiovaskulären Risiko der LDL-C-Zielwert von <70 mg/dl erreichbar sein müsste (Cannon et al. 2017, Sachdeva et al. 2009). Registerstudien zeigen jedoch eine andere Versorgungsrealität. Tatsächlich unterschreiten nur etwa ein Fünftel der KHK-Patienten, die eine Lipidtherapie erhalten, den LDL-C-Zielwert, welcher von den europäischen Fachgesellschaften empfohlen wird (Dykun et al. 2019, Fox et al. 2018, Kotseva et al. 2016). Die Gründe hierfür sind Gegenstand aktueller Diskussionen und umfassen unter anderem Faktoren wie die Nichtadhärenz gegenüber der Einnahme von Lipidsenkern (Gitt et al. 2018, Maningat et al. 2013). Ein Aspekt, der hierbei allerdings bislang noch nicht untersucht wurde, ist die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen der Durchführung von LDL-C-Kontrollen sowie der

Kontrollfrequenz und dem Erreichen des Zielwertes bei Patienten mit Erstdiagnose (ED) einer KHK bestehen könnte. Es ist somit unklar, ob ein Behandlungskonzept, das auf regelmäßige Messungen des LDL-C-Spiegels setzt, mit häufigeren Erreichungen des Zielwertes einhergeht. Ein derartiges Vorgehen dürfte insbesondere für KHK-Patienten von Vorteil sein, da es durch eine intensivierte Überwachung der Lipidtherapie zu häufigeren Intensivierungen der Pharmakotherapie und konsekutiv zu häufigeren Zielwertunterschreitungen kommen könnte. Überdies wären auch positive Einflüsse auf die medikamentöse Adhärenz denkbar, da die Kontrolle von Biomarkern eine gängige Methode zur Messung der Behandlungstreue darstellt und diese bei einer entsprechend hohen Kontrollfrequenz steigern könnte (Osterberg und Blaschke 2005).

Die Zielwertstrategie der ESC und EAS erfordert zwar regelmäßige LDL-C-Bestimmungen zur Kontrolle der Zielwerterreichung, allerdings weisen die Fachgesellschaften darauf hin, dass es keine ausreichende Evidenz hinsichtlich der Fragen gibt, wann und wie oft die Lipidwerte von Patienten mit stabiler oder instabiler KHK im Rahmen der Lipidtherapie zu erheben sind. Die Empfehlungen der europäischen Leitlinien werden in Tabelle 7 zusammengefasst.

Leitlinien	Empfehlungen
ESC-Leitlinie zur Stablen KHK	Jährliche Lipidkontrollen sollten bei allen Patienten mit bestehender KHK durchgeführt werden. (Empfehlungsklasse I, Evidenzgrad C)
ESC/EAS-Leitlinie zum Management von Dyslipidämien	Bestimmungen der Lipidwerte sollten 4 bis 6 Wochen nach einem ACS zur Kontrolle der Zielwerte durchgeführt werden. (Empfehlungsklasse IIa, Evidenzgrad C)
	Vor dem Beginn einer Lipidtherapie sollten mindestens zwei Lipidkontrollen im Abstand von 1 bis 12 Wochen durchgeführt werden. Ausgenommen von dieser Empfehlung sind Erkrankungen, bei denen eine begleitende lipidsenkende Behandlung notwendig ist. Hierzu zählen beispielsweise Patienten mit ACS und solche mit „sehr hohem“ kardiovaskulären Risiko. (Empfehlungsklasse N/A, Evidenzgrad N/A)
	Nach dem Beginn oder der Anpassung einer Lipidtherapie sollten Lipidkontrollen mit einer Frequenz von 4 bis 12 Wochen bis zum Erreichen des Zielwertes erfolgen. (Empfehlungsklasse N/A, Evidenzgrad N/A)
	Nach dem Erreichen des Zielwertes sollen jährliche Lipidkontrollen erfolgen, sofern keine Adhärenzprobleme oder andere Gründe vorliegen, die eine höhere Kontrollfrequenz rechtfertigen. (Empfehlungsklasse N/A, Evidenzgrad N/A)
ESC = European Society of Cardiology, KHK = Koronare Herzkrankheit, EAS = European Atherosclerosis Society, ACS = Akutes Koronarsyndrom, N/A = nicht verfügbar	

Tabelle 7: Leitlinienempfehlungen zur Durchführung von Lipidkontrollen
Modifiziert nach Catapano et al. (2016) und Montalescot et al. (2013)

In der ESC-Leitlinie zur stabilen KHK wird empfohlen, dass generell jährliche Verlaufskontrollen der Lipidparameter erfolgen sollten. Eine weitere Empfehlung

lässt sich in der ESC/EAS-Leitlinie zum Management von Dyslipidämien finden, in der eine Verlaufsbeurteilung der Lipidwerte innerhalb von vier bis sechs Wochen nach einem ACS vorgesehen wird. Des Weiteren enthält die Dyslipidämie-Leitlinie weitere praxisbezogene Empfehlungen zur laborchemischen Überwachung der Lipidtherapie. Beispielsweise sollten nach dem Beginn oder der Anpassung einer Lipidtherapie Kontrollen der Lipidparameter mit einer Frequenz von 4-12 Wochen bis zum Erreichen des angestrebten Zielwertes erfolgen. Hiernach seien jährliche Verlaufsmessungen anzustreben, sofern keine Adhärenzprobleme oder andere Gründe auftreten, die eine höhere Kontrollfrequenz rechtfertigen (Catapano et al. 2016, Montalescot et al. 2013). Es wird deutlich, dass nur zwei Aussagen mit einer Empfehlungsklasse und einem Evidenzgrad unterlegt sind. Ihnen ist gemeinsam, dass sie lediglich auf einem Expertenkonsens (Evidenzgrad C) beruhen, was impliziert, dass die Evidenzbasis hinsichtlich der Durchführung von LDL-C-Messungen und ihrer Kontrollfrequenz relativ schwach ist.

Aufgrund der Abwesenheit einer klaren Evidenz für den Nutzen von LDL-C-Kontrollen und ihrer Kontrollfrequenz ist davon auszugehen, dass die Anwendung von ambulanten Lipidkontrollen einem eher willkürlichen Muster unterliegt. Dabei ist annehmbar, dass sich noch bislang unbekannte Faktoren entweder förderlich oder defizitär auf das Lipidmanagement (LM) auswirken könnten. So wäre denkbar, dass bestimmte Patientencharakteristika, wie beispielsweise das Alter oder der Bildungsgrad einer Person, die Wahrscheinlichkeit für die Durchführung von LDL-C-Kontrollen erhöhen. Auf der anderen Seite könnten hinderliche Faktoren bestehen, die der praktischen Umsetzung der Zielwertstrategie entgegenwirken. Die vorliegende Arbeit untersucht daher die folgenden drei Fragestellungen:

1. *Ist die Durchführung von LDL-C-Kontrollen sowie die Anzahl dieser Kontrollen mit häufigeren Dosisanpassungen der lipidsenkenden Therapie oder hinsichtlich des Erreichens des LDL-C-Zielwertes assoziiert?*
2. *Gibt es bestimmte Patientencharakteristika, die einen Einfluss auf das LM bei Patienten mit ED einer KHK haben?*
3. *Lassen sich hinderliche Faktoren des LMs aufzeigen, die der Umsetzung der Zielwertstrategie entgegenwirken?*

Anhand dieser Fragestellungen verfolgt die vorliegende Arbeit das Ziel, das ambulante LM zu analysieren und dabei die übergeordnete Hypothese zu überprüfen, ob die Anwendung von LDL-C-Kontrollen sowie die Häufigkeit dieser

Kontrolle einen positiven Einfluss auf die ambulante Versorgungsqualität von Patienten mit ED einer KHK haben.

2 Material und Methoden

2.1 Rahmenbedingungen

2.1.1 Klinische Kohortenstudie mit Etablierung einer allgemeinen Biobank

Die „Klinische Kohortenstudie mit Etablierung einer allgemeinen Biobank“ ist eine prospektive, klinische Beobachtungsstudie, die seit 2013 am Universitären Herzzentrum Hamburg durchgeführt wird. Sie gliedert sich in verschiedene Substudien, die das gemeinsame Ziel verfolgen, neue kardiovaskuläre Risikofaktoren zu identifizieren und weitere Erkenntnisse über die Ätiologie und Progression von kardiovaskulären Erkrankungen zu generieren. Hierfür wird innerhalb der Substudien biologisches Material zum Aufbau einer Biobank gewonnen und der allgemeine Gesundheitsstatus sowie die Lebensqualität von kardiovaskulär erkrankten Patienten durch einen einheitlichen Fragebogen erfasst. Mithilfe des standardisierten Fragebogens werden neben den Stammdaten Patienten auch Informationen über Risikofaktoren und Medikationseinnahmen sowie den Funktionsstatus, vorausgegangene gefäß- oder herzchirurgische Eingriffe und vorhandene Komorbiditäten der Studienteilnehmer gewonnen. Zusätzlich erhalten alle Teilnehmer regelmäßige FU-Interviews (FU, *Follow-Up*), die in Form von Telefonanrufen oder postalisch durchgeführt werden. Die vorliegende Untersuchung basiert auf Daten, die im Rahmen der Substudie INTERCATH generiert wurden.

2.1.2 Substudie INTERCATH

Als eine der Substudien dient die INTERCATH-Studie der Erforschung von genetischen, laborchemischen und klinischen Faktoren, welche mit spezifischen phänotypischen Ausprägungen der KHK in Zusammenhang stehen. Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie, die seit 2015 Patienten einschließt, die eine Koronarangiographie am Universitären Herzzentrum Hamburg erhalten. Hierbei werden mithilfe eines erweiterten Fragebogens klinische Beschwerden, Sport- und Ernährungsgewohnheiten sowie familiär bekannte Herzkreislauferkrankungen (Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankungen, periphere Arterielle Verschlusskrankheit, KHK) erfasst und durch eine körperliche Untersuchung ergänzt. Grundvoraussetzungen für die Datenerhebung sind die schriftlichen Einwilligungen der Patienten und die in Tabelle

8 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien. Ein Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg liegt unter der Bearbeitungsnummer PV4303 vor.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
- Koronarangiographie mit Darstellung der rechten und linken Koronararterie - Alter ≥ 18 Jahre - Einwilligungsfähigkeit gemäß den Richtlinien für gute epidemiologische Praxis und der geltenden Gesetzgebung - Schriftlich dokumentierte Einwilligung	- Alter < 18 Jahre - Physisches oder psychisches Unvermögen an der Studie teilzunehmen - Hb $< 7,5$ g/dl - Inkomplette Koronarangiographie - Sprachbarriere
UHZ Universitäres Herzzentrum Hamburg, Hb = Hämoglobin	

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien der INTERCATH-Studie

Alle Koronarangiographien der INTERCATH-Kohorte werden durch etablierte Koronar-Scores (SYNTAX und Gensini) beurteilt. Aus den analysierten Befunden und den klinischen Angaben der Patienten ergeben sich verschiedene Befundkonstellationen, die eine Einteilung der Gesamtpopulation in drei Untergruppen zulässt:

1. Patienten ohne Nachweis einer KHK
2. Patienten mit vorbestehender KHK
3. Patienten mit ED einer KHK

2.1.3 Studienpopulation der Untersuchung

Die vorliegende Untersuchung basiert auf Daten von Patienten, die aufgrund des Verdachts auf eine KHK eine invasive Koronardiagnostik erhielten und bei denen hierdurch die ED einer KHK gestellt wurde. Der Ansatz, nur Studienteilnehmer mit ED einer KHK zu betrachten, schaffte eine vergleichbare Ausgangssituation der Patienten zu Beginn des Beobachtungszeitraums. Zudem war gemäß verschiedener Leitlinienempfehlungen (siehe Tabelle 7, S. 23) davon auszugehen, dass es in der Subpopulation der Patienten mit erstdiagnostizierter KHK zu häufigeren Lipidkontrollen und Anpassungen der Lipidtherapie hätte kommen können, als bei Studienteilnehmern ohne Nachweis einer KHK oder bereits bestehender KHK. Zum Auswertungszeitpunkt erfüllten 200 Patienten der INTERCATH-Kohorte das Kriterium der ED einer KHK.

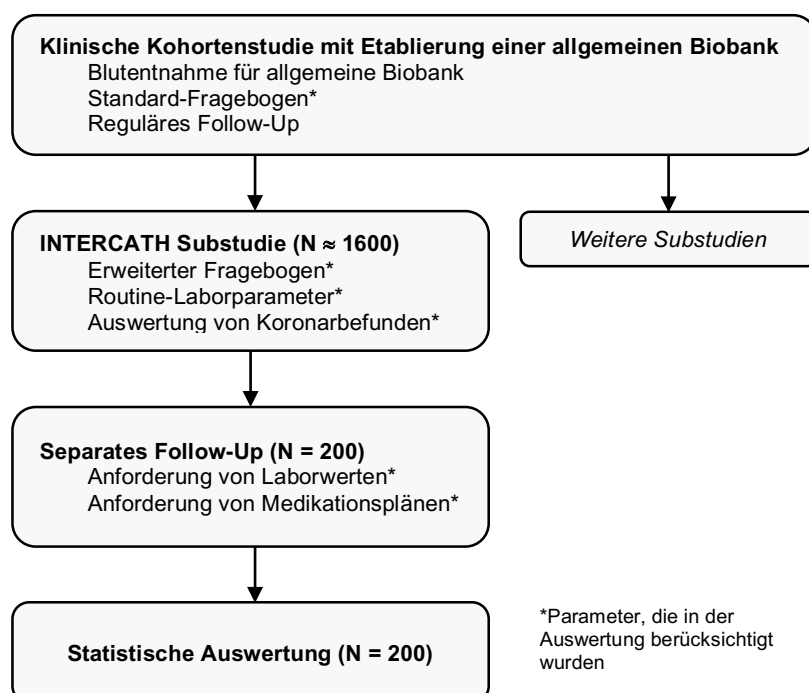
2.1.4 Erweitertes Follow-Up

Zu Beginn der Untersuchung umfasste die INTERCATH-Kohorte ca. 1600 Patienten. Für die Subpopulation der Patienten mit ED einer KHK (N=200) erfolgte ein zum Studienprotokoll der „Klinischen Kohortenstudie mit Etablierung einer

allgemeinen Biobank“ erweitertes FU. Eine Einverständniserklärung für die Kontaktaufnahme zu medizinischen Institutionen (z. B. Fachärzte für Allgemeinmedizin, hausärztlich tätige Internisten, andere Fachärzte) lag für alle Teilnehmer vor. Es wurden nur die Ärzte kontaktiert, welche von den Patienten im Stammdatenblatt als Hausärzte angegeben worden waren. Dabei erfolgte die Einhaltung eines zeitlichen Mindestabstandes von sechs Monaten zur Entlassung, um ein ausreichendes Intervall für die Durchführung von ambulanten LDL-C-Messungen und eventuellen Anpassungen der Lipidtherapie zu gewährleisten. Neben einem aktuellen Medikationsplan wurden alle Laborwerte, die seit der Entlassung in der hausärztlichen Praxis oder in anderen medizinischen Institutionen bestimmt worden waren, erfasst. Die Beurteilung, ob eine Reduktion, Erhöhung oder Beibehaltung der Intensität der Statin-Therapie vorgenommen wurde, erfolgte anhand der durch Weng et al. (2010) beschriebenen LDL-C-reduzierenden Effekte bzw. Äquivalenzdosen der verschiedenen Statin-Präparate, sowie durch die Erweiterung der lipidsenkenden Medikation um den Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib.

2.1.5 Ebenen der Studienorganisation

Abbildung 3 veranschaulicht die verschiedenen Ebenen der Studienorganisation und verdeutlicht, welche Daten für die statistische Auswertung verwendet wurden. Alle Variablen, die in der vorliegenden Untersuchung berücksichtigt wurden, stammen von Patienten mit ED einer KHK.



2.2 Datenerhebung

2.2.1 Präprozedurale Interviews und körperliche Untersuchungen

Jeder Studienteilnehmer erhielt mithilfe des standardisierten Fragebogens der „Klinischen Kohortenstudie mit Etablierung einer allgemeinen Biobank“ und des erweiterten Fragebogens der INTERCATH-Substudie ein standardisiertes, präprozedurales Interview. Hierbei erfolgte die Erfassung der in Abschnitt 2.1.1 und 2.1.2 genannten Patientendaten, die durch Informationen aus den elektronischen Patientenakten ergänzt wurden. Im Rahmen einer klinischen Untersuchung wurde zudem eine Blutdruckmessung am Arm durchgeführt, die durch Messungen der Körpergröße und des Gewichts der Teilnehmer ergänzt wurde. Weiterhin erfolgte eine Bestimmung des Hüft- und Bauchumfangs mithilfe eines Messbandes.

2.2.2 Materialsammlung und -verarbeitung

Die venösen Blutentnahmen erfolgten unter standardisierten Bedingungen in sitzender Position am rechten oder linken Unterarm bzw. in der Ellenbeuge der Patienten. Pro Studienteilnehmer wurden insgesamt etwa 60 ml Blut für den Aufbau der allgemeinen Biobank gewonnen. Es wurde folgende Reihenfolge bei der Materialgewinnung eingehalten:

1. *PAXgeneTM Blood RNA Tube* (8 ml)
2. 3 Citrat-Monovetten (jeweils 2,7 ml)
3. 2 Serum-Monovetten (jeweils 7,5 ml)
4. 4 Ethylendiamintetraessigsäure-Monovetten (jeweils 7,5 ml)

Im Anschluss an die Blutentnahme erfolgte eine Kühlung der Proben bis zur weiteren Verarbeitung. Innerhalb von maximal einer Stunde wurde das Material bei 4000 Umdrehungen/Minute und 10 °C über 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand der Monovetten wurde anschließend in Eppendorfgefäße pipettiert. Es folgte eine erneute Kühlung bzw. Lagerung der Proben bei -80 °C für weitere Untersuchungen im Rahmen der Kohortenstudie mit Etablierung einer allgemeinen Biobank. Die Erhebung von Routine-Laborparametern erfolgte über das Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Für jeden Studienteilnehmer wurden folgende Laborwerte bestimmt: Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin (Hb), Hämatokrit, Thrombozyten, Creatinkinase (CK), muscle-brain type creatinkinase (CK-MB), Natriuretisches Peptid Typ B (NT-proBNP), hochsensitives Troponin T, C-reaktives Protein (CRP), hochsensitives

CRP, HbA1c, Glucose, Cholesterol, Triglyzeride, HDL-C und LDL-C. Letzteres wurde im Zentrallabor des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unter der Verwendung der Friedewald-Formel ($\text{LDL-C} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-C} - \frac{\text{Triglyceride}}{5}$) bestimmt (Friedewald et al. 1972).

2.3 Datenauswertung

2.3.1 Datensicherung

Die vorliegende Untersuchung basiert auf klinischen und laborchemischen Daten, die im Rahmen der „Klinischen Kohortenstudie mit Etablierung einer allgemeinen Biobank“ und der INTERCATH-Substudie sowie in einem separaten FU erhoben wurden. Alle verfügbaren Parameter wurden in einer Excel-Datenbank gesammelt und durch Informationen aus den elektronischen Patientenakten ergänzt. Hierbei wurden die in Tabelle 9 zusammengefassten Definitionen berücksichtigt.

Risikofaktor	Definitionskriterien
Arterielle Hypertonie	- Erkrankung dokumentiert im Fragebogen - Einnahme einer antihypertensiven Medikation
Diabetes mellitus	- Erkrankung dokumentiert im Fragebogen - Einnahme von Antidiabetika - Vorliegen einer Insulin-Therapie - HbA1c >6,5 %.
Dyslipidämie	- Erkrankung dokumentiert im Fragebogen - Einnahme von Lipidsenkern - LDL-C >160 mg/dl
Rauchen	- Aktive Raucheranamnese - Zurückliegende Raucheranamnese
Positive Familienanamnese	- KHK, Myokardinfarkt, Schlaganfall - o bei männlichen Verwandten ersten Grades (jünger als 60 Jahre) - o bei weiblichen Verwandten ersten Grades (jünger als 65 Jahre)
<i>HbA1c = glykosyliertes Hämoglobin, KHK = Koronare Herzkrankheit, LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin</i>	

Tabelle 9: Definitionskriterien kardiovaskulärer Risikofaktoren

2.3.2 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden ausschließlich Daten von Patienten mit ED einer KHK verwendet, die aus den in Abbildung 3 dargestellten Quellen stammen. Für kategoriale Variablen sind die absoluten und relativen Häufigkeit angegeben. Die kontinuierliche Variablen werden über den Mittelwert und die zugehörige Standardabweichung dargestellt. Eine Ausnahme stellt der Beobachtungszeitraum dar, der als Median angegeben wird. Die Grundvoraussetzung der Normalverteilung der Daten konnte aufgrund der

Stichprobengröße (N=200) für weiterführende Analysen angenommen werden. Um signifikante Unterschiede in den Subgruppen festzustellen, wurden je nach Variablenart korrespondierende Tests ausgewählt: Die Häufigkeiten der kategorialen Variablen wurden zwischen den Subgruppen mithilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Für den Vergleich der Mittelwerte von kontinuierlichen Variablen wurden *t*-Tests für unabhängige Stichproben verwendet. Die Ergebnisse werden als statistisch signifikant auf einem Signifikanzniveau eines 2-seitigen Alpha 0,05 angesehen. Alle statistischen Tests wurden mit SPSS, Version 22.0 für Macintosh (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Armonk, New York), berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

3.1.1 Demografische Parameter und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 67,9 Jahre bei einem höheren Anteil von männlichen (64%) als weiblichen (36%) Personen. Von der Gesamtpopulation wiesen 41% eine positive Anamnese in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse von Familienmitgliedern ersten Grades auf. Zudem waren etwa zwei Drittel der Kohorte (68%) an einem arteriellen Hypertonus erkrankt, während bei 63,5% der Patienten eine aktive oder ehemalige Raucheranamnese vorlag. Außerdem bestand bei ca. einem Viertel der Studienpopulation (23%) ein DM. Weiterhin lagen Informationen zum durchschnittlichen BMI (27,5 kg/m²) und Hüftumfang (97,8 cm) der Patienten vor. Insgesamt ergaben sich die in Tabelle 10 zusammengefassten Patientencharakteristika der 200 Studienteilnehmer mit ED einer KHK.

Patientencharakteristika (N=200)	Werte
Alter*	67,9 (10,7)
Geschlecht	
Frauen	72 (36,0%)
Männer	128 (64,0%)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Rauchen	127 (63,5%)
Diabetes mellitus	45 (23,0%)
Arterielle Hypertonie	136 (68,0%)
BMI*, kg/m ²	27,5 (5,1)
Taillenumfang*, cm	97,8 (16,7)
Positive Familienanamnese	82 (41,0%)
Klinische Parameter	
Stabile KHK	132 (66,0%)
ACS	68 (34,0%)
Mehrgefäßerkrankung	103 (51,5%)

Laborchemische Parameter*	
Hämoglobin, g/dl	12,9 (2,2)
Kreatinin, mg/dl	1,0 (0,5)
Kreatinkinase, U/l	93 (51)
Gesamtcholesterin, mg/dl	183,0 (45,1)
Triglyceride, mg/dl	139,6 (78,1)
HDL-C, mg/dl	47,3 (15,1)
LDL-C, mg/dl	110,0 (39)
Medikation	
Statin-Einnahme bei Aufnahme	61 (30,5%)
Statin-Einnahme bei Entlassung	175 (87,5%)
Initiierung der Statin-Therapie	114 (57%)
Bildung	
Schulabschluss nicht vorhanden	24 (12,0%)
Universitätsabschluss bzw. gleichwertiger Abschluss	47 (23,0%)
Berufstätigkeit	
Berufstätige	73 (36,5%)
Arbeitslose	15 (7,5%)
Rente	105 (52,5%)
Andere	7 (3,5%)
* = Angabe im Durchschnitt (Standardabweichung), BMI = Body-Mass-Index, KHK = Koronare Herzkrankheit, ACS = Akutes Koronarsyndrom, HDL-C = High-Density-Lipoprotein, LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin	

Tabelle 10: Patientencharakteristika der Studienkohorte
Modifiziert nach Waldeyer et al. (2017)

3.1.2 Laborchemische Parameter

Die Bestimmung von Routine-Laborparametern ergab im Durchschnitt normwertige Hb- und Kreatininspiegel ($12,9 \pm 2,2$ g/dl bzw. $1,0 \pm 0,5$ mg/dl). Außerdem konnte eine CK-Aktivität von durchschnittlich 93 ± 51 U/L gemessen werden, die ebenfalls im Referenzbereich lag. In Bezug auf den Fettstoffwechsel zeigten sich folgende Plasmaspiegel der einzelnen Lipidfraktionen: Neben einer durchschnittlichen Triglycerid-Konzentration von $139,6 \pm 78,1$ mg/dl sowie einem Gesamtcholesterin von $183,0 \pm 45,1$ mg/dl bestand ein HDL-C-Spiegel von $47,3 \pm 15,1$ mg/dl. Die LDL-C-Konzentration lag im Durchschnitt bei $110,0 \pm 39$ mg/dl.

3.1.3 Sozioökonomische Faktoren

Im Hinblick auf das Bildungsniveau der Studienkohorte gab etwa ein Viertel der Personen (23%) an, einen Hochschul- oder äquivalenten Abschluss zu besitzen. Bei ungefähr halb so vielen Patienten (12%) konnte dagegen kein Schulabschluss vermerkt werden. Weiterhin waren zum Zeitpunkt der Befragung 52,5% der Teilnehmer im Ruhestand, während 36,5% angaben, berufstätig zu sein und 7,5% der Kohorte als arbeitssuchend gemeldet war.

3.1.4 Klinische Charakteristika

Die Koronarangiographien erfolgten bei etwa zwei Dritteln der Patienten mit stabiler KHK (66%), während ca. ein Drittel (34%) der Kohorte aufgrund einer

instabilen KHK eine invasive Koronardiagnostik erhielt. Im Rahmen der Herzkatheteruntersuchungen ergab sich bei etwa der Hälfte der Kohorte (51,5%) der Befund einer koronaren Mehrgefäßerkrankung.

3.2 Lipidsenkende Medikation

3.2.1 Medikation bei Studieneinschluss

Vor Einschluss in die Studie nahmen 61 Personen der Kohorte (30,5%) ein Statin ein, wohingegen 139 Patienten (69,5%) keine Statin-Therapie erhielten. Die Verteilung der Einnahme einer Statin-Medikation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wird in Abbildung 4(A) dargestellt. Zusätzlich zeigt Abbildung 4(B) in den jeweiligen Subgruppen der Patienten mit stabiler und instabiler KHK (ACS) wie viele Personen jeweils mit und ohne eine Statin-Therapie in die Studie eingeschlossen wurden. Der Anteil der Personen, die bereits vor Einschluss in die Studie ein Statin einnahm, war in der Gruppe der Patienten mit stabiler KHK tendenziell etwas größer als bei den Studienteilnehmern mit instabiler KHK (34,8% vs. 22,1%; $p=0,07$).

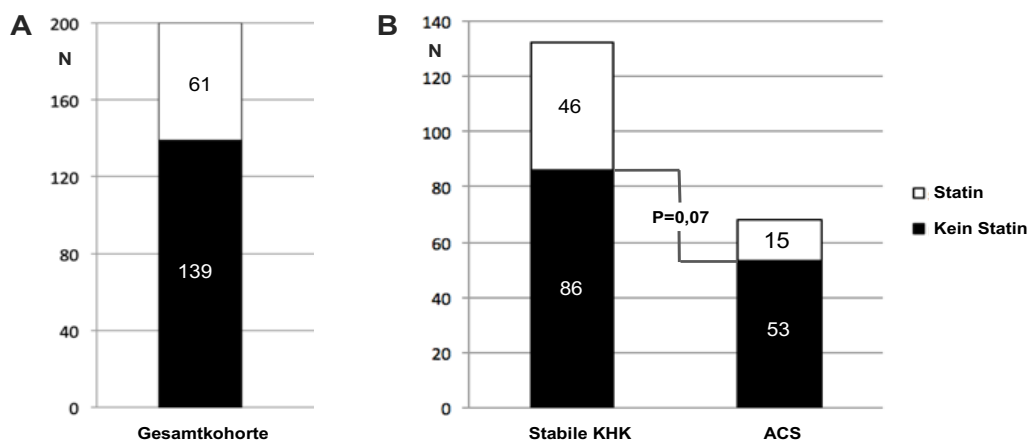


Abbildung 4: Verteilung der Einnahme einer Statin-Medikation bei Studieneinschluss (A) und hinsichtlich des klinischen Verlaufs (B). Angabe des p-Wertes in (B) für den Vergleich von Studienteilnehmer mit stabiler und instabiler KHK (Chi-Quadrat-Test).
Modifiziert nach Waldeyer et al. (2017)

Die Verteilung der zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses verwendeten Statin-Präparate und Dosierungen ist in Abbildung 5 aufgeführt. Vor Studieneinschluss nahmen 21,5% der Kohorte Simvastatin ein, während 7% der Patienten mit Atorvastatin behandelt wurden. Damit war Simvastatin das Präparat, welches bei der Mehrzahl der Patienten bei Studieneinschluss zum Einsatz kam. Am häufigsten wurde dabei eine Dosierung von 20 mg/Tag (26,5%) verwendet, während zwei Patienten (1%) eine HIST (Atorvastatin 40 mg/Tag) erhielten. Eine niedrige Intensität wurde bei sechs Patienten (3%) verwendet.

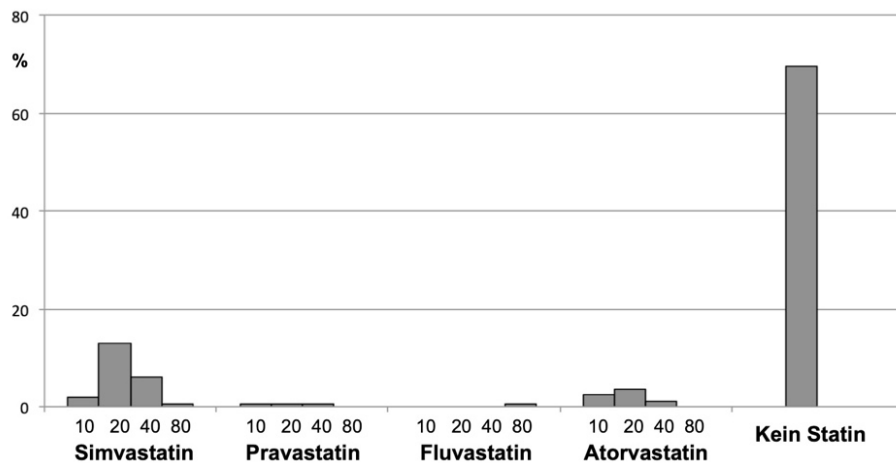


Abbildung 5: Anteile der Patienten mit Einnahme unterschiedlicher Statin-Präparate (y-Ache) und Dosierungen (x-Achse; Zahlen in mg/Tag) vor Studieneinschluss
Modifiziert nach Waldeyer et al. (2017).

3.2.2 Medikation bei Entlassung

Zum Entlassungszeitpunkt konnte bei 175 Studienteilnehmern (87,5%) eine Statin-Behandlung verzeichnet werden, während 25 Personen (12,5%) ohne Statin-Medikation entlassen wurden. Dementsprechend wurde bei 57% der Patienten eine Statin-Therapie während des stationären Aufenthaltes initiiert. Die Verteilung der Einnahme einer Statin-Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung wird in Abbildung 6(A) dargestellt. Zusätzlich zeigt Abbildung 6(B) in den jeweiligen Subgruppen der Patienten mit stabiler und instabiler KHK (ACS) wie viele Studienteilnehmer jeweils mit und ohne eine Statin-Medikation entlassen wurden. Der Anteil der Patienten, die zum Entlassungszeitpunkt ein Statin einnahm, war in der Gruppe der Studienteilnehmer mit instabiler KHK (ACS) signifikant größer als in der Gruppe der Personen mit stabiler KHK (91,1% vs. 84,1%; $p=0,045$).

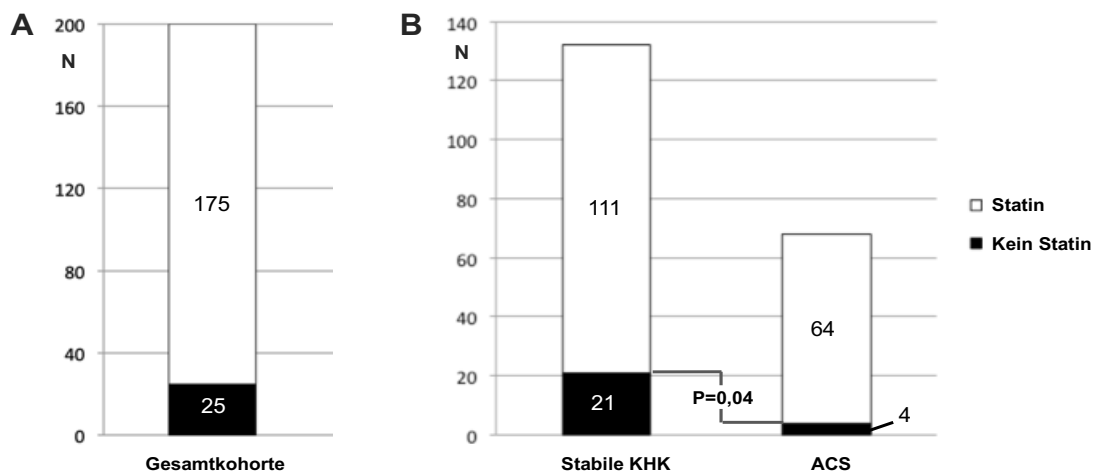


Abbildung 6: Verteilung der Einnahme einer Statin-Medikation zum Zeitpunkt der Entlassung (A) und hinsichtlich des klinischen Verlaufs (B). Angabe des p-Wertes in (B) für den Vergleich von Studienteilnehmer mit stabiler und instabiler KHK (Chi-Quadrat-Test).
Modifiziert nach Waldeyer et al. (2017)

Die zum Zeitpunkt der Entlassung verwendeten Statin-Präparate und Dosierungen sind in Abbildung 7 aufgeführt. Eine Simvastatin-Behandlung konnte bei 22% der Kohorte verzeichnet werden, während 61% der Studienteilnehmer mit Atorvastatin entlassen wurde. Damit war Atorvastatin das Präparat, welches zum Zeitpunkt der Entlassung bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer zum Einsatz kam. Beide Präparate wurden am häufigsten in einer Dosierung von 20 mg/Tag verordnet. Es erhielten 69% der Patienten zur Entlassung eine niedrige oder moderate Therapie-Intensität, während 18,5% der Kohorte mit einer HIST (Atorvastatin 40 mg/Tag) in die Häuslichkeit entlassen wurden. Bei einem Patienten konnte eine Ezetimib-Behandlung zum Entlassungszeitpunkt dokumentiert werden (in Abbildung 7 nicht dargestellt).

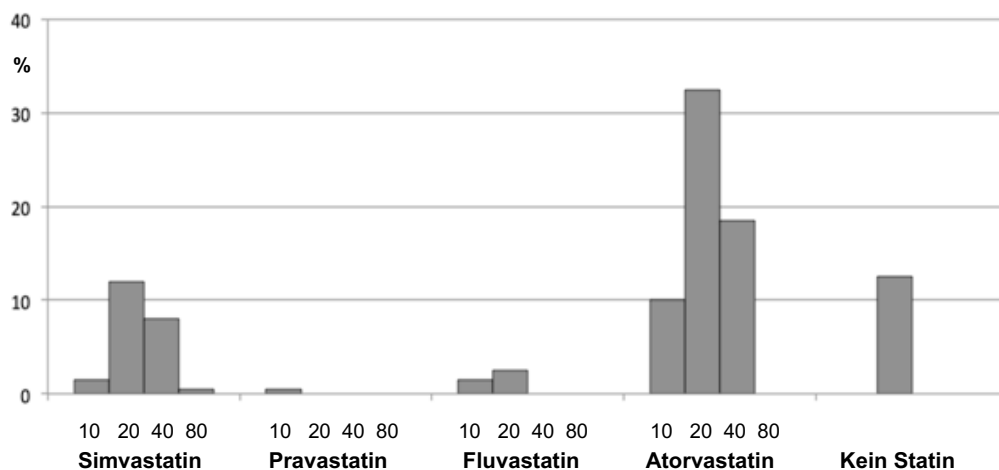


Abbildung 7: Anteile der Patienten der Kohorte (y-Achse) mit Einnahme unterschiedlicher Statin-Präparate und Dosierungen (x-Achse; Zahlen in mg/Tag) zum Entlassungszeitpunkt. Modifiziert nach Waldeyer et al. (2017)

3.2.3 Ambulante Modifikationen der Statin-Therapie

Abbildung 8 zeigt, welche ambulanten Modifikationen der Statin-Therapie im Beobachtungszeitraum vorgenommen wurden. Dabei betrug die mediane FU-Dauer in der untersuchten Kohorte 363 Tage. Zum Zeitpunkt der Datenauswertung lagen von 97% der Patienten Informationen zur aktuellen Lipidmedikation vor. Ungefähr die Hälfte der Patienten (54%) erhielt keine Dosisanpassung der Statin-Therapie, während bei 35% eine Modifikation der Statin-Medikation vorgenommen wurde. Bei 17% der Kohorte erfolgte dabei eine Intensitätssteigerung, während 18% der Studienteilnehmer eine Intensitätsreduktion der Statin-Therapie erhielten. Darüber hinaus kam es bei 8% der Patienten zu einer Beendigung der Statin-Einnahme.

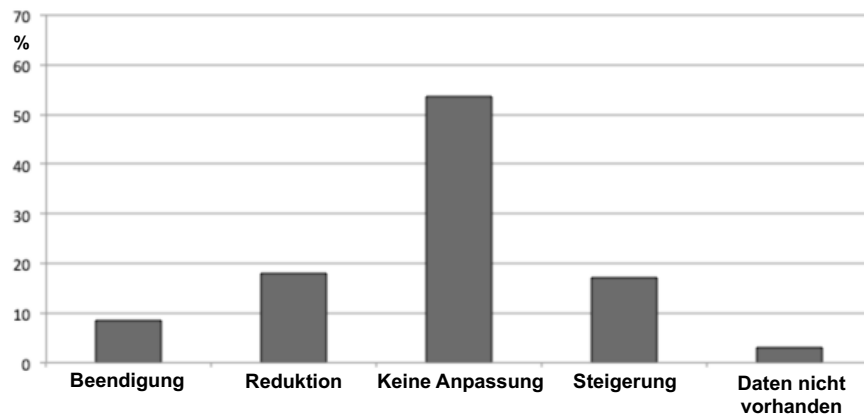


Abbildung 8: Anteile der Patienten (y-Achse) mit unterschiedlichen ambulanten Modifikationen der Statin-Medikation (x-Achse) im Beobachtungszeitraum.
Modifiziert nach Waldeyer et al. (2017)

Es konnte außerdem festgestellt werden, dass innerhalb der Subgruppe der Patienten, die zum Entlassungszeitpunkt einer HIST erhielten (18,5%), bei 15 Personen (7,5% der Gesamtpopulation) eine ambulante Intensitätsreduktion der Statin-Therapie vorgenommen wurde, während bei 22 Patienten (11% der Gesamtpopulation) die HIST beibehalten wurde.

3.2.4 Einsatz von Ezetimib

Bei einem geringen Anteil der Patienten (N=7, 3,5% der Gesamtpopulation) konnte der Einsatz des NPCL1-Inhibitors Ezetimib zum Zeitpunkt des FU dokumentiert werden. Bei 5 Personen wurde Ezetimib dabei in Kombination mit einem Statin eingesetzt, während es bei 2 Patienten als Monotherapie verwendet wurde. Letztere erhielten das Medikament, nachdem es zu einem Abbruch der Statin-Einnahme gekommen war.

3.3 Lipidkontrollen

3.3.1 Durchführung von Lipidkontrollen

Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer oder keiner ambulanten Lipidkontrolle wird in Abbildung 9 dargestellt. Bei 131 Studienteilnehmern (65,5%) erfolgte mindestens eine Laborkontrolle des LDL-C-Spiegels, während ein Drittel der Kohorte (34,5%) keine Lipidmessung im Beobachtungszeitraum erhielt. Bei 45 dieser 69 Patienten lagen dabei Verlaufskontrollen anderer Laborparameter, jedoch ohne LDL-C-Bestimmung, vor. Bei 24 Personen (12%) war gar keine ambulante Laborentnahme durchgeführt worden bzw. es lagen keine Laborwerte vor, die übermittelt wurden.

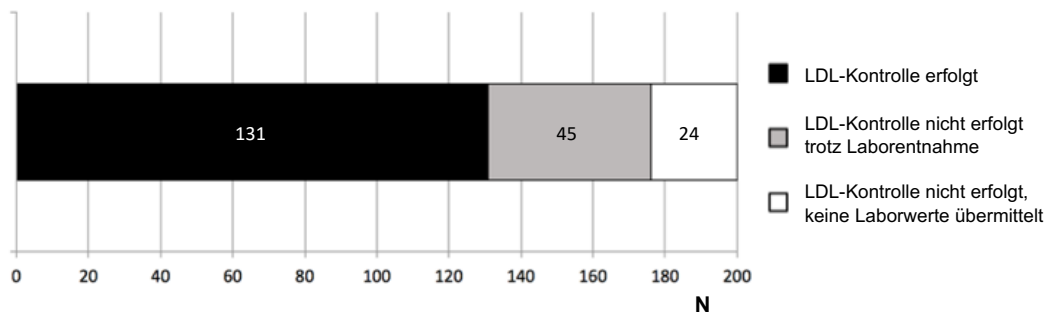


Abbildung 9: Anzahl der Personen, die mindestens eine oder keine ambulante Lipidkontrolle erhielten oder bei denen Messungen anderer Laborparameter ohne Bestimmung des LDL-C vorlagen.
Modifiziert nach Waldeyer et al. (2017)

3.3.2 Patientencharakteristika spezifiziert nach erfolgter versus nicht erfolgter Lipidkontrolle

Die Patientencharakteristika der Personen, die eine ambulante LDL-C-Messung erhielten, werden in Tabelle 11 mit denen von Studienteilnehmern ohne Lipidkontrolle gegenübergestellt. Das durchschnittliche Alter der Patienten war in beiden Vergleichsgruppen identisch ($p=0,98$) und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Geschlechterverteilung ($p=0,35$). Im Hinblick auf die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich ein im Trend größerer Anteil von Patienten mit arterieller Hypertonie in der Gruppe ohne LDL-C-Messung gegenüber den Personen mit Lipidkontrolle (76,8% vs. 63,4 %; $p=0,06$). In der Kategorie der klinischen Charakteristika war in der Gruppe mit LDL-C-Kontrolle der Anteil von Personen mit ACS im Vergleich zum Anteil von Personen mit stabiler KHK tendenziell größer als in der Patientengruppe ohne Lipidmessung ($p=0,06$). Zudem ließ sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf den Anteil der Patienten, die mit einer Statin-Medikation entlassen wurden und eine ambulante Lipidkontrolle erhielten, gegenüber dem Anteil von Patienten, die zur Entlassung eine Statin-Therapie einnahmen, aber keine ambulante LDL-C-Messung erhielten, feststellen (90,1% vs. 82,6%; $p=0,18$). In Bezug auf die laborchemischen Parameter zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Vergleichsgruppen. Bei Patienten mit Lipidmessung lagen im Trend etwas höhere Baseline-LDL-C-Konzentrationen vor als bei jenen, die keine ambulante Kontrolle erhielten (112 mg/dl vs. 108 mg/dl; $p=0,28$). Weiterhin ergaben sich auch in den Kategorien Bildungsniveau und Berufstätigkeit keine signifikanten Unterschiede.

Charakteristika	LDL-C-Kontrolle erfolgt (N=131)	Keine LDL-C-Kontrolle erfolgt (N=69)	p
Alter*	67,9 (10,6)	67,9 (10,8)	0,98
Geschlecht Weiblich	44 (33,9%)	28 (40,6%)	0,35
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Rauchen	83 (63,4%)	44 (63,8%)	0,99
Diabetes mellitus	33 (25,2%)	13 (18,8%)	0,38
Bluthochdruck	83 (63,4%)	53 (76,8%)	0,06
BMI*	27,6 kg/m ²	27,4 kg/m ²	0,90
Taillenumfang*	98,0 cm	97,7 cm	0,94
Positive Familienanamnese	55 (41,9%)	27 (39,1%)	0,76
Klinische Parameter			
Stabile KHK	80 (61,1%)	52 (75,4%)	0,06
ACS	51 (38,9%)	17 (24,6%)	
Mehrf Gefäßerkrankung	65 (49,6%)	38 (55,1%)	0,55
Statineinnahme (Entlassung)	118 (90,1%)	57 (82,6%)	0,18
Laborchemische Parameter			
Hämoglobin*, g/dl	12,9 (2,0)	12,5 (1,9)	0,17
Kreatinin*, mg/dl	1,0 (0,5)	1,1 (0,7)	0,30
Kreatinkinase*, U/l	93 (51)	89 (47)	0,60
Gesamtcholesterin*, mg/dl	187,0 (44,1)	175,6 (45,9)	0,11
Triglyceride*, mg/dl	139,0 (69,3)	140,8 (92,2)	0,89
HDL-C*, mg/dl	47,2 (14,8)	47,6 (15,7)	0,85
LDL-C* (Einschluss), mg/dl	112 (37)	108 (36)	0,28
LDL-C* (FU), mg/dl	90 (31)	-	
LDL-C < 70 mg/dl	40 (30,5%)	-	
Bildung			
Kein Schulabschluss	17 (13%)	7 (10,1%)	0,65
Universitätsabschluss	29 (22,1%)	18 (26,1%)	0,60
Berufstätigkeit			
Berufstätige	52 (39,7%)	21 (30,4%)	0,22
Arbeitslose	9 (6,9%)	6 (8,7%)	0,78
Rente	66 (50,4%)	39 (56,5%)	0,46
Andere	4 (3,1%)	3 (4,3%)	0,69
* = Angaben im Durchschnitt, BMI = Body-Mass-Index, KHK = Koronare Herzkrankheit, ACS = Akutes Koronarsyndrom, HDL-C = High-Density-Lipoprotein-Cholesterin, LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, FU = Follow-Up			

Tabelle 11: Patientencharakteristika spezifiziert nach erfolgter versus nicht erfolgter Lipidkontrolle.
Modifiziert nach Waldeyer et al. (2017)

3.3.3 Therapie-Modifikationen spezifiziert nach erfolgter versus nicht erfolgter Lipidkontrolle

Die Anteile der Personen mit und ohne Lipidkontrolle, bei denen entweder eine Beendigung der Statin-Therapie oder eine Intensitätsreduktion bzw. -steigerung oder keine Intensitätsanpassung der Statin-Therapie vorgenommen wurde, werden in Abbildung 10 verglichen. Der Anteil der Patienten mit einer ambulanten Intensitätssteigerung war in der Gruppe der Personen mit mindestens einer LDL-C-Messung signifikant größer als in der Gruppe der Studienteilnehmer ohne Lipidkontrolle (23,6% vs. 4,3%; p=0,001). In den anderen Kategorien ließen sich dagegen keine signifikanten Unterschiede feststellen. Weiterhin waren die

verordneten Statin-Präparate sowie die Dosierungen in den Gruppen mit und ohne LDL-C-Messung vergleichbar.

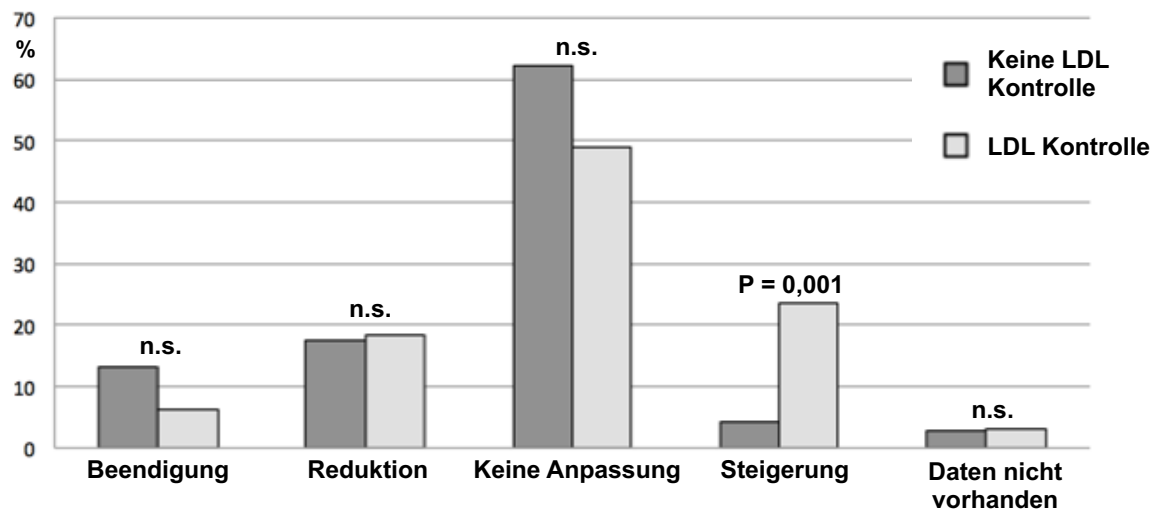


Abbildung 10: Anteile der Patienten (y-Achse; Angaben in Prozent) mit unterschiedlichen ambulanten Modifikationen der Statin-Therapie (x-Achse) spezifiziert nach erfolgter (hellgraue Balken) versus nicht erfolgter (dunkelgraue Balken) LDL-C-Kontrolle. Angabe des P-Wertes für den Vergleich von Personen mit Intensitätssteigerung bei erfolgter versus nicht erfolgter LDL-C-Messung (Chi-Quadrat-Test).
Modifiziert nach Waldeyer et al. (2017)

3.3.4 Kontrollfrequenz und Zielwerterreichung

In Abbildung 11 werden die durchschnittlichen LDL-C-Konzentrationen der Personen mit keiner, einer, zwei oder drei LDL-C-Kontrollen zum medianen Zeitintervall der erfolgten Laborwertkontrollen bzw. in Bezug auf die Ausgangswerte dargestellt. Es erhielten 38% der Patienten der Gesamtpopulation entweder zwei (19%) oder drei (19%) Messungen des LDL-C-Spiegels, während bei 27,5% der Studienteilnehmer eine einzelne Lipidkontrolle vorgenommen und bei 34,5% der Patienten gar keine LDL-C-Messung durchgeführt wurde. In den Untergruppen zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede hinsichtlich der medianen FU-Dauer. Diese lag bei Personen mit einer Kontrolle bei 358 Tagen (KI 192-493), während sie für Patienten mit zwei Messungen 353 Tage (KI 199-492) bzw. für Studienteilnehmer mit drei Messungen 352,5 Tage (KI 193-389) betrug. Insgesamt unterschritten 30,5% der kontrollierten Studienteilnehmer den LDL-C-Zielwert von 70 mg/dl. Patienten, deren LDL-C-Spiegel im ambulanten Bereich drei Mal kontrolliert wurde, zeigten im Durchschnitt signifikant niedrigere LDL-C-Konzentrationen ($80,6 \pm 24,1$ mg/dl) als Personen mit einer ($94,7 \pm 30,7$ mg/dl; $p=0,013$) oder zwei ($90,6 \pm 29,7$ mg/dl; $p=0,037$) Lipidkontrollen. Überdies unterschritten Patienten, die drei Messungen erhielten, signifikant häufiger den Zielwert von <70 mg/dl (44,7%) als Personen mit einer (21,8%) oder zwei

Verlaufskontrollen (28,9%) (jeweils $p < 0,05$). Dabei lagen in allen drei Subgruppen vergleichbare Ausgangs-LDL-C-Spiegel vor.

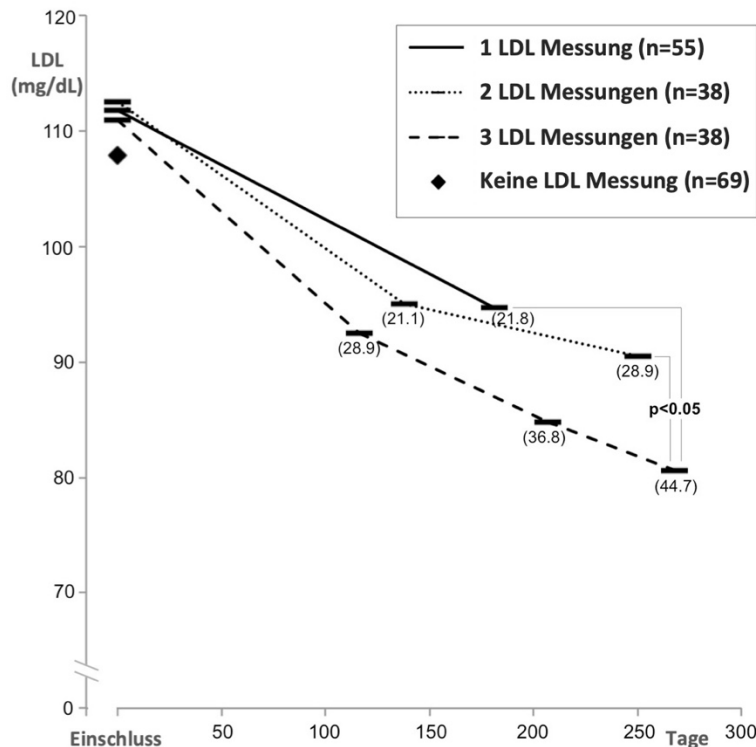


Abbildung 11: Zielwerterreichung des LDL-C-Spiegels in Abhängigkeit von der Kontrollfrequenz. Die durchschnittlichen LDL-C-Spiegel (y-Achse; Skala eingekürzt) der Patienten mit keiner (schwarze Raute an der Baseline) sowie einer, zwei oder drei Lipidkontrollen (schwarze Balken an der Baseline) zum medianen Zeitintervall der erfolgten LDL-C-Messungen während des FUs (x-Achse). Die Zahlen in Klammern entsprechen dem Anteil der Patienten mit LDL-C-Spiegel < 70 mg/dl. Der p-Wert ist für den Vergleich des durchschnittlichen LDL-C-Spiegels zum letzten medianen Messzeitpunkt angegeben. Die Standardabweichungen der LDL-C-Spiegel sind aufgrund der besseren Lesbarkeit nicht angegeben. Modifiziert nach Waldeyer et al. (2017)

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung von drei Fragestellungen, die in einer Kohorte von 200 Patienten mit ED einer KHK überprüft wurden. Erstens sollte untersucht werden, ob die Durchführung von LDL-C-Kontrollen sowie die Häufigkeit von Lipidmessungen mit häufigeren Dosisanpassungen der Lipidtherapie oder hinsichtlich des Erreichens des LDL-C-Zielwertes assoziiert ist. Zweitens erfolgte die Überprüfung der Frage, ob eine Abhängigkeit zwischen bestimmten Patientencharakteristika und der Durchführung von ambulanten LDL-C-Messungen besteht. Drittens wurde überprüft, ob hinderliche Faktoren des LMs bestehen, die der Umsetzung der Zielwertstrategie entgegenwirken. Anhand dieser Fragestellungen sollte das ambulante LM analysiert und die Hypothese überprüft werden, ob die Durchführung von LDL-C-

Kontrollen sowie die Häufigkeit dieser Kontrollen einen positiven Einfluss auf die ambulante Versorgungsqualität von Patienten mit ED einer KHK haben.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Durchführung von LDL-C-Kontrollen sowie die Anzahl der erfolgten Lipidmessungen mit signifikant häufigeren Intensitätssteigerungen der Statin-Therapie, niedrigeren LDL-C-Konzentrationen und einem höheren Anteil von Patienten mit Zielwertunterschreitungen assoziiert war. Nach der Entlassung erhielten zwei Drittel der Studienteilnehmer mindestens eine ambulante LDL-C-Messung, während bei etwa einem Drittel der Patienten keine Lipidkontrolle vorgenommen wurde. Es erreichten jedoch nur 30,5% der kontrollierten Personen den LDL-C-Zielwert von <70 mg/dl. Patienten, die insgesamt drei Lipidmessungen erhielten, zeigten durchschnittlich signifikant niedrigere LDL-C-Spiegel als Personen mit einer oder zwei Kontrollen. Überdies erreichten Patienten mit drei Lipidkontrollen signifikant häufiger den Zielwert von <70 mg/dl als Studienteilnehmer mit einer oder zwei Messungen. Weiterhin war der Anteil der Patienten mit einer ambulanten Intensitätssteigerung der Statin-Therapie in der Gruppe der Personen mit mindestens einer LDL-C-Kontrolle signifikant größer als in der Gruppe der Studienteilnehmer ohne Lipidmessung.

Die demografischen, laborchemischen, sozioökonomischen und klinischen Patientencharakteristika der Kohorte waren weitestgehend vergleichbar mit Populationen anderer Studien, in denen KHK-Patienten untersucht wurden. Zudem zeigte sich eine KHK-typische Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren innerhalb der Kohorte. Der Anteil der Personen, die bei Studieneinschluss ein Statin einnahm, war in der Gruppe der Patienten mit stabiler KHK etwas größer als bei den Studienteilnehmern mit instabiler KHK. Es konnte jedoch insgesamt kein signifikanter Zusammenhang zwischen spezifischen Patientencharakteristika und der Durchführung von ambulanten Lipidkontrollen ermittelt werden. Gleichwohl ermöglicht die vorliegende Untersuchung einen repräsentativen und zeitgemäßen Einblick in das LM von Patienten mit ED einer KHK: Bei Einschluss in die Studie nahmen 30,5% der Kohorte ein Statin ein, wohingegen 87,5% der Patienten mit einer Statin-Medikation entlassen wurden. Dabei war der Anteil der Patienten, die mit einer Statin-Therapie entlassen wurden, in der Gruppe der Personen mit instabiler KHK signifikant größer als in der Gruppe der Studienteilnehmer mit stabiler KHK. Zudem erhielten zum Entlassungszeitpunkt 69% der Kohorte eine

niedrige oder moderate Intensität der Statin-Therapie, während lediglich 18,5% der Patienten mit einer HIST in Häuslichkeit entlassen wurden.

Weiterhin kam es bei etwa der Hälfte der Patienten, die mit einer niedrigen oder moderaten Statin-Dosis aus der stationären Behandlung entlassen worden waren, zu keiner Intensitätssteigerung der Lipidtherapie, obwohl lediglich etwa ein Drittel der Kohorte den LDL-Zielwert von <70 mg/dl unterschritt. Außerdem wurden bei 22,5% der Kohorte Laborparameter erhoben, allerdings ohne dass eine LDL-C-Messung durchgeführt wurde. Zudem erhielten 12% der Patienten gar keine ambulante Lipidkontrolle. Weiterhin wurde innerhalb der Subgruppe der Patienten, die zum Entlassungszeitpunkt eine HIST erhielten (18,5% der Kohorte), bei 15 Personen (7% der Kohorte) die Intensität der Statin-Therapie im ambulanten Sektor reduziert. Überdies konnte der Einsatz von Ezetimib bei lediglich 3,5% der Kohorte verzeichnet werden.

4.2 Einordnung der Ergebnisse

4.2.1 Patientencharakteristika im Vergleich zu anderen Studienkohorten

Die Patientenmerkmale der Kohorte der vorliegenden Untersuchung waren weitestgehend vergleichbar mit Daten anderer Studien zu KHK-Patienten, in der größere Fallzahlen vorlagen (Gitt et al. 2018, Go et al. 2006, Kotseva et al. 2016, Schnabel et al. 2010). Es ließen sich jedoch auch Unterschiede aufzeigen, die im Folgenden diskutiert werden sollen.

Baseline-Low-Density-Lipoprotein-Spiegel

Lubos et al. (2007) verglichen in einer Auswertung der AtheroGene-Studie, einer prospektiven, multizentrischen, klinischen Kohortenstudie, die in den Jahren von 1994 bis 2004 in Mainz und Koblenz durchgeführt wurde, die Patientencharakteristika der AtheroGene-Kohorte von Personen mit stabiler und instabiler KHK. Es konnte gezeigt werden, dass vor der Durchführung einer Koronarangiographie 55,3% der Patienten mit stabiler KHK sowie 50,0% der Studienteilnehmer mit instabiler KHK eine Statin-Medikation einnahmen. Dabei betrug der durchschnittliche LDL-C-Spiegel $124 \pm 41,5$ mg/dl (stabile KHK) bzw. $128 \pm 40,6$ (instabile KHK) mg/dl. Beim Vergleich der AtheroGene-Kohorte und der Population, die für die vorliegende Arbeit untersucht wurde, muss einschränkend beachtet werden, dass Lubos et al. (2007) in ihrer Auswertung auch Daten von Patienten mit bereits bekannter KHK verwendeten, während in der vorliegenden

Arbeit ausschließlich Personen mit ED einer KHK berücksichtigt wurden. Besser vergleichbare Ergebnisse ergaben sich aus einer Fall-Kontroll-Studie von Go et al. (2006), in welcher der Einfluss von bestimmten Patienteneigenschaften auf die klinische Erstmanifestation der KHK als entweder Myokardinfarkt (N=916) oder stabile AP (N=468) untersucht wurde. Laborchemisch ließ sich in der Gruppe der Patienten mit akuten Myokardinfarkten eine durchschnittliche LDL-C-Konzentration von $137,8 \pm 34,8$ mg/dl nachweisen, während bei Patienten mit stabiler AP-Symptomatik im Durchschnitt ein LDL-C-Spiegel von $132,2 \pm 35,2$ mg/dl vorlag. In der vorliegenden Untersuchung wurden dagegen durchschnittlich LDL-C-Konzentrationen von 110 ± 39 mg/dl gemessen, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass in den älteren Vergleichsstudien weniger potente Statine oder niedrigere Dosierungen zum Einsatz kamen, die mit höheren LDL-C-Konzentrationen verbunden waren.

Statin-Medikation bei Studieneinschluss

Interessanterweise ergab die Auswertung der AtheroGene-Studie außerdem, dass Patienten mit stabiler KHK präprozedural signifikant häufiger Statine einnahmen, als solche mit instabiler KHK (55,3% vs. 50,0%; $p < 0,001$). Auch die Untersuchung von Go et al. (2006) zeigte, dass Patienten, bei denen stabile AP-Beschwerden als klinische Erstmanifestationen der KHK auftraten, signifikant häufiger eine Statin-Medikation in den letzten sechs Monaten vor Hospitalisierung einnahmen als solche, bei denen sich die KHK initial als Myokardinfarkt manifestierte (40,4% vs. 19,3%, $p = 0,001$). Tendenziell konnte dieses Ergebnis auch in der vorliegenden Arbeit abgebildet werden. So war der Anteil der Personen, die bereits ein Statin bei Studieneinschluss einnahm, in der Gruppe der Patienten mit stabiler KHK ebenfalls etwas größer als bei den Studienteilnehmern mit instabiler KHK (34,8% vs. 22,1%; $p = 0,07$). Allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant zum 5%-Niveau. Eine Ursache für den in der vorliegenden Arbeit aufgezeigten Trend zu häufigeren Statin-Einnahmen bei Patienten mit stabiler KHK könnte der Umstand gewesen sein, dass sich die KHK initial in etwa 50% der Fälle als Myokardinfarkt und seltener durch AP-Beschwerden manifestiert (Lloyd-Jones et al. 1999). Womöglich kam es daher bei Patienten, die sich ambulant mit pektanginösen Symptomen bei den behandelnden Ärzten vorstellten, bereits vorstationär aufgrund des klinischen Verdachts auf das Vorliegen einer KHK zur Einleitung einer Statin-Therapie. Eine weitere Möglichkeit ist, dass bei den Patienten, die in der

vorliegenden Untersuchung bereits vor Studieneinschluss eine Statin-Medikation einnahmen, die Lipidtherapie aufgrund von pathologischen nicht-invasiven Untersuchungen (positiver Ischämienachweis) oder einer errechneten Risikoerhöhung bereits vorstationär initiiert worden war. Wie in Abschnitt 1.1.3 ausgeführt, stehen hierfür etablierte Risikokalkulatoren, mit denen das 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis ermittelt werden kann, zu Verfügung (Catapano et al. 2016, Mach et al. 2019). In der S3-Leitlinie „Hausärztliche Beratung zur kardiovaskulären Prävention“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wird empfohlen, Statine im Rahmen der Primärprävention bei einem kardiovaskulären 10-Jahres-Risiko von $\geq 10\%$ oder bei Vorliegen weiterer Faktoren (Gesamtcholesterin > 320 mg/dl und LDL-C > 195 mg/dl oder familiäre Hypercholesterinämie) einzusetzen. Dabei sollten Simvastatin oder Pravastatin als Substanzen der ersten Wahl in einer Dosierung von 20-40 mg/Tag verwendet werden, was einer niedrigen bzw. moderaten lipidsenkenden Intensität entspricht (Egidi et al. 2017, Grundy et al. 2018, Weng et al. 2010). Diese Medikationsempfehlungen spiegeln sich auch in den Daten der vorliegenden Untersuchung wieder, da Simvastatin das zum Studieneinschluss am häufigsten eingenommene Präparat war. Dabei kam in der Regel eine moderate Intensität von 20 mg/Tag zum Einsatz, wohingegen nur zwei Patienten (1% der Kohorte) mit einer HIST (Atorvastatin 40 mg/Tag) in das Studienkollektiv aufgenommen wurde.

Statin-Medikation bei Entlassung

Die Datenauswertung der vorliegenden Arbeit ergab, dass 87,5% der Studienteilnehmer eine Statin-Therapie zum Zeitpunkt der Entlassung erhielten. Dieser Prozentsatz steht im Einklang mit dem EUROASPIRE-IV-Register (EUROASPIRE: *European Survey of Cardiovascular Prevention and Diabetes*) der ESC, welches bei KHK-Patienten die Umsetzung aktueller Leitlinienempfehlung dokumentiert. In einer Auswertung der EUROASPIRE-Datenbank zeigte sich hinsichtlich des LMs in Deutschland, dass nach einem stationären Aufenthalt 88,8% der Patienten mit einer Statin-Therapie in die Häuslichkeit entlassen wurden (Kotseva et al. 2016). In der vorliegenden Untersuchung konnte diesbezüglich festgestellt werden, dass Patienten der ACS-Gruppe signifikant häufiger ein Statin zum Entlassungszeitpunkt erhielten als solche mit stabiler KHK (94,1% vs. 84,1%; $p=0,045$). Dabei nahmen die Studienteilnehmer am häufigsten Atorvastatin (61%) und Simvastatin (22%) in einer moderaten Intensität (jeweils 20 mg/Tag) ein.

Insgesamt erhielten 69% der Kohorte zum Entlassungszeitpunkt eine niedrige oder eine moderate Intensität der Statin-Therapie, wohingegen lediglich 18,5% der Studienteilnehmer mit einer HIST entlassen wurden. Alle Patienten, die zum Entlassungszeitpunkt eine HIST erhielten, nahmen dabei Atorvastatin in einer Dosierung von 40 mg/Tag ein. Beim Vergleich dieser Ergebnisse mit den EUROASPIRE-IV-Daten wird deutlich, dass in der vorliegenden Untersuchung vergleichsweise viele Patienten mit einer HIST aus der stationären Behandlung entlassen wurden. Allerdings zeigte eine weitere Auswertung des EUROASPIRE-Registers, dass der Anteil der KHK-Patienten, die nach einem stationären Aufenthalt mit einer HIST in die Häuslichkeit entlassen wurden, in Deutschland im Erfassungszeitraum von 2012 bis 2013 mit nur 3,9% im europäischen Vergleich am niedrigsten war (Reiner et al. 2016). Obwohl dieser Prozentsatz deutlich unterhalb des Wertes liegt, der in der vorliegenden Untersuchung ermittelt werden konnte, zeigt sich hier im Vergleich zu anderen europäischen Staaten ein erhebliches Verbesserungspotential. Beispielsweise lag der Anteil der KHK-Patienten des Registers mit HIST zum Entlassungszeitpunkt in Spanien bei 90,1%, während er im gesamteuropäischen Durchschnitt 37,6% betrug. Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Daten, die aus der Bundesrepublik Deutschland in das Register aufgenommen wurden, ausschließlich aus einer Region stammen und somit nicht uneingeschränkt auf andere Zentren übertragbar sind (Reiner et al. 2016, Wagner et al. 2018). In der multizentrischen DYSIS-II-Studie (DYSIS: *Dyslipidemia International Survey*) wurden dagegen Datensätze aus 21 Standorten aus der Bundesrepublik Deutschland ausgewertet. Dabei konnten 461 Patienten identifiziert werden, die aufgrund eines ACS hospitalisiert worden waren. Hinsichtlich der Entlassungsmedikationen dieser Patienten zeigte sich, dass 69,3% mit Simvastatin in einer mittleren Dosis von 34 ± 12 mg/Tag und 21,9% mit Atorvastatin in einer durchschnittlichen Dosis von 37 ± 14 mg/Tag in die Häuslichkeit entlassen wurden. Dabei wird insbesondere durch den hohen Anteil der Patienten mit einer moderaten Simvastatin-Entlassungsdosis deutlich, dass relativ wenig Personen eine HIST zum Entlassungszeitpunkt erhielten (Gitt et al. 2018). Sowohl die Registerdaten als auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen somit, dass in Deutschland zu viele KHK-Patienten aus der stationären Behandlung ohne eine HIST entlassen werden, obwohl diese eigentlich aus prognostischer Sicht indiziert wäre (Cannon et al. 2004, Catapano et al. 2016, Grundy et al. 2018,

LaRosa et al. 2005, Stone et al. 2014). Hieraus resultiert ein Mangel an Versorgungsqualität, der dadurch aggraviert wird, dass nach der Entlassung häufig keine Intensitätsanpassungen der Lipidtherapie stattfinden (Fox et al. 2018, Gitt et al. 2018). Dieses Problem ließ sich auch in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit aufzeigen und soll im folgenden Abschnitt näher erörtert werden.

4.2.2 Modifikationen der Lipidtherapie im ambulanten Sektor

Die Datenauswertung der vorliegenden Untersuchung ergab, dass bei ungefähr der Hälfte der Kohorte (54%) keine Modifikationen der Lipidtherapie im Beobachtungszeitraum vorgenommen wurden. Überdies erhielten lediglich 17% der Studienteilnehmer, die zum Entlassungszeitpunkt eine niedrige oder moderate Intensität der Statin-Medikation einnahmen, ambulante Intensitätssteigerungen. Vergleichbare Ergebnisse fanden sich auch in der DYSIS-II-Studie, die zeigte, dass Dosiserhöhungen bei Patienten mit ACS-Verlauf nach der Entlassung eine Seltenheit darstellen (Gitt et al. 2018). Auch in den FU-Interviews, die im Rahmen der EUROASPIRE-IV-Studie durchgeführt wurden, ergab sich ein ähnliches Bild. Es zeigte sich, dass bei lediglich 3,2% der Patienten, die ohne eine HIST entlassen worden waren, eine HIST zum Zeitpunkt des FUs vorlag. Weiterhin brachen 5,5% der Registerpatienten die Lipidtherapie ab, während der Anteil der Patienten, der eine niedrige oder moderate Intensität der Statin-Therapie erhielt, von 84,9% (Entlassungszeitpunkt) auf 76,1% (Zeitpunkt der FU-Interviews) absank. Die Interviews wurden dabei mit einem zeitlichen Mindestabstand von sechs Wochen zum Entlassungstermin durchgeführt (Reiner et al. 2016). In Anbetracht dieser Ergebnisse scheint es somit die Regel zu sein, dass die Intensität der Statin-Therapie, mit der ein KHK-Patient aus der stationären Behandlung entlassen wird, häufig einfach übernommen und im Behandlungsverlauf nicht weiter intensiviert wird. Dabei ist zu beachten, dass in allen Entlassungsbriefen, die im Rahmen der Datenerhebung der vorliegenden Untersuchung ausgewertet wurden, ein leitlinienkonformes konsequentes sekundärpräventives Management der beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren empfohlen wurde, was auch die Berücksichtigung des LDL-C-Zielwertes beinhaltet. Es lässt sich folglich an dieser Stelle festhalten, dass es Schnittstellenprobleme zwischen dem stationären und ambulanten Sektor in Bezug auf die Kontinuität des LMs gibt.

In der vorliegenden Arbeit wird dies auch durch die Betrachtung der Personen deutlich, die mit einer HIST in die Häuslichkeit entlassen wurden (18,5%). Während

bei 11% der Kohorte die HIST im ambulanten Sektor fortgesetzt wurde, konnten bei 7,5% der Patienten ambulante Intensitätsreduktionen der Statin-Therapie verzeichnet werden. Dieses Ergebnis ist zumindest partiell dadurch erklärbar, dass zwischen deutschen Fachgesellschaften Uneinigkeit hinsichtlich des lipidmodifizierenden Vorgehens bei Patienten mit KHK besteht (Dißmann et al. 2019, Egidi et al. 2017). Während beispielsweise die DEGAM ein Therapiekonzept unterstützt, das auf der Applikation von Statinen in fixen Dosierungen (z. B. Simvastatin 20-40 mg/Tag) beruht, favorisiert die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) das zielwertorientierte Behandlungskonzept, welches auch von den europäischen Fachgesellschaften befürwortet wird (Catapano et al. 2016, Egidi et al. 2017, Landmesser et al. 2017, Mach et al. 2019). Die Zielwertstrategie ist somit auch Gegenstand der NVL zur stabilen KHK. Allerdings geht aus der NVL von 2016 hervor, dass die Leitlinienempfehlungen von denen der ESC und EAS abweichen und keine allzu starke Absenkung des LDL-Spiegels im Rahmen der Lipidtherapie vorsehen. Hierfür wird als Begründung angegeben, dass der Vorteil einer LDL-C-Reduktion bei hohen Plasmakonzentrationen deutlich ausgeprägter sei, als bei Absenkungen im niedrigen Bereich. Folglich sei eine Reduktion des LDL-C-Spiegels unter 100 mg/dl für die meisten Patienten mit stabiler KHK ausreichend und eine therapeutische Absenkung unter 70 mg/dl abzulehnen. Ausgenommen von dieser Empfehlung wären Individuen mit einem besonders hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie oder instabiler KHK, deren LDL-C stringenter gesenkt werden sollte. Weiterhin wird der Einsatz von Simvastatin als Erstlinientherapie sowie Atorvastatin und Rosuvastatin als Zweitlinienmedikamente empfohlen (Werdan 2016). Die Diskrepanz zwischen den europäischen und nationalen Leitlinienempfehlungen dürfte eine wesentliche Ursache für die geringe Anzahl der Studienteilnehmer, die im Beobachtungszeitraum eine HIST erhielten sowie für die beobachteten Intensitätsreduktionen der Statin-Therapie, darstellen. Außerdem könnten die Therapiedeescalationen auch dadurch erklärbar sein, dass bei den behandelnden Ärzten womöglich Bedenken hinsichtlich zu erwartender Statin-assoziiierter Nebenwirkungen vorlagen, die in der Regel abhängig von der applizierten Dosis sind (Preiss et al. 2011). Beispielsweise zeigen diverse Untersuchungen, dass die Verwendung von Simvastatin in einer Dosierung von 80 mg/Tag im Vergleich zu einer niedrigdosierten Behandlung (20 mg/Tag) mit einer höheren Inzidenz von

muskelspezifischen Komplikationen in Zusammenhang steht (Bowman et al. 2007, de Lemos et al. 2004). Aus diesem Grund wird der Einsatz von Simvastatin auch nicht als HIST empfohlen (Grundy et al. 2018, Stone et al. 2014). Allerdings stehen die in der vorliegenden Untersuchung beobachteten Intensitätsreduktionen im Widerspruch zur insgesamt vergleichsweise niedrigen Inzidenz von Statin-assoziiierter Nebenwirkungen (Bruckert et al. 2005, Cohen et al. 2012). Außerdem ergaben Metaanalysen, dass für Präparate wie Atorvastatin und Rosuvastatin ein günstigeres Nebenwirkungsprofil besteht und zwar auch im Bereich von hohen Dosierungen, die einer HIST entsprechen (Baigent et al. 2010, Jones et al. 2005, Leiter et al. 2007, Newman et al. 2006). Da 61% der Kohorte und damit der Großteil der Patienten der vorliegenden Untersuchung mit einer Atorvastatin-Therapie in die Häuslichkeit entlassen wurden, sind die beobachteten Intensitätsreduktionen äußerst kritisch zu bewerten.

Anhand der ausgeführten Kritikpunkte wird deutlich, dass das lipidsenkende Potential der Statine in der Kohorte bei weitem nicht vollständig ausgenutzt wurde. Hieraus ergibt sich die Frage, ob dieses nicht durch die Verwendung anderer Lipidsenker, wie dem NPC1L1-Inhibitor Ezetimib, hätte ausgeglichen werden können. Der folgende Abschnitt soll daher den Stellenwert von Ezetimib im Rahmen des LMs unter der Berücksichtigung der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung näher beleuchten.

4.2.3 Stellenwert von Ezetimib im Rahmen des Lipdmanagements

In Anbetracht des hohen Anteils von Studienteilnehmern, die in der vorliegenden Arbeit den Zielwert von <70 mg/dl nicht erreichen konnten, wäre eine relativ hohe Rate an Personen zu erwarten gewesen, deren Statin-Therapie um Ezetimib erweitert wurde. Allerdings konnte nur bei 3,5% der Kohorte der Einsatz des NPC1L1-Inhibitor im Beobachtungszeitraum festgestellt werden. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund von Ergebnissen aus der prospektiven, doppelblinden und Placebo-kontrollierten IMPROVE-IT-Studie, in welcher Daten von 18144 ACS-Patienten aus 39 Ländern ausgewertet wurden, kritisch zu sehen. Aus der Studie geht hervor, dass durch eine Kombinationstherapie aus Simvastatin (40 mg/Tag) und Ezetimib (10 mg/Tag) eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen gegenüber einer Simvastatin-Monotherapie (40 mg/Tag) erreicht werden kann (Cannon et al. 2015). Hierdurch konnte erstmalig gezeigt werden, dass eine LDL-C-Senkung, die nicht alleinig durch ein Statin

induziert wird, eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate bewirken kann (Jarcho und Keaney 2015). Dieses Ergebnis wurde in der ESC/EAS-Leitlinie zum Management von Dyslipidämien aus dem Jahr 2016 mit einer IIa-B-Empfehlung berücksichtigt und empfohlen Ezetimib einzusetzen, wenn durch eine Statin-Monotherapie der Zielwert von <70 mg/dl nicht unterschritten werden kann (Catapano et al. 2016). Bedauerlicherweise zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dennoch eine sehr niedrige Anzahl von Personen, die mit Ezetimib behandelt wurden. Es muss hierbei jedoch beachtet werden, dass die NVL zur stabilen KHK aus dem Jahr 2016 die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie noch nicht in ihren Empfehlungen berücksichtigt hatte und den zusätzlichen Einsatz von Ezetimib auf Personen mit primärer Hypercholesterinämie oder einer Statin-Intoleranz beschränkte (Werdan 2016). Überdies positioniert sich die DEGAM klar gegen den kombinierten Einsatz von verschiedenen Lipidsenkern (Egidi et al. 2017). Hierdurch könnte der zurückhaltende Einsatz von Ezetimib erklärt werden, der auch in anderen Untersuchungen aufgezeigt werden konnte (Fox et al. 2018, Gitt et al. 2018, Marz et al. 2018). Überdies wurden die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie in verschiedenen Publikationen kritisiert, was die ablehnende Haltung von ambulant tätigen Ärzten verstärkt haben könnte. Ein zentraler Kritikpunkt ist, dass der therapeutische Effekt einer additiven Ezetimib-Behandlung angesichts der Größe der untersuchten Kohorte und des langen Beobachtungszeitraums von sieben Jahren relativ gering war. Dies drückt sich durch die vergleichsweise hohe Anzahl der notwendigen Behandlungen für die Verhinderung eines (kardiovaskulären) Ereignisses (NNT: *number needed to treat*) aus. Es konnte allerdings in einer Post-hoc-Analyse der IMPROVE-IT-Studie gezeigt werden, dass die NNT altersabhängig ist und Patienten ab 75 Jahren deutlich stärker von einer lipidsenkenden Kombinationstherapie profitieren als jüngere Individuen (Bach et al. 2019). Ferner wurde kritisiert, dass in beiden Behandlungsarmen der IMPROVE-IT-Studie keine hochpotenten Statine zum Einsatz kamen und zudem 42% der Patienten die Einnahme ihrer lipidsenkenden Medikation aus unbekannten Gründen absetzten (DiNicolantonio et al. 2015, Mühlbauer 2015, Rallidis 2015). Trotz dieser Kritikpunkte sind die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie von überaus hoher Relevanz, da sie belegen, dass eine starke Absenkung des LDL-C auch unterhalb des Zielwertes von <70 mg/dl zu noch weniger kardiovaskulären Ereignissen führt und zwar unabhängig davon, welches Medikament hierfür eingesetzt wird (Jarcho

und Keaney 2015). Diese Erkenntnis konnte inzwischen durch weitere RCTs zu PCSK9-Inhibitoren verifiziert werden (Sabatine et al. 2017, Schwartz et al. 2018), sodass heutzutage in diversen Veröffentlichungen der Begriff „LDL-C-Prinzip“ verwendet wird. Hierunter ist zu verstehen, dass die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate auf eine wirkstoffunabhängige LDL-C-Senkung zurückzuführen und nicht durch andere Effekte zu erklären ist (Custodis und Laufs 2015, Jarcho und Keaney 2015, Werner und Laufs 2015). Dabei kann eine Risikoreduktion von 22% pro 1,0 mmol/L (38,7 mg/dl) LDL-C-Absenkung nach einem Jahr erreicht werden (Baigent et al. 2010). Unter der Berücksichtigung der erörterten Studienergebnisse und in Anbetracht der geringen Anzahl der Patienten, die in der vorliegenden Untersuchung eine Ezetimib-Therapie erhielten, wird an dieser Stelle abermals deutlich, dass ein erhebliches lipidsenkendes Potential der zur Verfügung stehenden Lipidsenker ungenutzt blieb.

Dieses Problem wird auch bei Betrachtung der Patienten deutlich, die nach der Entlassung ambulante Intensitätsreduktionen der Statin-Therapie erhielten (18% der Kohorte), die auf mögliche Nebenwirkungen der HMGCR-Inhibitoren zurückzuführen sein könnten. Dabei ist aus dem erhobenen Datensatz aufgrund des Studiendesigns allerdings nicht ersichtlich, welche Faktoren für die Intensitätssenkungen eine Rolle spielten. Somit können keine direkten Rückschlüsse auf die Ursachen für die Therapiedeescalationen gezogen werden. Neben den zuvor erwähnten NVL-Empfehlungen und Standpunkten der DEGAM zur Lipidtherapie könnten Statin-assoziierten Muskelbeschwerden (SAMS: *statin-associated muscle symptoms*), welche die häufigsten Nebenwirkungen einer Statin-Behandlung darstellen, für die Intensitätsreduktionen verantwortlich gewesen sein (Bruckert et al. 2005, Cohen et al. 2012). In diesem Zusammenhang liefert die IMPROVE-IT-Studie ein weiteres interessantes Ergebnis: Es konnte gezeigt werden, dass die Rate an Nebenwirkungen in beiden Behandlungsarmen vergleichbar war (Cannon et al. 2015). Daraus folgt, dass der simultane Einsatz von Simvastatin und Ezetimib auch für Patienten von Vorteil sein dürfte, die eine HIST nicht vertragen und deshalb nur mit einer niedrigen oder moderaten Intensität der Statin-Therapie behandelt werden können. Gesehen den Fall, dass bei den Patienten, deren Intensität der Statin-Therapie in der vorliegenden Arbeit reduziert wurde, SAMS vorlagen, hätte der Einsatz von Ezetimib die beobachteten Intensitätsabsenkungen kompensieren können. Bei einer täglichen Dosis von 10

mg/Tag wäre hierdurch eine zusätzlich LDL-C-Senkung um ca. 15-20% möglich gewesen (Sudhop et al. 2002). Aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils bietet sich Ezetimib allerdings nicht nur als Kombinationspräparat, sondern auch als alternative Behandlungsoption für Patienten mit Statin-Unverträglichkeit an (Catapano et al. 2016, Mach et al. 2019). So zeigte die USAGE-Studie (*USAGE: Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education*), dass etwa 62% der Patienten, die zuvor ein Statin einnahmen, das Absetzen der lipidsenkenden Medikation durch das Vorliegen einer Statin-Intoleranz begründeten. Diese gilt dementsprechend als die häufigste Ursache für den Therapieabbruch einer Statin-Behandlung (Cohen et al. 2012). Beendigungen der Statin-Einnahme ließen sich auch in der vorliegenden Untersuchung bei 8% der Patienten, die mit einer Statin-Medikation in die Häuslichkeit entlassen worden waren, feststellen. Allerdings konnte nur bei drei Patienten (1,5% der Kohorte) der Einsatz von Ezetimib als alternatives Monotherapeutikum dokumentiert werden. Auch wenn die Gründe für die Therapieabbrüche und Intensitätsreduktionen unklar sind, kann zumindest festgehalten werden, dass ein hoher Anteil der Studienteilnehmer keine Ezetimib-Behandlung erhielt, obwohl hierfür wahrscheinlich die Indikation bestanden hätte. Auch an dieser Stelle wird ein erheblicher Optimierungsbedarf für die Nutzung der aktuell zur Verfügung stehenden Pharmaka im Rahmen des Lipidmanagements deutlich.

Neben Patienten mit Statin-Intoleranz gibt es noch eine weitere Patientengruppe, die vergleichsweise stark vom Einsatz der NPC1L1-Inhibitoren profitieren kann. So deuten Ergebnisse aus verschiedenen RCTs darauf hin, dass eine Statin-Ezetimib-Kombination insbesondere für Diabetiker von Vorteil ist (Cannon et al. 2015, Nussbaumer et al. 2016). Dabei lag der Anteil der diabetischen Patienten, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurde, bei 23%. Hiervon erhielt jedoch nur ein Bruchteil eine Ezetimib-Behandlung, was abermals auf ein Verbesserungspotential bei der Lipidtherapie von Patienten mit DM hindeutet. Eine Subgruppenanalyse der IMPROVE-IT-Kohorte von 4899 Patienten mit diabetischer Stoffwechselstörung zeigte, dass die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate bei erkrankten Patienten signifikant höher war als bei Patienten ohne DM. Dabei wiesen im Simvastatin-Ezetimib-Behandlungsarm diabetische Patienten mittlere LDL-C-Spiegel von 49 mg/dl auf, während im Gesamtkollektiv durchschnittlich höhere Werte (53,7 mg/dl) gemessen wurden. Überdies ergaben sich in der Subgruppe

keine Hinweise auf vermehrte Nebenwirkungen durch den zusätzlichen Einsatz des Cholesterinresorptionshemmers (Giugliano et al. 2018). Diesen Ergebnissen entsprechend konnten Conard et al. (2010) zeigen, dass bei Patienten mit DM die zusätzliche Einnahme von Ezetimib effektiver ist die Intensitätssteigerungen im Rahmen einer Monotherapie mit Atorvastatin. Derselbe Effekt wurde dabei auch für Patienten mit metabolischen Syndrom beobachtet, was impliziert, dass der Einsatz von Ezetimib auch dann von Vorteil ist, wenn lediglich Risikofaktoren für die Entwicklung eines DM vorliegen. Dies könnte zum einen darauf zurückzuführen sein, dass Statine vermutlich eine diabetogene Wirkung haben, deren Ausmaß mit der Höhe der applizierten Dosis korreliert (Preiss et al. 2011, Ridker et al. 2008). Zum anderen scheinen NPC1L1-Inhibitoren gerade für Typ-2-Diabetiker besonders gut geeignet zu sein, weil sie nicht nur den Lipidstoffwechsel, sondern auch den Glukosemetabolismus positiv beeinflussen (Tsunoda et al. 2013).

In Zusammenschau der in diesem Abschnitt diskutierten Ergebnisse und Kritikpunkte wird deutlich, dass der Einsatz von Ezetimib im Rahmen der Lipidtherapie noch deutlich unterrepräsentiert ist und somit einen ausbaufähigen Stellenwert einnimmt. Unter der zusätzlichen Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 ausgeführten Kritikpunkte kann weiterhin an dieser Stelle gefolgert werden, dass sowohl bei der Statin-Therapie, als bei der Ezetimib-Behandlung deutliche Defizite innerhalb der Kohorte der vorliegenden Untersuchung bestehen, die auf einen grundlegenden Optimierungsbedarf des ambulanten LMs hinweisen.

4.2.4 Durchführung von Lipidkontrollen und ihre Verbindung zu den Patientencharakteristika

Die vorliegende Untersuchung ist eine der ersten Studien, die den Zusammenhang zwischen Lipidkontrollen und der Zielwerterreichung in einer Kohorte von Patienten mit ED einer KHK untersucht hat. Aus diesem Grund müssen zur Einordnung der Ergebnisse Studien mit anderen Patientenkollektiven herangezogen werden. Hierfür ließen sich Studien finden, welche nicht zwischen Personen mit ED einer KHK und solchen mit bereits vorbestehender KHK differenzierten. So untersuchten Wang et al. (2018) die Durchführung von ambulanten LDL-C-Kontrollen bei Patienten, die aufgrund eines Myokardinfarktes hospitalisiert wurden und bei denen eine Statin-Therapie zum Entlassungszeitpunkt vorlag. Innerhalb der ersten drei Monate nach der Entlassung erhielten 44% der Studienteilnehmer mindestens eine ambulante Lipidkontrolle. Demgegenüber

erhielten in der vorliegenden Untersuchung 65,5% der Patienten mindestens eine LDL-C-Messung innerhalb des FU-Intervalls. Es muss dabei allerdings beachtet werden, dass sich die Beobachtungszeiträume der beiden Studien unterscheiden. Während Wang et al. (2018) lediglich einen Zeitraum von 90 Tagen betrachteten, betrug die mediane FU-Dauer in der vorliegenden Untersuchung 353 Tage. Überdies wurden von Wang et al. (2018) ausschließlich Patienten nach einem Myokardinfarkt berücksichtigt, während die Population der vorliegenden Untersuchung auch Personen mit stabiler KHK miteinbezog. In einer weiteren Studie, welche auf einer Auswertung des PALM-Registers (PALM: *Patient and Provider Assessment of Lipid Management*) basiert, zeigen Lowenstern et al. (2018), dass Lipidkontrollen häufiger im Bereich der Primärprävention als in im Bereich der Sekundärprävention durchgeführt wurden (61,8% vs. 65,6%; $P < 0,001$). Dabei zeigte sich bei den kontrollierten Patienten ein höherer Anteil (36,8%) von Personen mit vorbekannter KHK gegenüber den Personen ohne LDL-C-Kontrolle (33,6%). Allerdings wird im Ergebnisteil der Untersuchung nicht weiter zwischen den verschiedenen Verlaufsformen der KHK differenziert, sodass anhand der Daten nicht erkennbar ist, ob Patienten mit stabiler KHK oder mit instabiler KHK häufiger hinsichtlich ihrer Lipidwerte kontrolliert wurden. Während der Anteil der kontrollierten Patienten im PALM-Register bei 65,6% lag, konnte in der vorliegenden Untersuchung bei 65,5% der Patienten mindestens eine ambulante Lipidmessung dokumentiert werden. Es muss allerdings beachtet werden, dass sich der Wert aus der Registerstudie nicht nur auf Patienten mit KHK, sondern auch auf Personen mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen bezieht. Letztlich zeigen die hier aufgeführten Studien übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung, dass häufigere Lipidkontrollen bei KHK-Patienten notwendig wären und das ambulante LM auch in dieser Hinsicht optimiert werden müsste.

In Anbetracht der nicht zufriedenstellenden Anzahl von Patienten, die ambulante Lipidkontrollen erhielten, stellt sich die Frage, ob nicht bestimmte Patienteneigenschaften mit der Durchführung von LDL-C-Kontrollen in Verbindung stehen könnten, deren Identifikation womöglich einen positiven Einfluss auf das ambulante LM hätte. Unter der Verwendung des 5%-Signifikanzniveaus konnten in der vorliegenden Untersuchung jedoch keine Faktoren aufgezeigt werden, die mit der Durchführung von ambulanten LDL-C-Messungen assoziiert waren. Nichtsdestotrotz zeigte sich im Subgruppenvergleich, dass der Anteil der Patienten

mit LDL-C-Kontrolle in der Gruppe der Patienten mit instabiler KHK (ACS) tendenziell etwas größer war als in der Gruppe der Patienten mit stabiler KHK (75% vs. 61%; $p=0,06$). Auch wenn dieses Ergebnis die Signifikanzgrenze knapp verfehlte, konnte ein Trend zu LDL-C-Messungen nach einem Koronarereignis aufgezeigt werden. Das Ergebnis deutet darauf hin, dass nach einem ACS zunächst eine höhere Bereitschaft für Lipidkontrollen besteht. Dies ist womöglich darauf zurückzuführen, dass Patienten, die aufgrund einer instabilen KHK hospitalisiert wurden, nach der Entlassung zunächst enger durch kardiologische Fachärzte oder Rehabilitationseinrichtungen betreut werden. Es ist anzunehmen, dass diese der Kontrolle von Lipidwerten eine höhere Bedeutung beimaßen. Da ein ACS zudem nicht selten ein einschneidendes Ereignis für Patienten darstellt (Feng et al. 2016, Roebuck et al. 2001), könnte auch auf Seiten der Patienten ein höheres Bedürfnis nach einer intensivierten Nachsorge bestehen, das mit häufigeren Laborwertkontrollen verbunden ist. Die vorliegende Untersuchung konnte weiterhin zeigen, dass der Anteil der Studienteilnehmer mit arterieller Hypertonie in der Gruppe der Patienten ohne LDL-C-Messung etwas größer war als der in der Gruppe mit Lipidkontrolle (76,8% vs. 63,4 %; $p=0,06$); allerdings ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Dieser Trend erscheint auf den ersten Blick eher kontraintuitiv, da mit der Anzahl der Komorbiditäten eines Individuums normalerweise auch die Frequenz der Arztbesuche zunimmt (Mann et al. 2010, Thode et al. 2005). Dies könnte zu der Annahme führen, dass häufigere Arztkonsultationen auch mit vermehrten Lipidmessungen in Verbindung stehen müsste. Das Ergebnis ist möglicherweise dadurch zu begründen, dass der Fokus der Behandlung bei den Patienten mit arteriellem Hypertonus eher auf einer adäquaten Einstellung des Bluthochdrucks und weniger auf der Senkung des LDL-C-Spiegels lag.

Bedauerlicherweise konnte in der vorliegenden Untersuchung weiterhin festgestellt werden, dass bei 22,5% der Patienten, die keine LDL-C-Messung erhielten, andere Laborparameter übermittelt worden waren. Bei diesen Patienten war also keine LDL-C-Kontrolle erfolgt, obwohl hierfür eigentlich die Möglichkeit bestanden hätte. Dieses Ergebnis ist womöglich dadurch zu begründen, dass durch die eher schwache Evidenz der europäischen Leitlinienempfehlungen, die 2013 (Leitlinie zur stabilen KHK) bzw. 2016 (Leitlinie zum Management von Dyslipidämien) veröffentlicht wurden (siehe Tabelle 7, S. 23), keine adäquate Sensibilisierung der ambulant behandelnden Ärzte für die Wichtigkeit der

Durchführung von Lipidkontrollen im Rahmen der zielwertorientierten Lipidtherapie erreicht werden konnte. Die einzigen Empfehlungen der Fachgesellschaften, die auf einem Expertenkonsens beruhen, beziehen sich auf zwei klinische Verlaufsformen: Erstens sollten bei Patienten mit stabiler KHK jährliche Verlaufskontrollen der Lipidwerte erfolgen (Montalescot et al. 2013), zweitens wird bei Patienten nach einer instabilen Episode der KHK eine frühzeitige ambulante Messung des LDL-C-Wertes innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen nach dem koronaren Ereignis empfohlen (Catapano et al. 2016, Mach et al. 2019). In der Leitlinie zum Management von Dyslipidämien von 2016 heißt es weiter, dass nach dem Beginn oder der Anpassung einer lipidmodifizierenden Therapie Kontrollen der Lipidfraktionen spätestens nach drei Monaten erfolgen sollten; allerdings wird diese Empfehlung nicht mit einem Evidenzgrad unterlegt. Bei der Übertragung dieser Empfehlungen auf das Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchung wird deutlich, dass die Kohorte viele Merkmale aufweist, die eigentlich zu häufigeren Lipidkontrollen hätten führen müssen. Beispielsweise wurde bei ca. einem Drittel der Patienten (34%) die ED der KHK im Rahmen eines ACS gestellt, während bei 57% der Kohorte eine Lipidtherapie während des stationären Aufenthaltes initiiert worden war. Außerdem kam es bei 35% der Patienten zu Modifikationen der Statin-Dosis. Es gab somit verschiedene Gründe, die häufigere Lipidkontrollen gerechtfertigt hätten, aber im Endeffekt keine Messungen des LDL-C nach sich zogen. Hierbei könnte abermals von Bedeutung gewesen sein, dass die DEGAM die Einhaltung einer zielwertorientierten Lipidtherapie ablehnt und für die in Abschnitt 4.2.1 erwähnte Fixdosisstrategie eintritt, welche die Applikation feststehender Statin-Dosen ohne regelmäßige LDL-C-Kontrollen vorsieht. Ein wesentlicher Kritikpunkt der Befürworter der Fixdosisstrategie an der Durchführung von LDL-C-Kontrollen ist dabei, dass es bislang keine Ergebnisse aus RCTs gibt, die eine Überlegenheit der Zielwertstrategie gegenüber der Fixdosisstrategie belegen (Baum und Parhofer 2018, Dißmann et al. 2019, Egidi et al. 2017). Dieser „Statin-Dissens“ stellt eine wichtige Barriere für die Etablierung von regelmäßigen ambulanten Lipidkontrollen dar und ist somit als ein klarer hinderlicher Faktor des LMs beim Übergang aus den stationären in den ambulanten Bereich anzusehen.

Zusammengefasst zeigen die ausgeführten Diskussionspunkte ein großes Potential für häufigere Lipidkontrollen bei Patienten mit ED einer KHK. Hierdurch werden erhebliche Schwierigkeiten bei der praktischen Umsetzung der

Zielwertstrategie im ambulanten Sektor deutlich. Vor diesem Hintergrund ist es umso wichtiger, sich mit den Patientenverläufen genauer auseinander zu setzen, bei denen eine Zielwertunterschreitung erreicht werden konnte. Diese sollen daher im nächsten Abschnitt Gegenstand der Diskussion sein.

4.2.5 Zusammenhang zwischen der Kontrollfrequenz, den Zielwerterreichungen und den Intensitätssteigerungen der Lipidtherapie

In den letzten Jahren ließ sich ein Trend zu häufigeren Zielwerterreichungen bei KHK-Patienten aufzeigen (Santos 2019). Nichtsdestotrotz machen Registerstudien deutlich, dass auch unter der Anwendung des *treat-to-target*-Prinzips nur ein geringer Anteil von Patienten den Zielwert von $<70\text{mg/dl}$ unterschreitet. Daten, die zwischen den Jahren 2012 und 2013 (Kotseva et al. 2016) bzw. 2013 und 2014 (Gitt et al. 2018) erhoben wurden, zeigen, dass lediglich ein Fünftel der Patienten mit KHK den LDL-C-Zielwert von $<70\text{ mg/dl}$ erreichte (Gitt et al. 2018, Kotseva et al. 2016). Aktuellere Ergebnisse der EUROSASPIRE-V-Studie konnten dagegen eine Steigerung des Anteils der KHK-Patienten mit Zielwerterreichung auf 32% verzeichnen (Kotseva et al. 2018). Diese Entwicklung bestätigte sich auch in den Daten der vorliegenden Untersuchung, die zwischen den Jahren 2015 und 2016 erhoben wurden. In der Gesamtpopulation erhielten 38% der Patienten entweder zwei (19%) oder drei LDL-C-Kontrollen (19%), wohingegen bei 27,5% der Studienteilnehmer eine einzelne Lipidmessung vorgenommen wurde. Dabei lagen in allen Subgruppen vergleichbare Ausgangs-LDL-C-Spiegel vor. Es ließ sich insgesamt bei 30,5% der Patienten mit mindestens einer Lipidkontrolle eine Zielwertunterschreitung feststellen. In der Subgruppe der Patienten mit insgesamt drei Lipidkontrollen war der durchschnittliche LDL-C-Spiegel dabei signifikant niedriger (81 mg/dl) als bei Studienteilnehmern mit einer (95 mg/dl; $p=0,013$) oder zwei Lipidmessungen (91 mg/dl; $p=0,037$). Überdies unterschritten Studienteilnehmer mit dreimaliger LDL-C-Bestimmung signifikant häufiger den Zielwert von $<70\text{ mg/dl}$ (44,7% der kontrollierten Patienten) im Vergleich zu jenen mit einer (21,8% der kontrollierten Patienten) oder zwei (28,9% der kontrollierten Patienten) Lipidmessungen (jeweils $p<0,05$). Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen damit eine Abhängigkeit zwischen der Anzahl der durchgeführten ambulanten Lipidkontrollen, die ein Patient nach ED einer KHK erhält und dem Erreichen des zum Zeitpunkt der Datenerhebung und -auswertung leitlinienkonformen LDL-C-Zielwertes von $<70\text{ mg/dl}$.

Ein weiteres Ergebnis ist, dass bei der Durchführung mehrerer Kontrollen des LDL-C-Wertes der Anteil der Patienten mit Intensitätssteigerungen der Statin-Therapie höher war als bei Personen ohne Bestimmung der Lipidwerte (23,6% vs. 4,3%, $p < 0,001$). Aufgrund von fehlenden zeitlichen FU-Informationen war hierbei allerdings nicht beurteilbar, ob die Intensitätssteigerungen auf LDL-C-Messungen zurückzuführen waren oder ob die Laborkontrollen erst nach den Therapie-Modifikationen vorgenommen wurden. Nichtsdestotrotz deuten die Daten darauf hin, dass das ambulante LM durch regelmäßige LDL-C-Kontrollen optimiert werden kann, da nicht nur häufigere Intensitätssteigerungen, sondern auch eine höhere Rate an Zielwertunterschreitungen erreicht werden konnten. Dabei ist zu beachten, dass das zielwertorientierte Therapiekonzept der ESC und EAS bereits in älteren Leitlinien postuliert worden war und somit schon seit längerem Einzug in die klinische Praxis erfahren hat (Catapano et al. 2016, Pyorala et al. 1994, Reiner et al. 2011, Santos 2019). Nichtsdestotrotz erreichen nach wie vor nur etwa ein Drittel der KHK-Patienten den LDL-C-Zielwert von <70 mg/dl (Kotseva et al. 2018). Diese Tatsache stellt eine zentrale Herausforderung für die Sekundärprävention von KHK-Patienten dar, die einer umfangreichen Ursachenforschung bedarf und nach praxisorientierten Lösungen verlangt. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung sollen im folgenden Kapitel daher zunächst die Ursachen der ausbleibenden Zielwerterreichungen diskutiert und anschließend mögliche Lösungsansätze präsentiert werden.

4.3 Relevanz der Ergebnisse

4.3.1 Medikamentöse Adhärenz im Rahmen der Lipidtherapie

In der vorliegenden Dissertation konnte an mehreren Stellen aufgezeigt werden, dass das lipidsenkende Potential der eingesetzten Lipidsenker nicht vollständig ausgenutzt wurde. Eine zentrale Ursache dieser Problematik könnten dabei Mängel bei der medikamentösen Adhärenz gewesen sein, die eines der größten aktuellen Probleme in der lipidsenkenden Behandlung von KHK-Patienten darstellen (Cherry et al. 2009, De Vera et al. 2014). Der Begriff medikamentöse Adhärenz ist als das Ausmaß der durch ein Individuum erzielten Umsetzung einer festgelegten Pharmakotherapie definiert (Osterberg und Blaschke 2005) und kann auch als Therapie- oder Einnahmetreue bezeichnet werden, die ein Individuum einer pharmakologischen Behandlung entgegenbringt. Dabei wirkt sich die suffiziente Umsetzung eines empfohlenen Therapiekonzeptes generell positiv auf den

allgemeinen Gesundheitszustand von Patienten aus (Simpson et al. 2006). Auf der anderen Seite sind bei KHK-Patienten häufigere Hospitalisierungsraten, vermehrte Revaskularisationsprozeduren und eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität zu erwarten, wenn eine therapeutische Nichtadhärenz vorliegt (Choudhry et al. 2014, Ho et al. 2008). Insbesondere führen Abbrüche der Statin-Einnahme im Rahmen der Lipidtherapie zu erhöhten kardiovaskulären Ereignis- und Mortalitätsraten (De Vera et al. 2014). In diesem Kontext zeigen Newby et al. (2006), dass bei der Langzeiteinnahme von Medikamenten, die für die Sekundärprävention der KHK empfohlen werden, die Einnahme von Statinen im Vergleich zu anderen Wirkstoffen häufiger unterbrochen wird. Dabei nimmt die Adhärenz gegenüber Statinen im zeitlichen Verlauf einer Lipidtherapie deutlich ab (Mann et al. 2010). So konnte gezeigt werden, dass bei bis zu 50% der Patienten, denen eine Statin-Therapie verordnet wurde, keine kontinuierliche Einnahme der Lipidsenker innerhalb des ersten Behandlungsjahres aufrechterhalten werden konnte (Benner et al. 2002, Blackburn et al. 2005, Chan et al. 2010, Choudhry et al. 2011, Jackevicius et al. 2002, Vinker et al. 2008). In der vorliegenden Untersuchung kam es bei 8% der Patienten, die mit einer Statin-Therapie aus der stationären Behandlung entlassen worden waren, zu einem Abbruch der Einnahme. Beim Vergleich dieses Ergebnisses mit Daten aus anderen Studien zur Statin-Adhärenz wird allerdings deutlich, dass in der Regel ein methodischer Ansatz gewählt wird, um die medikamentöse Therapietreue von Patienten zu evaluieren, der einen Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung schwierig macht (Mann et al. 2010). Neben der Dauer bis zur Unterbrechung der Statin-Einnahme wird häufig die Proportion der abgedeckten Tage (PDC: *proportion of days covered*) verwendet, welche die Anzahl der Tage mit regelmäßiger Statin-Einnahme dividiert durch das jeweils betrachtete Zeitintervall angibt (Ho et al. 2008). Dabei wurde in verschiedenen Studien eine PDC $\geq 80\%$ häufig als Grenze für eine suffiziente Therapietreue definiert (Mann et al. 2010).

Darüber hinaus werden in der Fachliteratur jedoch auch andere Methoden zur Beurteilung der medikamentösen Adhärenz beschrieben, die nach Osterberg und Blaschke (2005) in direkte und indirekte Verfahren eingeteilt werden können. Während zu den indirekten Methoden beispielsweise Auswertungen von Patientenfragebögen gezählt werden, basieren direkte Verfahren auf der Beurteilung von Blut- oder Urintests bzw. der Bestimmung anderer biologischer

Marker wie dem LDL-C-Spiegel. Kontrollen der LDL-C-Plasmakonzentration würden sich als Referenzmarker für die Statin-Adhärenz eignen, da sie eine hohe Verfügbarkeit aufweisen und den zentralen Steuerungsparameter in der zielwertorientierten Lipidtherapie darstellen (Catapano et al. 2016, Mach et al. 2019, Montalescot et al. 2013). In verschiedenen Adhärenz-Studien konnten zudem Lipidmessungen mit einer besseren Therapietreue gegenüber Statinen in Verbindung gebracht werden (Lemstra et al. 2012, Mann et al. 2010). In einer Metaanalyse zeigen Lemstra et al. (2012) in einer Gesamtpopulation von 325346 Patienten aus acht Observationsstudien, dass bei Patienten, die weniger als zwei Lipidkontrollen im Untersuchungszeitraum erhielten, die Rate nichtadhärenter Personen um 38% (Odds Ratio [OR] 1,38; 95%-CI 1,16-1,64) höher war als bei denen mit zwei oder mehr Messungen. Weiterhin zeigen Benner et al. (2002), dass Patienten, die Lipidkontrollen unter einer lipidsenkenden Behandlung erhielten, häufiger therapieadhärent waren als jene ohne Lipidkontrolle (OR 1,45; 95%-CI 1,34-1,55). Andere Studien fanden dagegen keinen Zusammenhang zwischen der Durchführung von Lipidkontrollen und einer besseren Einnahmetreue (Mann et al. 2010). Aufgrund dieser divergierenden Ergebnisse sollte Aussagekraft von Lipidkontrolle hinsichtlich der Einnahmetreue von Statinen eher zurückhaltend betrachtet werden. Zudem kann nicht kausal angenommen werden kann, dass eine Person, die keine regelmäßigen LDL-C-Kontrollen erhält, auch die verordnete lipidsenkende Medikation nicht oder nur unregelmäßig einnimmt und konsekutiv zu hohe LDL-C-Werte aufweist. Dies ist mitunter darauf zurückzuführen, dass das Ausmaß der Statin-induzierten LDL-C-Senkung einer interindividuellen Variabilität unterliegt (Boekholdt et al. 2014). Aus diesem Grund ist es möglich, dass es bei Patienten trotz adäquater Therapietreue und maximaler Behandlungsintensität zu keiner Zielwertunterschreitung kommt.

Es kann gefolgert werden, dass regelmäßige LDL-C-Kontrollen zwar nicht als kausaler Marker für eine suffiziente medikamentöse Adhärenz verwendet werden sollten, jedoch durchaus auf eine adäquate Therapietreue hinweisen können. Aus diesem Grund könnte die nicht zufriedenstellende Anzahl von Lipidkontrollen, die in der vorliegenden Untersuchung dokumentiert werden konnte, auf Probleme der medikamentösen Adhärenz zurückzuführen sein. Es ist daher sinnvoll der Frage nachzugehen, welche Gründe es für nichtadhärentes Verhalten von Patienten oder

Institutionen gibt, die an der Umsetzung des LMs beteiligt sind. Diese sollen im folgenden Abschnitt näher betrachtet werden.

4.3.2 Nichtadhärenz als zentrales Problem des Lipidmanagements

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung deuten darauf hin, dass Patienten, die mehrere Lipidkontrollen erhalten, eine bessere medikamentöse Adhärenz aufweisen als solche, die nur wenige oder gar keine Kontrollen erhalten. Dies wird insbesondere dadurch deutlich, dass der Anteil der Patienten mit einer ambulanten Intensitätssteigerung der Lipidtherapie in der Gruppe der Personen mit mindestens einer LDL-C-Bestimmung signifikant größer war als in der Gruppe der Studienteilnehmer ohne Kontrolle (23,6% vs. 4,3%; $p=0,001$). Mutmaßlich erfolgte bei den Patienten mit Lipidmessung eine Intensivierung der lipidmodifizierenden Behandlung, da der LDL-C-Spiegel nicht im Zielbereich lag. Da außerdem Patienten mit mehreren Kontrollen häufiger den Zielwert erreichten, wird die Annahme bestärkt, dass ein engmaschigeres Lipid-Monitoring zu einer konsequenteren Einnahme der Medikation und somit zu einer Besserung der medikamentösen Adhärenz führt. Hierdurch wird deutlich, dass Lipidkontrollen einen positiven Einfluss auf die Behandlungsqualität von KHK-Patienten haben, der wahrscheinlich auch auf eine Steigerung Behandlungstreue zurückzuführen ist. Um Ansatzpunkte für eine Optimierung der ambulante LMs aufzeigen zu können, ist es essentiell, sich mit den Ursachen von medikamentöser Nichtadhärenz im Rahmen der Lipidtherapie auseinanderzusetzen. Diese können in die Kategorien ärztliche Faktoren, gesundheitssystembezogene Faktoren sowie patientenspezifische Faktoren eingeteilt werden (Brown und Bussell 2011, Osterberg und Blaschke 2005). Die verschiedenen Ursachen sollen nun im Folgenden diskutiert werden.

Ärztliche und gesundheitssystembezogene Faktoren

Verschiedene Studien zeigen, dass es auf ärztlicher Seite Einflussfaktoren gibt, die einer regelmäßige Einnahme von Lipidsenkern entgegenwirken können. So kann es mit der zunehmenden Anzahl von Medikamenten, die durch einen behandelnden Arzt verordnet werden, zu einer Abnahme der Einnahmetreue kommen (Benner et al. 2004, Kuepper-Nybelen et al. 2012, Newby et al. 2006). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Statin-Adhärenz abhängig vom Spezialisierungsgrad eines Arztes ist. Wird die Lipidtherapie beispielsweise von einem Kardiologen initiiert und überwacht, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Einhaltung der Behandlungsvorgaben (Chan et al. 2010, Colantonio et al.

2019). Dieser Zusammenhang impliziert, dass das individuelle Fachwissen des behandelnden Arztes ein wesentlicher Faktor für eine suffiziente Therapietreue ist, sofern dieses auf verständliche Art und Weise an den Patienten übermittelt werden kann. Tatsächlich berichten jedoch zahlreiche Patienten, dass sie häufig nicht wissen, zu welchem Zweck sie die verordneten Lipidsenker überhaupt einnehmen sollen (DeWalt et al. 2011). Überdies gaben ehemals mit Statinen behandelte Personen an, dass sie die Therapie selbständig beendeten, weil sie unzufrieden mit den Fachinformationen waren, die ihnen durch den behandelnden Arzt zur Verfügung gestellt wurden (Cohen et al. 2012). Dieser Umstand deutet auf Mängel bei der ärztlichen Aufklärung dieser Patienten bzw. im Hinblick auf die generelle Arzt-Patienten-Kommunikation hin, die eine Nichtadhärenz begünstigen kann. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Therapietreue schon durch simple Maßnahmen wie regelmäßige Beratungsgespräche oder die Bereitstellung von Hilfsmitteln, welche die Einnahme der Medikation erleichtern, erhöht werden kann (Lee et al. 2006). Neben ärztlichen Parametern haben auch gesundheitssystembezogene Faktoren einen Einfluss auf die medikamentöse Adhärenz von Patienten, die eine Lipidtherapie erhalten. Beispielsweise ergab die internetbasierte USAGE-Erhebung, welche in einer Gesamtpopulation von 10138 Personen das Verhalten von ehemals und aktuell mit Statinen behandelten Patienten evaluierte, dass bei fast jeder zweiten Person ein Präparatwechsel vorgenommen wurde. 32% der Studienteilnehmer gaben dabei an, dass der Wechsel auf zu hohe Medikationskosten zurückzuführen war (Cohen et al. 2012).

Patientenspezifische Einflussfaktoren

Patientenspezifische Einflussfaktoren der medikamentösen Nichtadhärenz lassen sich nach Laufs et al. (2011) in bewusste und unbewusste Parameter einteilen, die im Hinblick auf das LM durch spezifische Patienteneigenschaften und Statin-typische Nebenwirkungen ergänzt werden sollten. Zu den bewussten Einflussfaktoren sind beispielsweise Bedenken hinsichtlich zu erwartender Nebenwirkungen zu zählen, die in beabsichtigter Weise dazu führen, dass ein Patient die Einnahme der lipidsenkenden Medikation auslässt. Dabei spielen Informationsquellen wie das Internet oder Fernsehsendungen, in denen eher die Risiken und Nebenwirkungen von Statinen betont werden, aber auch der Wunsch nach mehr Informationen zur gesundheitsbezogenen Relevanz der regelmäßigen Statin-Einnahme eine zentrale Rolle. Patientenberichten zufolge werden

regelmäßige Medikamenteneinnahmen sowie Blutentnahmen zur Bestimmung von Laborwerten außerdem grundsätzlich als unangenehm empfunden, was zu einer bewussten Ablehnung der Therapie führen kann (Fung et al. 2010, Harrison et al. 2013). Zu den unbewussten Einflussfaktoren werden dagegen Parameter gezählt, die ein Patient häufig nur schwer beeinflussen kann und die dadurch in unbeabsichtigter Intention der Einnahmetreue entgegenwirken. Beispielsweise können Schwierigkeiten beim Verständnis der eigenen Erkrankung oder eine mangelhafte Kompetenz im Umgang mit Arzneimitteln sowie Vergesslichkeit hinderliche Faktoren darstellen (Brown und Bussell 2011, Harrison et al. 2013).

In verschiedenen Untersuchungen konnten spezifische Patienteneigenschaften, die mit einem erhöhten Risiko für eine Nichtadhärenz assoziiert sind, identifiziert werden. In der Metaanalyse von Lemstra et al. (2012) konnten sechs Risikoindikatoren aus 67 Adhärenz-Studien herausgestellt werden. Unter anderem waren Patienten, die erstmalig eine Statin-Therapie erhielten sowie Personen, denen Statine als primärpräventive Behandlungsoption verordnet wurden, einem erhöhten Risiko für eine Nichtadhärenz ausgesetzt. Zusätzlich waren weniger als zwei Lipidkontrollen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine mangelhafte Therapietreue assoziiert. Dies konnte bereits in einer anderen Metanalyse von Mann et al. (2010) aufgezeigt werden, in welcher häufigere Lipidmessungen mit einer besseren Therapietreue assoziiert waren. Hieraus ergibt sich die Frage, welche Faktoren die Anwendung von LDL-C-Kontrollen und dadurch auch die medikamentöse Adhärenz positiv beeinflussen können. In einer retrospektiven Auswertung von 11046 ACS-Verläufen stellten Wang et al. (2018) heraus, dass das Vorliegen einer HIST zum Entlassungszeitpunkt mit häufigeren LDL-C-Messungen verbunden war. Vermutlich bestand bei diesen Patienten aufgrund von möglichen Nebenwirkungen, die infolge der gesteigerten Intensität der Statin-Therapie von den ambulant behandelnden Ärzten erwartet wurden, eine höhere Bereitschaft für die Durchführung von Lipidkontrollen. Auch aus den Daten der vorliegenden Untersuchung geht hervor, dass lediglich 18,5% der Patienten mit einer HIST in die Häuslichkeit entlassen wurden. Gesehen den Fall, dass eine HIST die Wahrscheinlichkeit für ambulante Lipidkontrollen erhöht und Lipidkontrollen mit einer Steigerung der Therapietreue verbunden sind, hätte dies konsequent zu einer optimierten Adhärenz in der untersuchten Kohorte führen können.

Wie in Kapitel 4.2 ausführlich diskutiert, hätten Statin-typische Nebenwirkungen die beobachteten Defizite des Lipidmanagements innerhalb der untersuchten Patientenkohorte zumindest teilweise erklären können. Allerdings stehen diese im Kontrast zur generell relativ niedrigen Inzidenzrate der Nebenwirkungen (Bruckert et al. 2005, Cohen et al. 2012), die häufig auch als Intoleranz oder Unverträglichkeit bezeichnet werden (Saxon und Eckel 2016). Nichtsdestotrotz ist es für das ätiologische Verständnis der Adhärenz-Problematik von hoher Relevanz sich mit wesentlichen Aspekten der Statin-Intoleranz auseinander zu setzen, da diese eine zentrale Rolle für die Nichtadhärenz gegenüber der Einnahme von Statinen spielen (Cohen et al. 2012). Mancini et al. (2016) konzeptualisieren den Begriff Statin-Intoleranz als ein durch schwerwiegende Symptome und/oder Erhöhungen bestimmter Biomarker gekennzeichnetes, klinisches Syndrom, welches die Langzeitbehandlung mit bzw. die Adhärenz gegenüber Statinen herabsetzt und somit zu einem Nichterreichen der therapeutischen Zielvorgaben führt. Meistens werden dabei von den Patienten SAMS als häufigste Manifestationsform der Statin-Unverträglichkeit angegeben (Cohen et al. 2012). In einem Positionspapier der ESC wurde eine Schweregradeinteilung der SAMS (siehe Tabelle 12) anhand von verschiedenen Befundkonstellationen vorgeschlagen, die auf der kombinierten Betrachtung von klinischen Manifestationen und dem quantitativen Anstieg der CK basiert (Stroes et al. 2015).

Befund	Klinik	Labor	Kommentar
Myalgie	moderat	CK normal	Muskelsymptome ohne CK-Erhöhung
	moderat	CK >ON < 4 x ON CK >4 < 10 x ON	Muskelsymptome mit milder CK-Erhöhung
Myopathie/ Myositis	ausgeprägt	CK >10 x ON	Muskelsymptome (häufig generalisiert) mit ausgeprägter CK-Erhöhung
Rhabdomyolyse	stark ausgeprägt	CK >40 x ON	Muskelsymptome mit stark ausgeprägter CK-Erhöhung und Nierenfunktionsstörung und/oder Myoglobulinurie vorliegt
CK = Kreatinkinase, ON = oberer Normwert			

Tabelle 12: Klassifikation für Statin-assoziierte Muskelsymptome
Modifiziert nach Stroes et al. (2015)

SAMS manifestieren sich in der Regel als proximal-symmetrisch betonte Schmerzen oder Schwächegefühle der großen Muskelgruppen innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapiebeginn. Allerdings können sie auch im späteren Behandlungsverlauf im Rahmen von Dosiserhöhungen oder aufgrund von Wechselwirkungen (Bruckert et al. 2005, Mendes et al. 2014, Parker et al. 2013). Arzneimittelinteraktionen scheinen eine zentrale Rolle bei der Entstehung einer

Rhabdomyolyse zu spielen (Mendes et al. 2014, Omar und Wilson 2002, Saxon und Eckel 2016). Die Inzidenzrate dieser schwerwiegenden Komplikation im Rahmen einer Statin-Therapie ist vergleichsweise niedrig bei einer Mortalität von 10-15% (Harper und Jacobson 2007, Kashani et al. 2006, Mendes et al. 2014, Zhang et al. 2013, Zutt et al. 2014). SAMS können je nach Ausprägungsgrad durch Dosisreduktionen oder Präparatwechsel behandelt werden. Bei schwerwiegenden Verläufen sollte die Statin-Einnahme unbedingt gestoppt und ein Auslassversuch für sechs Wochen unternommen werden (Stroes et al. 2015). Wie bereits in den Abschnitten 4.2.3 und 4.3.1 ausgeführt, konnte in der vorliegenden Untersuchung bei 8% der Patienten ein Abbruch der Statin-Therapie verzeichnet werden. Allerdings wurde nur bei 2 Personen eine Ezetimib-Behandlung begonnen, nachdem es zur Beendigung der Statin-Einnahme gekommen war. Weiterhin spricht die insgesamt niedrige Rate von Personen mit Ezetimib-Medikation (3,5%), gegen den Einsatz des NPC1L1-Inhibitors als Alternativpräparat, das aufgrund von möglichen SAMS eingesetzt wurde.

4.3.3 Implikationen und Lösungsansätze für die klinische Praxis

Aus der Diskussion der Ergebnisse lassen sich verschiedene hinderliche Faktoren des LMs für Patienten mit ED einer KHK ableiten, die zahlreiche Optimierungsansatzpunkte für das ambulante LM darstellen: Zunächst bestehen deutliche Schnittstellenprobleme zwischen dem stationären und ambulanten Sektor, die einer gelungenen Versorgungskontinuität entgegenwirken. Dabei konnten unterschiedliche Faktoren aufgezeigt werden, die im Zusammenspiel die sektorübergreifende Behandlungsqualität herabsetzen. Ein zentraler Punkt ist, dass das Potential der Medikamente, die derzeit als lipidmodifizierende Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, bei weitem nicht vollständig ausgeschöpft wird. So erhielten beispielsweise lediglich 18,5% der Patienten zum Entlassungszeitpunkt eine HIST. Weiterhin kam es bei ungefähr der Hälfte der Patienten, die mit einer niedrigen oder moderaten Intensität der Statin-Therapie aus der stationären Behandlung entlassen worden waren, zu keiner ambulanten Intensivierung der Lipidtherapie. Außerdem blieb auch durch den mangelhaften Einsatz von Ezetimib bei lediglich 3,5% der Kohorte ein erhebliches lipidsenkendes Potential ungenutzt. In einer interessanten Simulationsstudie zeigen Cannon et al. (2017), dass Personen, die eine HIST oder einer Statin-Ezetimib-Kombinationstherapie erhalten, eigentlich in 86% der Fälle den Zielwert von <70

mg/dl erreichen müssten und zwar ohne den zusätzlichen Einsatz eines PCSK9-Inhibitors. In dem Berechnungsmodell, das 105269 Individuen umfasste, wurde angenommen, dass bei allen Patienten weder Adhärenz-Probleme noch eine Statin-Intoleranz vorlag. Die Studie macht deutlich, dass alleine durch den Einsatz von potenten und hochdosierten Statinen bzw. durch die Verwendung einer Statin-Ezetimib-Kombination sehr viel mehr Patienten den Zielwert von <70 mg/dl unterschreiten könnten, als dies in der Realität der Fall ist. Aus diesem Grund ist es wichtig, die Nutzung der aktuell verfügbaren lipidsenkenden Behandlungsoptionen zu optimieren. Ein Lösungsansatz hierfür wäre, nach ED einer KHK eine HIST bereits während des stationären Aufenthaltes zu initiieren. Hierdurch könnte das Problem umgangen werden, dass die Intensität der Lipidtherapie im ambulanten Setting nicht weiter gesteigert wird. Es ist gemäß Herstellerempfehlungen jedoch üblich, dass die Behandlung mit Statinen zunächst in einer vergleichsweise niedrigen Dosierung zu beginnen. Beispielsweise sollte eine Atorvastatin-Therapie mit einer Initialdosis von 10 mg/Tag eingeleitet werden, wodurch allerdings eine LDL-C-Reduktion von lediglich 30-40% erreicht werden kann (Jones et al. 2005, Weng et al. 2010). Allerdings konnte in der NASDAC-Studie (NASDAC: *New Atorvastatin Starting Doses: A Comparison*), einer multizentrischen RCT, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von vier unterschiedlichen Startdosierungen von Atorvastatin (10, 20, 40 und 80 mg/Tag) untersuchte, gezeigt werden, dass der Einsatz einer höheren Initialdosis von Atorvastatin keine Sicherheitsbedenken ergab (Jones et al. 2005).

Leider geht aus den Daten der vorliegenden Untersuchung jedoch hervor, dass teilweise die Dosierungen der Patienten reduziert wurden, welche zum Entlassungszeitpunkt eine HIST erhielten. Dies könnte zum einen auf Statin-Unverträglichkeiten und zum anderen auf die ausgeführten Divergenzen der Leitlinienempfehlungen von verschiedenen Fachgesellschaften zurückzuführen sein, die ein zusätzliches Problem beim Übergang aus dem stationären in den ambulanten Bereich darstellen (Catapano et al. 2016, Egidi et al. 2017, Werdan 2016). Als weiterer hinderlicher Faktor des LMs muss berücksichtigt werden, dass Ärzte das individuelle Risiko von Patienten häufig falsch einschätzen. Sager et al. (2010) konnten in einer Befragung von 907 Hausärzten zeigen, dass das individuelle kardiovaskuläre Risiko von 25000 Patienten nur in etwa 50% der Fälle richtig prognostiziert wurde. Die Fehleinschätzungen waren dabei mit einer höheren

Rate von Patienten, die ihren individuellen LDL-C-Zielwert nicht erreichten, assoziiert. Es ist daher notwendig, in den Entlassungsbriefen genaue Empfehlungen im Hinblick auf das ambulante LM zu nennen. Dabei sollte insbesondere betont werden, dass bei KHK-Patienten ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko besteht, was den Einsatz einer HIST und ggf. weiterer Lipidsenker erforderlich macht (Catapano et al. 2016, Mach et al. 2019). Weiterhin sollte auf die Notwendigkeit regelmäßiger LDL-C-Kontrollen zur Steuerung der Lipidtherapie im Sinne der Zielwertstrategie verwiesen und der konkrete Zielwert, den es zu unterschreiten gilt, genannt werden.

Ein weiteres Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass 34,5% der Studienteilnehmer gar keine LDL-C-Kontrolle erhielten, obwohl bei 22,5% der Kohorte hierfür die Gelegenheit bestanden hätte. Diese Beobachtung ist insbesondere vor dem Hintergrund von Erkenntnissen aus verschiedenen RCTs, die in den letzten Jahren publiziert wurden, kritisch zu bewerten. Untersuchungen wie IMPROVE-IT oder die FOURIER-Studie (FOURIER: *Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) bzw. ODYSSEY-Outcomes-Studie (ODYSSEY-Outcomes: *Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*) konnten eindrücklich zeigen, dass eine starke Absenkung des LDL-C-Spiegels durch neuere Lipidsenker eine weitere Reduktion des residuellen kardiovaskulären Risikos bewirkt (Cannon et al. 2015, Sabatine et al. 2017, Schwartz et al. 2018). Diese Ergebnisse waren Grundlage für ein gemeinsames Positionspapier der ESC und EAS, in dem ein Stufenschema postuliert wird, das auf dem *treat-to-target*-Prinzip basiert. Demnach sollte bei KHK-Patienten, die ihren Zielwert trotz maximal ausgezeilter Statin-Therapie nicht erreichen können, zunächst eine Erweiterung der Lipidtherapie um Ezetimib vorgenommen werden. Wie bereits in Abschnitt 4.2.3 erörtert, konnte die vorliegende Untersuchung jedoch zeigen, dass dieser Therapie-eskalierende Schritt in der ambulanten Versorgung häufig nicht vollzogen wird. Das vorgeschlagene Stufenschema der europäischen Fachgesellschaften sieht weiterhin vor, dass bei Vorliegen weiterer Risikoindikatoren wie beispielsweise einem DM mit Endorganschäden der Einsatz von PCSK9-Inhibitoren in Erwägung gezogen werden sollte, sofern es durch die Hinzunahme von Ezetimib zu keiner adäquaten Reduktion des LDL-C-Spiegels kommt (Landmesser et al. 2018). Ein derartiger Algorithmus ist überaus sinnvoll, da er Einsatz der relativ teuren PCSK9-

Hemmer ressourcengerecht regelt. Allerdings kann ein zielwertorientiertes Stufenschema nur erfolgreich sein, wenn tatsächlich auch regelmäßige Lipidmessungen durchgeführt werden. Die Ablehnung von Laborkontrollen im Sinne der Fixdosisstrategie birgt dagegen das Risiko der Unterversorgung und setzt KHK-Patienten einem vermeidbaren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aus, welches durch die Einhaltung regelmäßiger Laborkontrollen möglicherweise zu verhindern wären. Es stellt sich jedoch die Frage, wie sich ein Stufenschema nach den Vorgaben der europäischen Fachgesellschaften in die Praxis umsetzen ließe. In Anbetracht der zunehmenden Individualisierung und Komplexität der Lipidtherapie ist es unerlässlich, Fortbildungsmaßnahmen für ambulant tätige Ärzte zu ermöglichen. Ein vorbildliches Konzept stellt hierbei die Sachkunde „Spezielle kardiovaskuläre Prävention“ der DGK dar, die in einem Grund- und Aufbaukurs der Vermittlung von praxisorientierten Kenntnissen zur Diagnostik und Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren dient und dadurch zur Verbesserung der Patientenversorgung beitragen soll (Wienbergen et al. 2019). Da Studien gezeigt haben, dass die Adhärenz gegenüber der Lipidtherapie vom Professionalisierungsgrad eines behandelnden Arztes abhängt, ist hierdurch eine Stärkung der medikamentösen Behandlungstreue zu erwarten (Chan et al. 2010, Colantonio et al. 2019). Ein weiterer Ansatz wäre, die lipidspezifische Behandlung von KHK-Patienten schwerpunktmäßig in spezialisierte Lipidambulanzen zu verlagern. Dabei sollten Hausärzte ihre Patienten möglichst niederschwellig an die entsprechenden Zentren überweisen, sofern Schwierigkeiten bei der Zielwerterreichung auftraten. In den Ambulanzen wären regelmäßige Lipidkontrollen durchzuführen, die durch Beratungsgespräche ergänzt werden könnten, in denen gezielt nach der Einnahme der lipidsenkenden Medikation bzw. Dosierung und nach dem Auftreten von möglichen Nebenwirkungen gefragt werden sollte. Hierdurch ließen sich häufige Ursachen der Zielwert-Nichterreichung aufdecken, die durch Aufklärungsmaßnahmen oder Modifikationen der Lipidtherapie frühzeitig beseitigt werden könnten. Konsekutiv wäre eine zusätzliche Steigerung der medikamentösen Adhärenz zu erwarten.

4.3.4 Limitationen und Stärken der Untersuchung

Im Vergleich zu anderen Untersuchungen weist die vorliegende Arbeit durch eine relativ kleine Populationsgröße auf. Nichtsdestotrotz waren die Baseline-Charakteristika der Kohorte vergleichbar mit anderen Studien, in denen größere

Fallzahlen von KHK-Patienten einbezogen wurden (Gitt et al. 2018, Kotseva et al. 2016, Schnabel et al. 2010). Zudem basierte die statistische Auswertung lediglich auf einer Auswahl von patientenspezifischen Charakteristika. Neben diesen Parametern hätten auch ärztliche oder gesundheitssystembezogene Faktoren von Bedeutung für die Durchführung oder das Ausbleiben von LDL-C-Kontrollen gewesen sein können. Positiv hervorzuheben ist dagegen, dass in der Untersuchung zwischen Patientenverläufen mit stabiler und instabiler KHK differenziert wurde. Dieser methodische Ansatz ermöglichte eine Vielzahl von Subgruppenvergleichen innerhalb der Gesamtkohorte. Überdies ist die vorliegende Arbeit eine der ersten Studie, welche die Auswirkungen von LDL-C-Kontrollen auf das LM von Patienten mit ED einer KHK in einer unizentrischen Population untersuchte. Da es sich bei der Erhebung jedoch nur um eine Observationsstudie handelt, kann anhand der Ergebnisse lediglich angenommen werden, dass häufigere Lipidkontrollen zu einer Optimierung des LMs führen könnten. Ein weiterer Punkt ist, dass die vorliegenden Daten keine Aussage über die Gründe der Modifikationen der Lipidmedikation erlauben, welche im Rahmen der Nachbeobachtung dokumentiert werden konnten. Dies gilt vor allem für die ambulanten Intensitätsreduktionen und Abbrüche der Statin-Therapie. Dabei könnten Kenntnisse über die möglichen Ursachen dieser Modifikationen von hoher Relevanz für eine nachhaltige Optimierung des ambulanten LMs sein.

4.3.5 Ausblick und Schlussfolgerung

In der vorliegenden Dissertation wurde an mehreren Stellen herausgestellt, dass die Höhe des LDL-C-Spiegels von zentraler Bedeutung für das kardiovaskuläre Risiko von KHK-Patienten ist. Dabei wurde anhand der erhobenen Daten deutlich, dass die Anwendung von Lipidkontrollen und ihre Kontrollfrequenz mit signifikant niedrigeren LDL-C-Plasmakonzentrationen assoziiert sind, die allerdings im Durchschnitt immer noch über dem leitlinienkonformen Zielwert lagen. Daher scheint es mit den Behandlungsoptionen, die heutzutage in der Lipidtherapie zur Verfügung stehen, dennoch schwierig zu sein, den Zielwert von <70 mg/dl zu unterschreiten. Nichtsdestotrotz war aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Endpunktstudien davon auszugehen, dass der LDL-C-Zielwert von den europäischen Fachgesellschaften noch weiter herabgesetzt wird (Baigent et al. 2010, Cannon et al. 2015, Cannon et al. 2004, LaRosa et al. 2005, Sabatine et al. 2017, Schwartz et al. 2018). Darüber hinaus war annehmbar, dass dadurch auch

der Einsatz von Ezetimib und die Verwendung der derzeit zugelassenen PCSK9-Inhibitoren an Bedeutung hinzugewinnen würde (Daskalopoulou und Mikhailidis 2017). Diese Annahmen bestätigten sich mit der 2019 erschienenen Neuauflage der ESC/EAS-Leitlinie zum Management von Dyslipidämien, in der eine aggressivere Senkung des LDL-C-Spiegels bei KHK-Patienten unter den neu definierten Zielwert von <55 mg/dl empfohlen wird. Zusätzlich wird gefordert, dass die Absenkung unter den Zielwert mit einer mindestens 50%igen LDL-C-Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert einhergehen muss. Diese Forderung unterscheidet sich von der Leitlinien-Empfehlung, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung der vorliegenden Untersuchung für das stationäre und ambulante LM Gültigkeit hatte und somit den Rahmen für die Datenauswertung bildete. Die Empfehlung sah entweder eine LDL-C-Senkung unter 70 mg/dl oder eine 50%ige Reduktion ausgehend vom Ausgangswert vor. Weiterhin wurde in der aktualisierten Leitlinie von 2019 eine fünfte Risikokategorie für Patienten mit extremen kardiovaskulärem Risiko, die trotz ausgereizter HIST ein zweites vaskuläres Ereignis innerhalb von zwei Jahren nach Einleitung der Lipidtherapie erleiden, etabliert. Für diese Höchststrisiko-Patienten wurde nun ein noch niedrigerer Zielwert von LDL-C <40 mg/dl festgelegt (Mach et al. 2019). Da bislang keine negativen Auswirkungen einer aggressiven LDL-C-Senkung auf den Organismus beschrieben sind, ist zu erwarten, dass der LDL-C-Zielwert in Zukunft noch weiter herabgesetzt werden wird (Goodman et al. 2020, Sabatine et al. 2017, Schwartz et al. 2018). Dabei muss eine konsequente Überwachung von möglichen Folgen einer langfristigen Absenkung des LDL-C auch in Zukunft ein zentraler Gegenstand der Forschung sein. Dies gilt insbesondere für den Einsatz von Ezetimib, PCSK9-Inhibitoren und anderen modernen Lipidsenkern, für die bisweilen keine umfangreichen Informationen zu Langzeitnebenwirkungen vorliegen (Landmesser et al. 2018). Nichtsdestotrotz wurden die Empfehlungen zum sekundärprophylaktischen Einsatz der neuen Lipidsenker in der aktualisierten ESC/EAS-Leitlinie, wie in Tabelle 13 zusammengefasst, deutlich aufgewertet.

Empfehlungen	Empfehlungs klasse 2016	Empfehlungs klasse 2019
Einsatz von Ezetimib bei Nichterreichung des LDL-C-Zielwertes unter maximaler Statin-Therapie.	IIb	I
Einsatz eines PCSK9-Inhibitors bei Nichterreichung des LDL-C-Zielwertes unter maximaler Therapie mit Ezetimib und einem hochpotenten Statin.	IIb	I
Einsatz eines PCSK9-Inhibitor nach einem ACS, wenn der LDL-C-Zielwert nach 4-6 Wochen trotz maximaler Therapie	IIb	I

mit Ezetimib und einem hochpotenten Statin nicht erreicht werden kann.		
LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, PCSK9 = Serinprotease Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9, ACS = Akutes Koronarsyndrom		

*Tabelle 13: Änderungen der Leitlinienempfehlungen für den Einsatz von Lipidsenkern
Modifiziert nach Mach et al. (2019)*

Aus den aktualisierten Leitlinienempfehlungen lässt sich ein Stufenschema der medikamentösen Lipidtherapie ableiten, das in den Grundzügen den in Abschnitt 4.3.3 erörterten Empfehlungen aus dem Positionspapier der ESC entspricht und zunächst auf dem intensivierten Einsatz von hochpotenten Statinen basiert. Die HIST sollte zielwertorientiert durch die sukzessive Hinzunahme von Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren erweitert werden, bis der individuelle Zielwert eines Patienten erreicht wird. Durch den kombinierten Einsatz der Lipidsenker ist heutzutage eine LDL-C-Reduktion von durchschnittlich 85% möglich (Mach et al. 2019). Ein standardisiertes Vorgehen nach einem derartigen Stufenschema scheint sehr sinnvoll, da es der zunehmenden Komplexität der Lipidtherapie Rechnung trägt und eine Individualisierung der Behandlung ermöglicht, die sich am kardiovaskulären Gesamtrisiko eines Patienten orientiert. Allerdings ist die therapeutische Anwendung der neuen Lipidsenker teuer und bedarf somit einer Patientenselektion. In diesem Zusammenhang stellt der PCSK9-Inhibitor Inclisiran, der sich derzeit in klinischer Prüfung befindet und die Anzahl der in der Praxis zur Verfügung stehenden Lipidsenker in Zukunft mit hoher Wahrscheinlichkeit erweitern wird, einen vielversprechenden neuen Wirkstoff dar (Iacobucci 2020). Es handelt sich hierbei um eine hepatozytenspezifische RNA-interferierende Substanz, welche die intrazelluläre Translation von PCSK9-Boten-RNA zum Protein unterbricht. Im Gegensatz zu den bereits zugelassenen PCSK9-Inhibitoren Evolocumab und Alirocumab, die alle zwei bis vier Wochen subkutan appliziert werden müssen, bieten Inclisiran-Injektionen den Vorteil einer länger andauernden Wirkung, die nur alle drei bis sechs Monate wiederholt werden muss (German und Shapiro 2019). Dabei kann nach erfolgter Injektion eine LDL-C-Reduktion von bis zu 50% über mehrere Monate aufrechterhalten werden (Fitzgerald et al. 2017, Ray et al. 2017). Eine weitere Substanz, die das Spektrum der derzeit verfügbaren Lipidsenker womöglich erweitern wird, ist die Bempedoinsäure, deren Wirkmechanismus auf einer Inhibition der ATP-abhängigen Citrat-Lyase, einem Enzym der Cholesterinbiosynthese, beruht. In Kombination mit Ezetimib konnte hierdurch eine LDL-C-Reduktion von 50% erzielt werden, während mit Bempedoinsäure als

Monotherapeutikum eine Absenkung von ca. 30% erreicht werden konnte (Ballantyne et al. 2018, Ray et al. 2019). Es wird spannend werden, zu beobachten, welcher dieser neueren Lipidsenker sich zukünftig in der klinisch-praktischen Anwendung bewähren wird.

Ein anderer zentraler Punkt, der in zukünftigen Studien untersucht werden sollte, ergibt sich aus dem in Abschnitt 4.2.4. erörterten Disput zwischen den verschiedenen Fachgesellschaften hinsichtlich der optimalen lipidsenkenden Behandlungsstrategie. Hierbei favorisiert die DEGAM die Fixdosisstrategie, während die Zielwertstrategie unter anderem von der ESC, EAS und der DGK befürwortet wird. Grundlage des Dissens ist das Problem, dass bislang keine RCT existiert, die einen Vorteil des *treat-to-target*-Prinzips gegenüber der Fixdosisstrategie demonstriert (Dißmann et al. 2019). Aus diesem Grund beruht die Evidenz zu LDL-C-Zielwerten bisweilen nur auf indirekten Daten aus Studien mit anderen Schwerpunkten, was zu einer Verunsicherung von Ärzten und Patienten führt, die durch die divergierenden Leitlinienempfehlungen verstärkt wird. Es benötigt daher klinische Studien, welche die beiden Therapiekonzepte in randomisierten Patientengruppen und mit kardiovaskulären Endpunkten vergleichen, um letztlich eine Überlegenheit der Zielwertstrategie gegenüber der Fixdosisstrategie belegen zu können.

Eine weitere wichtige Erkenntnis ergibt sich aus der Beobachtung, dass eine höhere Anzahl von Lipidkontrollen einen positiven Einfluss auf die Patienten des untersuchten Kollektivs hatte, der sich in der Form von häufigeren Zielwertunterschreitungen und niedrigeren LDL-C-Spiegeln zeigte. Es ist möglich, dass durch die Anwendung von LDL-C-Kontrollen auch das Risiko für koronare Ereignisse gesenkt werden könnte. Allerdings geht aus der aktualisierten Leitlinie von 2019 hervor, dass es diesbezüglich weiterhin keine Evidenz aus klinischen Endpunktstudien gibt. Dementsprechend ist die Datenlage zur Häufigkeit von LDL-C-Messungen im Rahmen der zielwertbasierten Lipidtherapie immer noch limitiert. Aus diesem Grund benötigt es RCTs, in denen verschiedene Kontrollhäufigkeiten der Lipidparameter miteinander verglichen werden, um letztlich eine optimale Kontrollfrequenz ermitteln zu können. Hierbei stellt die vorliegende Untersuchung einen interessanten Ansatzpunkt für prospektive Studien mit größeren Patientenkollektiven dar.

Eine Limitation der vorliegenden Untersuchung ist, dass aufgrund des Studiendesigns keine Ursachen für die häufigen Zielwertunterschreitungen aufgezeigt werden konnten. Es wäre daher sinnvoll, die Ergebnisse als Ausgangspunkt für eher qualitativ ausgerichtete Studien zu verwenden, um die Gründe für das häufige Nichterreichen des Zielwertes aufzuklären. So könnten beispielsweise die Patienten, welche mit einer HIST aus der stationären Behandlung entlassen wurden und anschließend ambulante Intensitätsreduktionen der Statin-Therapie erhielten, in Form von FU-Interviews befragt werden, welche Faktoren für die Therapiedeeskalationen verantwortlich waren. Es wäre genauso sinnvoll, Patienten mit ambulanten Intensitätssteigerungen der Statin-Medikation mittels FU-Interviews zu befragen, welche Faktoren zu einer Intensivierung der Lipidtherapie geführt hatten. Zusätzlich sollten auch die behandelnden Ärzte der Patienten kontaktiert werden, um verschiedene Sichtweisen in der Behandlung zu berücksichtigen und patientenunabhängige Faktoren zu identifizieren. Durch die Befragungen könnten Variablen ermittelt werden, die einen positiven oder negativen Einfluss auf die medikamentöse Adhärenz haben und deren Modifikation zu einer Verbesserung des LMs beitragen könnte.

In Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, die in den einzelnen Abschnitten dieser Dissertation interpretiert und ausführlich diskutiert wurden, kann schlussfolgernd die Hypothese, dass die Anwendung von LDL-C-Kontrollen sowie die Häufigkeit dieser Kontrollen einen positiven Einfluss auf die ambulante Versorgungsqualität von Patienten mit ED einer KHK haben, bestätigt werden. Es besteht allerdings weiterhin ein erheblicher Optimierungsbedarf für das ambulante LM dieser Patienten.

5 Zusammenfassung

Trotz Fortschritten in der Lipidtherapie von Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK), verfehlt die Mehrheit den empfohlenen Zielwert für das Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C). Dabei könnten LDL-C-Messungen zu einer Optimierung des ambulanten Lipidmanagements (LM) beitragen. Allerdings gibt es keine Evidenz für ihren Einfluss auf die Zielwerterreichung. Ziel der Untersuchung war es daher, bei Patienten mit Erstdiagnose (ED) einer KHK das ambulante LM hinsichtlich der Relevanz von LDL-C-Messungen für die Versorgungsqualität zu analysieren. Zu diesem Zweck erhielten 200 Patienten der INTERCATH-Studie ein Follow-Up, in welchem die Hausärzte mit einem zeitlichen Mindestabstand von 6 Monaten zur Entlassung kontaktiert wurden. Neben einem aktuellen Medikationsplan wurden alle seit der Entlassung bestimmten Laborwerte erfasst und mit den Patienteninformationen aus der INTERCATH-Studie zusammengeführt. Insgesamt erhielten 65,5% der Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums mindestens eine LDL-C-Kontrolle, wobei 30,5% den Zielwert von <70 mg/dl unterschritten. Patienten mit drei Messungen erreichten signifikant häufiger den Zielwert (44,7%) als Personen mit zwei (28,9%) oder einer (21,8%) Kontrolle (jeweils $p < 0,05$). Zudem wurden bei drei Messungen signifikant niedrigere LDL-C-Spiegel ($80,6 \pm 24,1$ mg/dl) als bei zwei ($90,6 \pm 29,7$ mg/dl; $p = 0,037$) oder einer ($94,7 \pm 30,7$ mg/dl; $p = 0,013$) Kontrolle gemessen. Dabei lagen bei Studieneinschluss in allen drei Subgruppen vergleichbare Ausgangs-LDL-C-Spiegel vor. Bei den Patientencharakteristika der Kohorte ließen sich keine signifikanten Unterschiede in den Subgruppen mit und ohne LDL-C-Kontrolle finden. Im Hinblick auf die lipidsenkende Medikation zeigte sich, dass es bei 54% der Patienten, die mit einer niedrigen oder moderaten Intensität der Statin-Therapie entlassen worden waren (69%), zu keiner ambulanten Intensitätssteigerung kam. Allerdings wurde die Statin-Therapie bei Patienten mit LDL-C-Messung signifikant häufiger intensiviert als bei Patienten ohne Lipidkontrolle (23,6% vs. 4,3%; $p < 0,001$). Es erhielten jedoch nur 18,5% der Patienten zur Entlassung eine hochintensive Statin-Therapie, während der Einsatz von Ezetimib bei lediglich 3,5% lag. Insgesamt zeigte sich, dass das Potential der Lipidsenker nicht vollständig ausgenutzt wurde. Zusammenfassend haben die Durchführung von LDL-C-Kontrollen sowie die Häufigkeit dieser Kontrollen einen positiven Einfluss auf die

Versorgungsqualität von Patienten mit ED einer KHK. Allerdings besteht weiterhin ein erheblicher Optimierungsbedarf für das ambulante LM dieser Patienten.

5 Summary

Despite advances in lipid therapy for patients with coronary artery disease (CAD), the majority of patients fail to achieve the recommended target for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Ambulatory LDL-C measurements could contribute to an optimization of outpatient lipid management (LM). However, there is yet no evidence for their impact on the attainment of LDL-C goals. The aim of this study, therefore, was to analyze the ambulatory LM of patients with an initial diagnosis (ID) of CAD with regard to the relevance of LDL-C measurements for the quality of ambulatory care. Therefore, a subcohort of 200 patients within the INTERCATH trial received a follow-up, in which general practitioners were contacted with a minimum interval of 6 months after discharge. In addition to a current medication plan, all laboratory values determined since discharge were recorded and matched with the baseline data retrieved from the INTERCATH trial. In total, 65.5% of patients received at least one LDL-C measurement within the observation period, while 30.5% reached their LDL-C target of <70 mg/dl. Patients with three measurements reached the target (44.7%) significantly more frequently than those with two (28.9%) or one (21.8%) lipid test (each $p < 0.05$). Three measurements were associated with significantly lower LDL-C levels (80.6 ± 24.1 mg/dl) than two (90.6 ± 29.7 mg/dl; $p = 0.037$) or one (94.7 ± 30.7 mg/dl; $p = 0.013$) measurement. Comparable baseline LDL-C levels were available in all three subgroups at study inclusion. Additionally, no significant differences in baseline characteristics between the subgroups with and without LDL-C measurements were found during follow-up. With regard to lipid-lowering medication, we found no intensification of statin therapy for 54% of patients discharged on low or moderate intensity (69%). However, statin therapy was significantly more frequently intensified in patients with LDL-C measurement than in patients without lipid testing (23.6% vs. 4.3%; $p < 0.001$). Moreover, only 18.5% of patients received high-intensity statin therapy at discharge, while only 3.5% were receiving ezetimib. Overall, the potential of the lipid-lowering agents used in this trial was far from fully exploited. In conclusion, the performance of LDL-C measurements and the frequency of these measurements have a positive impact on the quality of care for patients with an ID of CAD. However, there is still a substantial need for optimization of the ambulatory LM of these patients.

Anmerkung des Autors

Die vorliegende Dissertation basiert anteilig auf einer Untersuchung, die bereits wie folgt publiziert wurde:

Waldeyer C, Seiffert M, Staebe N, Braetz J, Kohsiack R, Ojeda F, Schofer N, Karakas M, Zeller T, Sinning C, Schrage B, Westermann D, Sydow K, Blankenberg S, Brunner FJ, Schnabel RB (2017) *Lipid Management After First Diagnosis of Coronary Artery Disease: Contemporary Results From an Observational Cohort Study*. Clin Ther. 39:2311-2320.

6 Literaturverzeichnis

- Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derre A, Villegier L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C (2003) Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 34(2):154-156.
- Achenbach S (2015) Management der chronisch stabilen koronaren Herzkrankheit. *Herz.* 40(4):645-654.
- Achenbach S, Naber C, Levenson B, Boning A, Schachinger V (2017) Indikationen zur invasiven Koronardiagnostik und Revaskularisation. *Der Kardiologe.* 11(4):272-284.
- Altmann SW, Davis HR, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SP, Maguire M, Golovko A, Zeng M, Wang L, Murgolo N, Graziano MP (2004) Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 303(5661):1201-1204.
- Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Bohula EA, Califf RM, Braunwald E, Blazing MA (2019) Effect of Simvastatin-Ezetimibe Compared With Simvastatin Monotherapy After Acute Coronary Syndrome Among Patients 75 Years or Older: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 4(9):846-854.
- Baer FM, Rosenkranz S (2009) Koronare Herzkrankheit und akutes Koronarsyndrom. In: *Klinische Kardiologie.* E. Erdmann (Hrg.), 7. Aufl., Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 13-71.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 376(9753):1670-1681.
- Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, Leiter LA (2018) Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 277:195-203.
- Baum E, Parhofer KG (2018) Feste Statindosis statt Zielwerte? *Münchener Medizinische Wochenschrift - Fortschritte der Medizin.* 160(21-22):28.
- Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J (2002) Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA.* 288(4):455-461.
- Benner JS, Tierce JC, Ballantyne CM, Prasad C, Bullano MF, Willey VJ, Erbey J, Sugano DS (2004) Follow-up lipid tests and physician visits are associated with improved adherence to statin therapy. *Pharmacoeconomics.* 22(Suppl 3):13-23.
- Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, Wilson TW, Stang MR, Semchuk WM (2005) Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol.* 21(6):485-488.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, Larosa JC, Waters DD, Demicco DA, Simes RJ, Keech AC, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM, Jr., Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJ (2014) Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol.* 64(5):485-494.

- Bonaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, Nilsen DW, Klow NE, Uchto M, Trovik T, Bendz B, Stavnes S, Bjornerheim R, Larsen AI, Slette M, Steigen T, Jakobsen OJ, Bleie O, Fossum E, Hanssen TA, Dahl-Eriksen O, Njolstad I, Rasmussen K, Wilsgaard T, Nordrehaug JE (2016) Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 375(13):1242-1252.
- Bosner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Herzig L, Heinzl-Gutenbrunner M, Schaefer JR, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, Baum E, Donner-Banzhoff N (2010) Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ*. 182(12):1295-1300.
- Bowman L, Armitage J, Bulbulia R, Parish S, Collins R (2007) Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH): characteristics of a randomized trial among 12064 myocardial infarction survivors. *Am Heart J*. 154(5):815-823.
- Brown MT, Bussell JK (2011) Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 86(4):304-314.
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B (2005) Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 19(6):403-414.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, Mccagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM (2015) Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 372(25):2387-2397.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM, Pravastatin or Atorvastatin E, Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction I (2004) Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 350(15):1495-1504.
- Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, Reynolds MR, Sanchez RJ, Sasiela WJ (2017) Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2(9):959-966.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Authors/Task Force M, Additional C (2016) 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 37(39):2999-3058.
- Chan DC, Shrank WH, Cutler D, Jan S, Fischer MA, Liu J, Avorn J, Solomon D, Brookhart MA, Choudhry NK (2010) Patient, physician, and payment predictors of statin adherence. *Med Care*. 48(3):196-202.
- Cherry SB, Benner JS, Hussein MA, Tang SS, Nichol MB (2009) The clinical and economic burden of nonadherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy in hypertensive patients. *Value Health*. 12(4):489-497.
- Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, Antman EM, Schneeweiss S, Toscano M, Reisman L, Fernandes J, Spettell C, Lee JL, Levin R, Brennan T, Shrank WH (2011) Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 365(22):2088-2097.
- Choudhry NK, Glynn RJ, Avorn J, Lee JL, Brennan TA, Reisman L, Toscano M, Levin R, Matlin OS, Antman EM, Shrank WH (2014) Untangling the

- relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: medication adherence and clinical outcomes. *Am Heart J*. 167(1):51-58.
- Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P, Jensen GB, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A (2011) Xanthelasmata, arcus corneae, and ischaemic vascular disease and death in general population: prospective cohort study. *BMJ*. 343:d5497.
- Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, Mcalister FA (2005) Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 143(9):659-672.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH (2006) Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 354(12):1264-1272.
- Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA (2012) Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 6(3):208-215.
- Colantonio LD, Rosenson RS, Deng L, Monda KL, Dai Y, Farkouh ME, Safford MM, Philip K, Mues KE, Muntner P (2019) Adherence to Statin Therapy Among US Adults Between 2007 and 2014. *J Am Heart Assoc*. 8(1):1-20.
- Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, Demets D, Evans S, Law M, Macmahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R (2016) Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 388(10059):2532-2561.
- Conard S, Bays H, Leiter LA, Bird S, Lin J, Hanson ME, Shah A, Tershakovec AM (2010) Ezetimibe added to atorvastatin compared with doubling the atorvastatin dose in patients at high risk for coronary heart disease with diabetes mellitus, metabolic syndrome or neither. *Diabetes Obes Metab*. 12(3):210-218.
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM (2009) Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 54(14):1209-1227.
- Custodis F, Laufs U (2015) LDL-Cholesterin: Von der Hypothese zur Kausalität. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 140(10):761-764.
- Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP (2017) Time for new low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) targets? *Expert Opin Pharmacother*. 18(15):1539-1541.
- De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E, Investigators (2004) Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 292(11):1307-1316.
- De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D (2014) Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 78(4):684-698.
- Destatis (2017) Sterbefälle durch Herz-Kreislaufkrankungen insgesamt 2017. Wiesbaden. [Online im Internet.]
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html> [Stand: 09.1.2020, 19:15].

- Dewalt DA, Broucksou KA, Hawk V, Brach C, Hink A, Rudd R, Callahan L (2011) Developing and testing the health literacy universal precautions toolkit. *Nurs Outlook*. 59(2):85-94.
- Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, Butterworth AS, Sarwar N, Wormser D, Saleheen D, Ballantyne CM, Psaty BM, Sundstrom J, Ridker PM, Nagel D, Gillum RF, Ford I, Ducimetiere P, Kiechl S, Koenig W, Dullaart RP, Assmann G, D'agostino RB, Sr., Dagenais GR, Cooper JA, Kromhout D, Onat A, Tipping RW, Gomez-De-La-Camara A, Rosengren A, Sutherland SE, Gallacher J, Fowkes FG, Casiglia E, Hofman A, Salomaa V, Barrett-Connor E, Clarke R, Brunner E, Jukema JW, Simons LA, Sandhu M, Wareham NJ, Khaw KT, Kauhanen J, Salonen JT, Howard WJ, Nordestgaard BG, Wood AM, Thompson SG, Boekholdt SM, Sattar N, Packard C, Gudnason V, Danesh J (2012) Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 307(23):2499-2506.
- Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J (2009) Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*. 302(18):1993-2000.
- Diamond GA (1983) A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol*. 1(2):574-575.
- Diederichs C, Neuhauser H, Kroll L, Lange C, Mensink G, Dornquast C, Heidemann C, Scheidt-Nave C, Busch M (2017) Regionale Unterschiede in der Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Männern und Frauen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 60(2):151-162.
- Dinicolantonio JJ, Chatterjee S, Lavie CJ, Bangalore S, O'keefe JH (2015) Ezetimibe plus moderate-dose simvastatin after acute coronary syndrome: what are we IMPROVEing on? *Am J Med*. 128(8):914.e1-914.e4.
- Dißmann R, Donner-Banzhoff N, Baum E, Haasenritter J, Döhner W, Werdan K, Jacobshagen C, Perings S, Richardt G, Bengel F, Lindner O, Schwaab B, Hoberg E, Sanner B, Nieß A, Braumann KM, Falk V, Cremer J, Dörge H, Jacobs S, Thielmann M, Welz A, Zerkowski HR, Ganß C, Schlüter N, Herrmann-Lingen C, Albus C, Barkhausen J, Gutberlet M, Langhorst J, Klose P, Brink H (2019) Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK - Langfassung. Berlin. [Online im Internet.] https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-004l_S3_KHK_2019-04.pdf [Stand: 10.01.2020, 19:00].
- Drazen JM, Jarcho JA, Morrissey S, Curfman GD (2008) Cholesterol lowering and ezetimibe. *N Engl J Med*. 358(14):1507-1508.
- Dykun I, Wiefhoff D, Totzeck M, Al-Rashid F, Janosi RA, Rassaf T, Mahabadi AA (2019) Discordance between ESC prevention guidelines and observed lipid profiles in patients with known coronary artery disease. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 22:73-77.
- Egidi G, Ludt S, Angelow A, Baum E, Chenot J, Feßler J, Haasenritter J, Donner-Banzhoff N, Popert U (2017) Neue DEGAM-S3 Leitlinie „Hausärztliche Beratung zur kardiovaskulären Prävention“. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 7-8:312-318.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto X, Basora J, Munoz MA, Sorli JV, Martinez JA, Fito M, Gea A, Hernan MA, Martinez-Gonzalez MA, Investigators PS (2018) Primary Prevention of

- Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 378(25):34.e1-34.e14.
- Feng HP, Chien WC, Cheng WT, Chung CH, Cheng SM, Tzeng WC (2016) Risk of anxiety and depressive disorders in patients with myocardial infarction: A nationwide population-based cohort study. *Medicine*. 95(34):e4464.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, Hegele RA, Krauss RM, Raal FJ, Schunkert H, Watts GF, Boren J, Fazio S, Horton JD, Masana L, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Van De Sluis B, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Landmesser U, Laufs U, Wiklund O, Stock JK, Chapman MJ, Catapano AL (2017) Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 38(32):2459-2472.
- Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA, Sr., Flack JM (2012) Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 60(25):2631-2639.
- Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, Wijngaard P, Horton JD, Taubel J, Brooks A, Fernando C, Kauffman RS, Kallend D, Vaishnav A, Simon A (2017) A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*. 376(1):41-51.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S (2007) Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 356(23):2388-2398.
- Fox KM, Tai MH, Kostev K, Hatz M, Qian Y, Laufs U (2018) Treatment patterns and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment among patients receiving high- or moderate-intensity statins. *Clin Res Cardiol*. 107(5):380-388.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 18(6):499-502.
- Fung V, Sinclair F, Wang H, Dailey D, Hsu J, Shaber R (2010) Patients' perspectives on nonadherence to statin therapy: a focus-group study. *Perm J*. 14(1):4-10.
- Gao WQ, Feng QZ, Li YF, Li YX, Huang Y, Chen YM, Yang B, Lu CY (2014) Systematic study of the effects of lowering low-density lipoprotein-cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound. *BMC Cardiovasc Disord*. 14:60.
- Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, Adabag S, Canoniero M, Yannopoulos D, Brilakis ES (2013) Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol*. 62(16):1421-1431.
- Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S, Desbiolles L, Nieman K, Galema TW, Meijboom WB, Mollet NR, De Feyter PJ, Cademartiri F, Maffei E, Dewey M, Zimmermann E, Laule M, Pugliese F, Barbagallo R, Sinitsyn V, Bogaert J, Goetschalckx K, Schoepf UJ, Rowe GW, Schuijf JD, Bax JJ, De Graaf FR, Knuuti J, Kajander S, Van Mieghem CA, Meijjs MF, Cramer MJ, Gopalan D, Feuchtnner G, Friedrich G, Krestin GP, Hunink MG (2011) A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J*. 32(11):1316-1330.

- Gensini GG (1983) A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 51(3):606.
- German CA, Shapiro MD (2019) Small Interfering RNA Therapeutic Inclisiran: A New Approach to Targeting PCSK9. *BioDrugs.*
- Gitt AK, Rieber J, Hambrecht R, Brachmann J, Graf K, Horack M, Karmann B, Vyas A, Lautsch D, Ambegaonkar B, Brudi P (2018) Do acute coronary events affect lipid management and cholesterol goal attainment in Germany? Results from the Dyslipidemia International study II. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 130(23-24):707-715.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E (2018) Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 137(15):1571-1582.
- Go AS, Iribarren C, Chandra M, Lathon PV, Fortmann SP, Quertermous T, Hlatky MA (2006) Statin and beta-blocker therapy and the initial presentation of coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 144(4):229-238.
- Gofman JW, Rubin L, Mc GJ, Jones HB (1954) Hyperlipoproteinemia. *Am J Med.* 17(4):514-20.
- Goldstein JL, Brown MS (2015) A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell.* 161(1):161-172.
- Goodman SG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Harrington RA, Jukema JW, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Investigatorsdagger OO (2020) Sustained Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Alirocumab in ODYSSEY OUTCOMES. *J Am Coll Cardiol.* 75(4):448-451.
- Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA (2013) Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 56(5-6):650-655.
- Graf N, Gürkov R (2010) *Klinische Chemie - Laborwerte in der klinischen Praxis.* 2. Aufl., Elsevier Urban & Fischer Verlag, München.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, De Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC, Jr., Sperling L, Virani SS, Yeboah J (2018) 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation.* 139(25):1082–1143.
- Hajar R (2017) Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views.* 18(3):109-114.
- Harper CR, Jacobson TA (2007) The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol.* 18(4):401-408.
- Harrison TN, Derose SF, Cheetham TC, Chiu V, Vansomphone SS, Green K, Tunceli K, Scott RD, Marrett E, Reynolds K (2013) Primary nonadherence to statin therapy: patients' perceptions. *Am J Manag Care.* 19(4):133-139.
- Hauser K (2012) Aufbau und Synthese biologischer Membranen. In: *Duale Reihe Biochemie.* J. Rassow, K. Hauser, R. Netzer & R. Deutzmann (Hrg.), 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 328-345.

- Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, Masoudi FA, Rumsfeld JS (2008) Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 155(4):772-729.
- Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, Naoumova R, Thompson GR, Seed M, Durrington PN, Miller JP, Betteridge DJ, Neil HA, Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register G, Scientific Steering C (2006) Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet.* 43(12):943-949.
- Iacobucci G (2020) Inclisiran: UK to roll out new cholesterol lowering drug from next year. *BMJ.* 368:139.
- Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV (2002) Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA.* 288(4):462-467.
- Jarcho JA, Keaney JF (2015) Proof That Lower Is Better--LDL Cholesterol and IMPROVE-IT. *N Engl J Med.* 372(25):2448-2450.
- Jensen F, Schäffler A, Pschyrembel-Redaktion (2016) Ravaskularisation. [Online im Internet.] <https://www.pschyrembel.de/K0JTP/doc/> [Stand: 20.01.2020, 21:00].
- Jones PH, Mckenney JM, Karalis DG, Downey J (2005) Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Am Heart J.* 149(1):e1.
- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J (1961) Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 55:33-50.
- Kashani A, Phillips CO, Foody JM, Wang Y, Mangalmurti S, Ko DT, Krumholz HM (2006) Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation.* 114(25):2788-2797.
- Klose G, Laufs U, Marz W, Windler E (2014) Familial hypercholesterolemia: developments in diagnosis and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International.* 111(31-32):523-529.
- Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Marques-Vidal P, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Wood D (2018) Lipid Management of Patients with Coronary Heart Disease in 27 Countries in Europe: Results of Euroaspire V Survey of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis.* 275:8-9.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogossova N, Reiner Z, Stagmo M, Stork S, Tokgozoglu L, Vulic D (2016) EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 23(6):636-648.
- Kuepper-Nybelen J, Hellmich M, Abbas S, Ihle P, Griebenow R, Schubert I (2012) Association of long-term adherence to evidence-based combination drug therapy after acute myocardial infarction with all-cause mortality. A prospective cohort study based on claims data. *Eur J Clin Pharmacol.* 68(10):1451-1460.
- Lacey B, Herrington WG, Preiss D, Lewington S, Armitage J (2017) The Role of Emerging Risk Factors in Cardiovascular Outcomes. *Curr Atheroscler Rep.* 19(6):28.

- Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarenco P, Belch JJF, Boren J, Farnier M, Ference BA, Gielen S, Graham I, Grobbee DE, Hovingh GK, Luscher TF, Piepoli MF, Ray KK, Stroes ES, Wiklund O, Windecker S, Zamorano JL, Pinto F, Tokgozoglu L, Bax JJ, Catapano AL (2018) 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J.* 39:1131–1143.
- Landmesser U, Gohlke H, Hambrecht R (2017) Kommentar zu den neuen Leitlinien (2016) der European Society of Cardiology und European Atherosclerosis Society zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. *Der Kardiologe.* 11:295–299.
- Larosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart J, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJP, Shepherd J, Wenger NK, Investigators T (2005) Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *New England Journal of Medicine.* 352(14):1425-1435.
- Laufs U, Bohm M, Kroemer HK, Schussel K, Griesse N, Schulz M (2011) Strategien zur Verbesserung der Einnahmetreue von Medikamenten. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 136(31-32):1616-1621.
- Lee JK, Grace KA, Taylor AJ (2006) Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA.* 296(21):2563-2571.
- Leiter LA, Rosenson RS, Stein E, Reckless JP, Schulte KL, Schleman M, Miller P, Palmer M, Sosef F (2007) Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study. *Atherosclerosis.* 194(2):154-164.
- Lemstra M, Blackburn D, Crawley A, Fung R (2012) Proportion and risk indicators of nonadherence to statin therapy: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 28(5):574-580.
- Libby P (2002) Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 420(6917):868-874.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK (2011) Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 473(7347):317-325.
- Lieu HD, Withycombe SK, Walker Q, Rong JX, Walzem RL, Wong JS, Hamilton RL, Fisher EA, Young SG (2003) Eliminating atherogenesis in mice by switching off hepatic lipoprotein secretion. *Circulation.* 107(9):1315-1321.
- Lip GY, Gibbs CR, Beevers DG (2000) ABC of heart failure: aetiology. *BMJ.* 320(7227):104-107.
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D (1999) Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet.* 353(9147):89-92.
- Lowenstern AM, Li S, Navar AM, Roger VL, Robinson JG, Goldberg AC, Virani SS, Lee LV, Wilson PWF, Louie MJ, Peterson ED, Wang TY (2018) Measurement of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Primary and Secondary Prevention Patients: Insights From the PALM Registry. *J Am Heart Assoc.* 7(18):1-8.
- Lubos E, Messow CM, Schnabel R, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Bickel C, Peetz D, Post F, Lackner KJ, Tiret L, Munzel T, Blankenberg S (2007) Resistin, acute coronary syndrome and prognosis results from the AtheroGene study. *Atherosclerosis.* 193(1):121-128.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine

- MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O (2019) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*.
- Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, Gupta M, Hegele RA, Ng D, Pearson GJ, Pope J, Tashakkor AY (2016) Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol*. 32(Suppl 7):35-65.
- Maningat P, Gordon BR, Breslow JL (2013) How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Curr Atheroscler Rep*. 15(1):291.
- Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I (2010) Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 44(9):1410-1421.
- Marz W, Dippel FW, Theobald K, Gorcyca K, Iorga SR, Ansell D (2018) Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis*. 268:99-107.
- Mendes P, Robles PG, Mathur S (2014) Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports. *Physiother Can*. 66(2):124-132.
- Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB (2003) Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 77(5):1146-1155.
- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Jr., Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW (2013) Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 381(9867):629-638.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart DP, Van Der Wall EE, Vrints CJ, Guidelines ESCCFP, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Document R, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Ryden L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirim A, Zamorano JL (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 34(38):2949-3003.
- Morice MC, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR, Choi JW, Ruzylo W, Religa G, Huang J, Roy K, Dawkins KD, Mohr F (2014) Five-Year Outcomes in Patients With Left Main Disease Treated With Either Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Artery Bypass Grafting in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery Trial. *Circulation*. 129(23):2388-2394.

- Mühlbauer B (2015) IMPROVE-IT – The lower, the better? *Arzneiverordnung in der Praxis*. 42(4):176-177.
- Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E (2009) Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol*. 54(25):2358-2362.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO (2019) 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 40(2):87-165.
- Newby LK, Lapointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER, Muhlbaier LH, Califf RM (2006) Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*. 113(2):203-212.
- Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E (2006) Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol*. 97(1):61-67.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, Uno K, Borgman M, Wolski K, Nissen SE (2011) Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 365(22):2078-2087.
- Nussbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, Mahlke P, Gartlehner G (2016) Ezetimibe-Statin Combination Therapy. *Dtsch Arztebl Int*. 113(26):445-453.
- Ofori-Asenso R, Zoungas S, Tonkin A, Liew D (2018) LDL-Cholesterol Is the Only Clinically Relevant Biomarker for Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk. *Clin Pharmacol Ther*. 104(2):235-238.
- Omar MA, Wilson JP (2002) FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother*. 36(2):288-295.
- Osterberg L, Blaschke T (2005) Adherence to medication. *N Engl J Med*. 353(5):487-497.
- Packard CJ, Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, McKillop JH, Macfarlane PW, Lorimer AR, Norrie J (1998) Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation*. 97(15):1440-1445.
- Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S (2010) Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health*. 100(4):684-692.
- Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, Chipkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD (2013) Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 127(1):96-103.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Lochen ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, Van Der Worp HB, Van Dis I, Verschuren WMM, Binno S (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies

- and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 37(29):2315-2381.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, Demicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, De Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK (2011) Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 305(24):2556-2564.
- Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D (1994) Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 15(10):1300-1331.
- Rallidis LS (2015) Are lower levels of LDL-cholesterol really better? Looking at the results of IMPROVE-IT: opinions of three experts - II. *Hellenic J Cardiol.* 56(1):4-6.
- Rassow J (2012a) Bereitstellung von Fettsäuren, Triaglycerinen und Ketonkörpern. In: *Duale Reihe Biochemie.* J. Rassow, K. Hauser, R. Netzker & R. Deutzmann (Hrg.), 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 221-251.
- Rassow J (2012b) Blutstillung und Blutgerinnung. In: *Duale Reihe Biochemie.* J. Rassow, K. Hauser, R. Netzker & R. Deutzmann (Hrg.), 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 699-717.
- Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, Robinson PL, Ballantyne CM (2019) Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 380(11):1022-1032.
- Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ (2017) Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 376(15):1430-1440.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 32(14):1769-1818.
- Reiner Z, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgozoglu L, Wood D, De Bacquer D (2016) Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries-Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 246:243-250.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Macfadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ (2008) Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 359(21):2195-2207.
- Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, Flather M, Glynn RJ, Gregoire J, Jukema JW, Karpov Y, Kastelein JJP, Koenig W, Lorenzatti A, Manga P, Masiukiewicz U, Miller M, Mosterd A, Murin J, Nicolau JC, Nissen S, Ponikowski P, Santos RD, Schwartz PF, Soran H, White H, Wright RS, Vrablik M, Yunis C, Shear CL, Tardif JC (2017) Cardiovascular Efficacy and

- Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 376(16):1527-1539.
- Roebuck A, Furze G, Thompson DR (2001) Health-related quality of life after myocardial infarction: an interview study. *J Adv Nurs.* 34(6):787-794.
- Ross R (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 340(2):115-126.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR (2017) Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 376(18):1713-1722.
- Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC, Labresh KA, Smith SC, Jr., Dai D, Hernandez A, Fonarow GC (2009) Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J.* 157(1):111-117.
- 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 Engl J Med.* 335(14):1001-1009.
- Sager HB, Linsel-Nitschke P, Mayer B, Lieb W, Franzel B, Elsasser U, Schunkert H (2010) Physicians' perception of guideline-recommended low-density lipoprotein target values: characteristics of misclassified patients. *Eur Heart J.* 31(10):1266-1273.
- Santos RD (2019) Inadequate control of atherosclerotic cardiovascular disease risk factors in Europe: EUROASPIRE repeats itself. *Eur J Prev Cardiol.* 26(8):820–823.
- Saxon DR, Eckel RH (2016) Statin Intolerance: A Literature Review and Management Strategies. *Prog Cardiovasc Dis.* 59(2):153-164.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group C (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 344(8934):1383-9.
- Schnabel RB, Schulz A, Messow CM, Lubos E, Wild PS, Zeller T, Sinning CR, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Cambien F, Kempf T, Wollert KC, Benjamin EJ, Lackner KJ, Munzel TF, Tiret L, Vasan RS, Blankenberg S (2010) Multiple marker approach to risk stratification in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 31(24):3024-3031.
- Schneider CA (2009) Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung. In: *Klinische Kardiologie. E. Erdmann (Hrg.), 7. Aufl., Springer Medizin Verlag, Heidelberg*, 1-12.
- Schnohr P, Jensen JS, Scharling H, Nordestgaard BG (2002) Coronary heart disease risk factors ranked by importance for the individual and community. A 21 year follow-up of 12 000 men and women from The Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J.* 23(8):620-626.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G, Mahaffey KW, Moryusef A, Pordy R, Quintero K, Roe MT, Sasiela WJ, Tamby JF, Tricoci P, White HD, Zeiher AM (2018) Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 379(22):2097-2107.
- Scirica BM, Cannon CP (2005) Treatment of elevated cholesterol. *Circulation.* 111(21):e360-e363.

- Silber S (2019) ESC-Leitlinie 2019 zum chronischen Koronarsyndrom (CCS, vormals "stabile KHK") : Was ist neu? Was ist besonders wichtig? Herz. 44(8):676-683.
- Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA (2006) A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ. 333(7557):15.
- Sinning C, Lillpopp L, Appelbaum S, Ojeda F, Zeller T, Schnabel R, Lubos E, Jagodzinski A, Keller T, Munzel T, Bickel C, Blankenberg S (2013) Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application. Clin Res Cardiol. 102(7):495-503.
- Sinning D, Landmesser U (2017) Fettstoffwechselstörungen: Diagnostik und Therapie. Herz. 42(6):607-620.
- Sinning D, Leistner DM, Landmesser U (2016) Einfluss der Lipidstoffwechselfparameter auf die Entstehung und Progression der koronaren Herzerkrankung : Ein Update. Herz. 41(4):273-280.
- Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, Rimm EB, Willett WC (2000) Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. New England Journal of Medicine. 343(1):16-22.
- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW (1995) A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation. 92(5):1355-1374.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Jr., Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, Labresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, Demets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC, Jr., Tomaselli GF (2014) 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 129(Suppl 25):1-45.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgozoglu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Marz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN (2015) Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 36(17):1012-1022.
- Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, Perevozskaya I, Von Bergmann K (2002) Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. Circulation. 106(15):1943-1948.
- Tegos TJ, Kalodiki E, Sabetai MM, Nicolaides AN (2001) The genesis of atherosclerosis and risk factors: a review. Angiology. 52(2):89-98.
- Thode N, Bergmann E, Kamtsiuris P, Kurth BM (2005) Einflussfaktoren auf die ambulante Inanspruchnahme in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 48(3):296-306.

- Tonkin A, Aylward P, Colquhoun D, Glasziou P, Harris P, Macmahon S, Magnus P, Newel D, Nestel P, Sharpe N, Hunt D, Shaw J, Simes RJ, Thompson P, Thomson A, West M, White H, Simes S, Hague W, Caleo S, Hall J, Martin A, Mulray S, Barter P, Beilin L, Collins R, Mcneil J, Meier P, Willimott H, Smithers D, Wallace P, Sullivan D, Keech A (1998) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *New England Journal of Medicine*. 339(19):1349-1357.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M (2016) Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 37(42):3232-3245.
- Tsunoda T, Nozue T, Yamada M, Mizuguchi I, Sasaki M, Michishita I (2013) Effects of ezetimibe on atherogenic lipoproteins and glucose metabolism in patients with diabetes and glucose intolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 100(1):46-52.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN (2018) 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 39(3):213-260.
- Veniant MM, Sullivan MA, Kim SK, Ambroziak P, Chu A, Wilson MD, Hellerstein MK, Rudel LL, Walzem RL, Young SG (2000) Defining the atherogenicity of large and small lipoproteins containing apolipoprotein B100. *J Clin Invest*. 106(12):1501-1510.
- Vinker S, Shani M, Baevsky T, Elhayany A (2008) Adherence with statins over 8 years in a usual care setting. *Am J Manag Care*. 14(6):388-392.
- Wadhera RK, Steen DL, Khan I, Giugliano RP, Foody JM (2016) A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Clin Lipidol*. 10(3):472-489.
- Wagner M, Gelbrich G, Kircher J, Kotseva K, Wood D, Morbach C, Leyh R, Ertl G, Karmann W, Stork S, Heuschmann PU (2018) Secondary Prevention in Younger vs. Older Coronary Heart Disease Patients-Insights from the German Subset of the EUROASPIRE IV Survey. *Int J Behav Med*. 25(3):283-293.
- Waldeyer C, Seiffert M, Staebe N, Braetz J, Kohsiack R, Ojeda F, Schofer N, Karakas M, Zeller T, Sinning C, Schrage B, Westermann D, Sydow K, Blankenberg S, Brunner FJ, Schnabel RB (2017) Lipid Management After First Diagnosis of Coronary Artery Disease: Contemporary Results From an Observational Cohort Study. *Clin Ther*. 39(11):2311-2320.
- Wang WT, Hellkamp A, Doll JA, Thomas L, Navar AM, Fonarow GC, Julien HM, Peterson ED, Wang TY (2018) Lipid Testing and Statin Dosing After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 7(3).
- Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, Maron DJ, Zhang Z, Jurkowitz C, Zhang W, Hartigan PM, Lewis C, Veledar E, Bowen J, Dunbar SB, Deaton C, Kaufman S, O'Rourke RA, Goeree R, Barnett PG, Teo KK, Boden WE, Group CTR, Mancini GB (2008) Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 359(7):677-687.
- Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH (2010) A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 35(2):139-151.

- Werdan K (2016) Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Chronische KHK: Was ist neu, was ist besonders wichtig? *Herz*. 41(6):537-560.
- Werner C, Laufs U (2015) Moving beyond the "LDL hypothesis". *Vasa*. 44(5):333-340.
- Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A (2015) The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med*. 128(3):229-238.
- Wienbergen H, Gielen S, Gysan D, Albus C, Landmesser U, Hambrecht R (2019) Sachkunde "Spezielle kardiologische Prävention" der DGK. *Der Kardiologe*. 13:346-351.
- Wilson PW, D'agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB (1998) Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 97(18):1837-1847.
- Wong ND (2014) Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol*. 11(5):276-289.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, Mcqueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 364(9438):937-952.
- Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A (2013) Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 158(7):526-534.
- Zutt R, Van Der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, De Visser M (2014) Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord*. 24(8):651-659.

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Datenerhebung und -auswertung der vorliegenden Untersuchung sowie bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Ich bedanke mich herzlich beim Team des Universitären Herzzentrums und vor allem bei Herrn Prof. Dr. med. Blankenberg für die Etablierung der INTERCATH-Studie in der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie. Mein Dank gilt außerdem insbesondere Frau Prof. Dr. med. Bonin-Schnabel und Herrn Prof. Dr. med. Sydow für die wissenschaftliche Begleitung der Promotion.

Überdies möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Waldeyer für seinen wertschätzenden Einsatz und die in allen Phasen hervorragende Betreuung bedanken, die über einen rein wissenschaftlichen Auftrag hinausging. Zusätzlich bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Seiffert und bei Herrn Dr. med. Brunner für ihre Hilfe und Unterstützung als Betreuungsteam der INTERCATH-Studie.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich in allen Lebenslagen liebevoll aufgefangen und mir eine Universitätsausbildung ermöglicht haben. Ihnen ist diese Dissertation gewidmet. Vom ganzen Herzen möchte ich auch meinem Bruder und Marit danken, die mir jederzeit selbstlos zur Seite standen. Danke für eure Unterstützung und für Vieles mehr!

Abschließend möchte ich mich bei meinen engsten Freunden in Braunschweig und Hamburg sowie bei Dirk Nowitzki, dessen Arbeitseinstellung und Werdegang mir über die Promotion hinaus eine Inspiration sind, bedanken.

8 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

9 Eidesstattliche Erklärung

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

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

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

Unterschrift: