

Einfluss einer Therapie mit Nikotinsäure und einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor auf hs-CRP-, Fibrinogen-, IL-6- und SAA-Spiegel bei dyslipoproteinämischen Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Carina Strube, geb. Jäger
aus Duisburg

Gießen 2012

Aus dem St. Vincenz Lehrkrankenhaus der Justus-Liebig-Universität Gießen
Medizinische Klinik
Schwerpunkt Kardiologie
(Chefarzt: Prof. Dr. med. J. Kreuzer)

Gutachter: Prof. Dr. med. H. Tillmanns

Gutachter: Prof. Dr. med. C. Hamm

Tag der Disputation: 07.02.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Arteriosklerose	1
1.1.1. Pathogenese der Arteriosklerose	5
1.1.2. Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Entstehung und Progression der Arteriosklerose	6
1.2. Lipoproteine	6
1.2.1. Aufbau der Lipoproteine	6
1.2.2. Der exogene Weg des Lipidstoffwechsels	7
1.2.3. Der endogene Weg des Lipidstoffwechsels	7
1.3. HDL-Cholesterin	7
1.3.1 HDL-Metabolismus	7
1.3.2. Synthese des HDL	8
1.3.3. Verschiedene Messmethoden und ihre Fehlerquellen sowie für die klinische Anwendung relevante biochemische Besonderheiten des HDL-Cholesterins	8
1.4. Therapie von Fettstoffwechselstörungen:	9
1.4.1. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren („Statine“)	9
1.4.2. Nikotinsäurederivate	10
1.5. Ziel der Arbeit	13
2. Material und Methodik	15
2.1. Protokoll und Ablauf des klinischen Registers	15
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	16
2.3. Begleitmedikation	17
2.4. Äquivalenzdosen der verschiedenen β -HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren im Verhältnis zum Atorvastatin	17
2.5. Labormethoden	17
2.5.1. HDL-Cholesterin	18
2.5.2. LDL-Cholesterin:	19
2.5.3. Gesamtcholesterin	20
2.5.4. Triglyceride	20
2.5.5. SAA	20
2.5.6. IL-6	20
2.5.7. hs-CRP	21
2.5.8. Fibrinogen	21
2.6. Canadian Cardiovascular Society (CCS) -Stadien	21
2.7. Erfassung der Verträglichkeit und Akzeptanz der Nikotinsäure-Therapie	22
2.8. HDL-Serumspiegel gesunder Kontrollpersonen ohne Medikation	22

2.9. Wiederholte HDL-Bestimmungen aus einer Probe	23
2.10. Darstellung der Ergebnisse und statistische Auswertung	23
3. Ergebnisse	24
3.1. Aufgetretene Probleme im Verlauf des Registers und resultierende Konsequenzen	24
3.2. Demographische und klinische Daten der Patienten des Kollektivs	25
3.3. CCS-Stadien	26
3.4. Begleitmedikation	26
3.5. Äquivalenzdosen der β -HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren	28
3.6. Nebenwirkungen	29
3.7. Entwicklung der Parameter des Lipidstoffwechsels der Statin- bzw. der Nikotinsäure- Statin-Gruppe	29
3.7.1. HDL	30
3.7.1.1. HDL-Serumspiegel gesunder Kontrollpersonen	30
3.7.1.2. Wiederholte HDL-Bestimmungen aus einer Probe	30
3.7.1.3. HDL in der Statin- und in der Nikotinsäure-Statin-Gruppe	31
3.7.1.4. Vergleich Labor 1 und Labor 2	33
3.7.2. LDL	33
3.7.3. Gesamtcholesterin	35
3.7.4. Triglyceride	37
3.8. Serumspiegel der Inflammationsparameter	38
3.8.1. hs-CRP	38
3.8.2. SAA	39
3.8.3. IL-6	40
3.8.4. Fibrinogen	41
3.9. Sicherheits-Laborparameter	42
3.9.1. Leberwerte (GOT; GPT; GGT)	42
3.9.2. Retentionswerte (Serum-Kreatinin)	42
3.9.3. Kreatininkinase (CK)	43
3.10. Blutdruck-Werte in Therapiegruppe und Kontrollgruppe	43
3.11. Verträglichkeit und Akzeptanz der Nikotinsäure-Therapie	44
4. Diskussion	48
4.1. Untersuchungen zur Konstanz der HDL-Spiegel	49
4.2. Einfluss einer Therapie mit 1500 mg retardierter Nikotinsäure pro Tag auf die Parameter des Lipidstoffwechsels	50
4.2.1. HDL	50
4.2.2. LDL	50
4.2.3. Triglyceride	51

4.3. Einfluss einer Therapie mit 1500 mg retardierter Nikotinsäure pro Tag auf die Inflamationsparameter	51
4.3.1. hs-CRP	51
4.3.2. SAA	52
4.3.3. IL-6	53
4.3.4. Fibrinogen	53
4.4. Übertragbarkeit der Studienlage auf Alltagsbedingungen	54
5. Zusammenfassung	58
6. Abkürzungsverzeichnis	59
7. Abbildungsverzeichnis	62
8. Tabellenverzeichnis	63
9. Literaturverzeichnis	64
10. Erklärung zur Dissertation	70
11. Danksagung	71
12. Lebenslauf	72

1. Einleitung

1.1. Arteriosklerose

Die Arteriosklerose stellt die wesentliche pathophysiologische Grundlage der koronaren Herzerkrankung, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und des cerebralen Insultes dar. Einer Schätzung der WHO zufolge werden die koronare Herzerkrankung und der cerebrale Insult zusammen im Jahr 2020 weltweit die häufigste Todesursache und die Hauptursache für verlorene gesunde Lebensjahre sein (WHO 2002). Schon heute sind die kardiovaskulären Erkrankungen in den Industrienationen für einen Großteil der Gesamtmortalität der Bevölkerung verantwortlich. Sie bedingen rund 40% der Todesfälle unter 75 Jahren, unabhängig von der zugrunde liegenden Gesamtsterblichkeit (Sans et al. 1997).

Entsprechend rückte die Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren zunehmend in den Fokus. Kardiovaskuläre Risikofaktoren sind u. a. die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus, der Nikotinabusus, eine familiäre Disposition für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Dyslipoproteinämie (Heidrich et al. 2003). Unter Kenntnis der individuell vorliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren erlauben verschiedene Risikostratifizierungssysteme die Einschätzung des individuellen Risikos für das Auftreten Arteriosklerose-assoziiierter Erkrankungen (Wilson et al. 1998).

Die Dyslipoproteinämie spielt eine wesentliche Rolle in der Entstehung der Arteriosklerose und stellt somit einen wichtigen Ansatzpunkt bei der Reduktion der kardiovaskulären Erkrankungsbilder dar. Insbesondere erhöhte LDL-Cholesterinspiegel und erniedrigte HDL-Cholesterinspiegel stellen ein Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Verschiedene Studien, wie die 4S-Studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994); die CARE-Studie (Sacks et al. 1996); die LIPID-Studie (LIPID Study Group 1998) oder die WOSCOPS-Studie (Shepherd et al. 1995) konnten bereits vor mehr als zehn Jahren den Beweis erbringen, dass eine medikamentöse Senkung des LDL-Cholesterinspiegels zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse mit konsekutiver Senkung der Morbidität- und Mortalitätsraten führt. Dabei konnte unter Einleitung einer hochdosierten Statin-Therapie selbst in der Akut- bzw. Frühphase des Myokardinfarktes in der MIRACL-Studie (Schwartz et al. 1998), der PROVE-IT-Studie (Cannon et al. 2004) und der IDEAL-ACS-Studie (Scheen 2006) eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um ca. 20% (Arca et al. 2007) erreicht werden.

Neben der Absenkung erhöhter LDL-Cholesterinspiegel spielt auch eine medikamentöse Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels eine wichtige Rolle bei der Therapie der Dyslipoproteinämie (Saely 2008). Bereits in den 1970er Jahren belegte die Framingham-Studie (Wilson et al. 1980), dass ein hohes LDL-Cholesterin und ein niedriges HDL-Cholesterin voneinander unabhängige Indikatoren des kardiovaskulären Risikos sind. Auch bei niedrigem LDL-Cholesterin bedingt ein niedriges HDL-Cholesterin ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Muntner et al. 2011). Ähnliche Ergebnisse wie die Framingham Studie zeigte später die europäische PROCAM-Studie (Cullen et al. 1997). Die Stockholm Ischaemic Heart Disease Study (Carlson et al. 1988) ergab eine Reduktion der Mortalität durch die Kombination von Nikotinsäure mit Clofibrat und das Coronary Drug Project (Canner et al. 1986) eine Senkung der Inzidenz von Myokardinfarkten und der Mortalität unter einer Nikotinsäure-Monotherapie. Weitere Subgruppenanalysen in dieser Studie belegten eine besondere Wirkung der Nikotinsäuretherapie auf das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Diabetes (also gerade bei denjenigen Patienten, die typischerweise das Lipidmuster aus niedrigem HDL-Cholesterin und hohen Triglyceriden aufweisen). Die Nikotinsäure verbessert nachhaltig diese „Problemkonstellation“. Dies ist insbesondere von klinischer Relevanz, da die Triglyceridämie zu einer „Verunreinigung“ der HDL-Partikel beim reversen Cholesterintransport führt. Durch die hepatische Lipase werden die Triglyceride zwar wieder entfernt, es bleibt jedoch ein verkleinerter HDL-Partikel zurück. Je kleiner ein Lipoprotein jedoch ist, umso weniger Lipid kann es transportieren. Folglich weisen Diabetiker meist also nicht nur ohnehin erniedrigte HDL-Spiegel auf, die HDL-Partikel eines Diabetikers können zudem auch nur geringere Mengen Cholesterin transportieren (Drexel 2004).

Die VA-HIT-Studie (Robins et al. 2001) belegte eine kardiovaskuläre Risikoreduktion durch eine HDL-steigernde Therapie mit Gemfibrozil. In der ILLUMINATE-Studie (Barter 2009) konnte unter einer Therapie mit dem CETP-Hemmer Torcetrapib eine Steigerung des HDL-Cholesterins um 100% bewirkt werden. Die Studie musste jedoch vorzeitig abgebrochen werden, da es unter der Therapie mit Torcetrapib trotz des Anstiegs von HDL-Cholesterin zu einem signifikanten Anstieg der Mortalität kam (Saely 2008). Somit scheint der Absolutwert des HDL-Cholesterins nicht allein entscheidend zu sein für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Die genauen Effekte sind aktuell noch nicht endgültig geklärt. Als gesichert darf jedoch die inverse Beziehung zwischen HDL-Cholesterin-Spiegel und der Inzidenz kardiovaskulärer

Ereignisse angesehen werden. Sie ist in vielen Populationen sogar noch stärker als die direkte Beziehung zwischen LDL-Cholesterin und der Arteriosklerose (Drexel 2004).

Als gegenwärtig potentestes Präparat zur Anhebung des HDL-Cholesterin-Spiegels gilt die retardierte Nikotinsäure. In verschiedenen Studien wurden die gefäßprotektiven Effekte einer Therapie mit Nikotinsäure untersucht. So konnten Thoenes et al. neben einer Verbesserung der Lipidkonstellation (Erhöhung des HDL-Cholesterins und Reduktion der Triglyceride) eine signifikante Reduktion der Intima-Media-Dicke im Carotidenduplex unter einer 52-wöchigen Therapie mit 1000 mg Niacin pro Tag aufzeigen (Thoenes et al. 2007). Zudem war eine Verbesserung der Endothelfunktion nachzuweisen. Der Effekt einer Kombinationstherapie aus Nikotinsäure und Simvastatin auf die Progression einer koronaren Arteriosklerose und auf die Inzidenz vaskulärer Ereignisse wurde in der HATS-Studie (Brown 2001) untersucht. Sowohl die Progression der koronaren Herzerkrankung als auch die Inzidenz vaskulärer Ereignisse konnten in dieser Studie durch die Kombination von Nikotinsäure und Simvastatin signifikant gesenkt werden. Im Coronary Drug Project (Canner et al. 1986) konnte bereits vor vielen Jahren eine Reduktion der Gesamtmortalität um 11% für die Nikotinsäure bei Patienten mit KHK gezeigt werden. Diese entscheidende Frage, ob die zusätzliche Gabe von Nikotinsäure bei Patienten, die bereits eine adäquate Statintherapie erhalten, signifikante Auswirkungen auf die klinischen Endpunkte hat, ist aktuell noch nicht abschließend geklärt (Saely 2008). Sie war Gegenstand der abgebrochenen AIM-HIGH-Studie, in die Patienten mit etablierter Arteriosklerose und Dyslipidämie aufgenommen wurden. Der Sponsor der Studie, das National Heart Blood and Lung Institute (NHBLI) in den USA gab im Mai 2011 achtzehn Monate vor dem geplanten Ende den vorzeitigen Abbruch der Studie bekannt. Seit 2006 waren über 3400 Patienten mit niedrigen HDL- und erhöhten Triglyceridwerten, die bereits kardiovaskuläre Erkrankungen in ihrer Vorgeschichte aufwiesen, über eine mittlere Beobachtungsdauer von 32 Monaten analysiert worden. Die Grundlage für die Entscheidung des „Data and Safety Monitoring Board“ der Studie war der bis dato „enttäuschende“ Studienverlauf, der keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse in der Verum-Gruppe erbrachte. Der fehlende Effekt der Nikotinsäure könnte im niedrigen Gesamtrisiko der Patienten begründet liegen. Anfang Mai 2010 wurde das gesamte Studienprogramm zu dem CETP-Inhibitor Dalcetrapib wegen fehlendem Nachweis eines Vorteils in der Verum-Gruppe abgebrochen. Warum es trotz etwa 30%iger HDL-

Erhöhung nicht zur Reduktion cardiovasculärer Ereignisse kam, ist unklar. In der noch nicht abgeschlossenen und bisher planmäßig verlaufenden HPS2-THRIVE-Studie soll die Frage nach der kardiovaskulären Risikoreduktion bei statinbehandelten Hochrisikopatienten durch die Gabe von Nikotinsäure mit der zusätzlichen Gabe des Prostaglandin D2-Blockers Laropiprant weiter untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Studie werden für 2013 erwartet.

Bei den Pathomechanismen rücken die Inflammationsparameter zunehmend in den Fokus der Forschung: Ein erhöhter Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) als Ausdruck einer latenten proinflammatorischen Reaktion gilt mittlerweile als eigenständiger Risikoindikator für die Entstehung der Arteriosklerose (Ridker et al. 2005 sowie Libby et al. 2002). Die Ergebnisse der PROVE IT-TIMI 22 Studie konnten zeigen, dass sich die Risikoprädiktion für akute koronare Ereignisse unter Miteinbeziehung der CRP-Spiegel im Vergleich zur alleinigen lipidbasierten Beurteilung verbessern ließ (TIMI Study Group 2009). Wahrscheinlich hat das CRP keine aktive Rolle in der Pathogenese der Arteriosklerose sondern ist lediglich ein Marker des Levels der systemischen Inflammation. Wenn das CRP ein Risikoindikator ist, könnte eine Veränderung unter Therapie auf lipidunabhängige günstige Effekte hinweisen. Li et al. konnten beispielsweise bei Patienten mit Hyperlipoproteinämie eine signifikante Absenkung des CRP-Spiegels unter einer 6-wöchigen Statin-Therapie dokumentieren (Li et al. 2006). Neben den Effekten einer Statin-Therapie auf die Serumspiegel der Inflammationsparameter wurde auch die Wirkung einer Therapie mit Nikotinsäure diesbezüglich untersucht. Thoenes et al. konnten eine signifikante Reduktion der Serumspiegel des CRPs unter einer 52-wöchigen Therapie mit 1000 mg Niacin pro Tag zusätzlich zu einer bereits bestehenden Therapie mit einem Statin erreichen (Thoenes et al. 2007).

Neben dem CRP konnten Tzoulaki et al. und Li et al. u. a. auch für das Interleukin 6 (IL-6) eine Assoziation zwischen erhöhten Serumspiegeln und der Progression der Arteriosklerose belegen (Tzoulaki et al. 2005 und Li et al. 2006). Dabei konnte für das IL-6 sogar ein noch stärkerer prädiktiver Wert als für die anderen untersuchten Inflammationsparameter nachgewiesen werden (Tzoulaki et al. 2005). Song et al. beschrieben zudem das Serumamyloid A (SAA) als einen weiteren relevanten prothrombotischen und proinflammatorischen Marker im Rahmen der Entstehung und Progression der Arteriosklerose (Song et al. 2009).

Neben den klassischen Inflamationsparametern scheint auch das sonst eher im Zusammenhang mit thrombotischen Vorgängen gesehene Fibrinogen eine Markerfunktion als Ausdruck erhöhter systemischer Inflammation zu besitzen. Sabeti et al. zeigten, dass erhöhte Fibrinogenspiegel mit einer Progression arteriosklerotischer Plaques in den Carotiden assoziiert sind (Sabeti et al. 2005).

1.1.1. Pathogenese der Arteriosklerose:

Bei der Entstehung der Arteriosklerose zeigen tierexperimentelle Untersuchungen und Studien am Menschen, dass die Gefäßstenosen initial als sogenannte „fatty streaks“ imponieren (vgl. Glass et Witztum 2001). In diesen Bereichen kommt es zu einer vermehrten Ansammlung von Lipoproteinen in der Gefäßintima. Gleichzeitig kommt es zu einer Bindung und Aktivierung von Leukozyten, insbesondere Lymphozyten und Monozyten (Libby 2001). Die Entstehung der Plaques ist somit zum einen durch erhöhte Plasmaspiegel der Lipoproteine als auch durch Inflamationsmediatoren getriggert. Nach ihrer Bindung an die Adhäsionsmoleküle gelangen die Lymphozyten und Monozyten ins Innere der Gefäßintima und reichern sich dort an. Eine besondere Bedeutung kommt dabei den mononukleären Phagozyten zu, die sich zu Makrophagen weiter differenzieren. Durch Endozytose der umgebenden Lipoproteinpartikel entstehen die sog. Schaumzellen. Die Endozytose erfolgt dabei rezeptorvermittelt u. a. über LDL-Rezeptoren. Ihre Expression wird durch den zellulären Cholesteringehalt supprimiert, so dass die Anzahl der LDL-Rezeptoren bei einer Hypercholesterinämie entsprechend vermindert ist. Durch die Aufnahme von eingelagerten Lipoproteinen und einem Wiederaustritt aus dem Endothel in die Blutbahn können mononukleäre Phagozyten Lipoproteine aus den arteriosklerotischen Läsionen wieder entfernen. Dieses Gleichgewicht gerät jedoch ins Wanken, wenn die Menge der eingelagerten Lipoproteine, die Menge derer, die wieder entfernt werden können, übersteigt. Einige der lipidbeladenen Schaumzellen gehen dabei in der wachsenden Intimaläsion im Zuge der Apoptose zugrunde, und es bildet sich zunehmend ein lipidreiches nekrotisches Zentrum der artherosklerotischen Plaques aus.

1.1.2. Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Entstehung und Progression der Arteriosklerose:

Für die Entstehung und Progression der Arteriosklerose sind auch erniedrigte HDL-Cholesterin-Spiegel relevant. Der lokalen Lipidüberladung in den Läsionen tritt wie oben erläutert zum einen der Export der Lipoproteine durch die beladenen Phagozyten entgegen. Daneben besteht jedoch auch ein zweiter Weg, der sog. reverse Cholesterintransport, welcher durch HDL vermittelt wird und Cholesterin aus der Gefäßwand wieder entfernen kann. Ein hoher HDL-Cholesterin-Spiegel steht somit für einen vermehrten Abtransport des abgelagerten Cholesterins aus der Arterienwand und ein niedriger HDL-Cholesterin-Spiegel für einen gestörten Rücktransport (Drexel 2004). Neben diesem Effekt des reversen Cholesterin-Transports kommen dem HDL-Cholesterin jedoch noch weitere gefäßprotektive Eigenschaften zu. Es wirkt antiinflammatorisch, antioxidativ und trägt zur Verbesserung der Endothelfunktion bei. Folglich ist ein erniedrigter HDL-Cholesterin-Spiegel als eigenständiger Risikofaktor zu werten (Ludvik 2004).

1.2. Lipoproteine:

1.2.1. Aufbau der Lipoproteine

Als Lipoproteine werden Komplexe aus Lipiden (v. a. Triglyceride, Cholesterin und Phospholipide) und Proteinen bezeichnet, die für den intravasalen Transport der Lipide unerlässlich sind. Sie dienen der Aufnahme von Nahrungscholesterin, Triglyceriden und fettlöslicher Vitamine, deren Transport zur Leber, ihren Transport von der Leber in die Peripherie und letztlich dem Rücktransport des Cholesterins zur Leber. Die Lipoproteine unterteilt man anhand ihrer relativen Dichte in fünf Hauptklassen: Chylomikronen, very-low-density-Lipoproteine (VLDL), intermediate-density-Lipoproteine (IDL), low-density-Lipoproteine (LDL) und high-density-Lipoproteine (HDL). Die high-density-Lipoproteine werden anhand ihrer Dichte weiter unterteilt in HDL₂ und HDL₃ (Drexel 2004). Die jeweils enthaltenen Apolipoproteine bestimmen dabei neben der Struktur der Komplexe auch ihre jeweilige Funktion, da durch sie viele Interaktionen der Lipidkomplexe mit dem umgebenden Plasma bzw. mit den Geweben stattfinden. Sie bedingen u. a. die Aktivierung beteiligter Enzyme und stellen die Bindungskomponenten der Komplexe an Zelloberflächenrezeptoren dar.

1.2.2. Der exogene Weg des Lipidstoffwechsels

Nach Aufnahme der Nahrung erfolgen im Darm die Hydrolyse der Triglyceride und ihre Emulsion mit Gallensäuren. Hierbei entstehen die sog. Mizellen, welche in die Enterozyten aufgenommen werden können und nach entsprechendem Umbau als Chylomikronen in die Lymphe sezerniert und so dem venösen intestinalen Abstrom zugeführt werden können. Durch eine Lipoproteinlipase vermittelte Reaktion werden freie Fettsäuren aus den zirkulierenden Komplexen freigesetzt und von den Myozyten bzw. Adipozyten aufgenommen und verwertet. Die verbleibenden sog. Chylomikronenremnants werden rasch aus der Zirkulation entfernt und von der Leber aufgenommen.

1.2.3. Der endogene Weg des Lipidstoffwechsels:

Im Gegensatz zum oben beschriebenen exogenen Weg wird die Freisetzung von VLDL aus der Leber ins Blut und der Metabolismus zu IDL und LDL als endogener Weg des Lipidstoffwechsels bezeichnet (vgl. Dietel, Suttorp, Zeitz et al.: Harrisons Innere Medizin 2005). Nach der Sekretion der VLDL ins Plasma binden diese verschiedene Apolipoproteine. In der Peripherie (v. a. Fett- und Muskelgewebe) erfolgt wie schon im Rahmen des exogenen Weges beschrieben die Lipoproteinlipase-vermittelte Hydrolyse der Triglyceride der VLDL-Komplexe. Durch die zunehmende Hydrolyse im Verlauf schrumpfen die VLDL-Komplexe und werden zu IDL-Komplexen. Diese werden größtenteils durch die hepatische Endozytose aus dem Blut entfernt und in der Leber zu LDL verändert. Das in den LDL-Komplexen enthaltene Cholesterin macht in der Regel ca. 70% des Gesamtplasmacholesterins aus. Über 50% der zirkulierenden LDL werden letztlich via Endozytose unter Bindung an den LDL-Rezeptor von der Leber wieder aufgenommen.

1.3. HDL-Cholesterin:

1.3.1 HDL-Metabolismus:

Die Leber ist das einzige Organ, das effizient Cholesterin aus dem Körper eliminieren kann. Daneben erfolgt lediglich über die normale Abschilferung der Haut ein geringer Cholesterinverlust (ca. 100 mg pro Tag). Um eine hepatische Ausscheidung erreichen zu können, müssen die Cholesterinpartikel aus den peripheren Geweben zur Leber transportiert werden. Dieser Weg wird als „reverser Cholesterintransport“ bezeichnet.

Dem HDL kommt dabei eine Schlüsselrolle zu: Zunächst nehmen sie aus den Membranen nicht-hepatischer Zellen freies Cholesterin auf, welches in einer Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) vermittelten Reaktion verestert wird. Unter Apo E Anreicherung gelangen die Cholesterin-beladenen HDL zur Leber. Ein anderer Teil des veresterten Cholesterins wird in einer durch Cholesterinester-Transferprotein (CETP) vermittelten Reaktion auf Apo-B-enthaltende Lipoproteine übertragen. Diese werden entweder zur Leber oder aber im Rahmen des sog. „Recyclings von Cholesterinestern“ in die Peripherie transportiert (vgl. Schwandt, Richter, Parhofer et al.: Handbuch der Fettstoffwechselstörungen 2001).

1.3.2. Synthese des HDL:

Neu synthetisierte sog. „naszente“ HDL sind in der Leber und der mesenterialen Lymphe nachzuweisen. Sie enthalten bei hepatischem Ursprung v. a. Apo A-I, Apo A-II und Apo E bzw. die HDL intestinalen Ursprungs v. a. Apo A-I und Apo A-IV. Durch HDL-Präkursoren kommt es zur Absorption von freiem Cholesterin an den Membranen peripherer Zellen, welches unter Katalysation durch die LCAT verestert wird. Die dabei entstehenden Cholesterinester sind hydrophober als freies Cholesterin und werden im Inneren der stetig wachsenden HDL-Partikel angereichert.

Neben der Leber und dem Dünndarm tragen auch Makrophagen zur Neubildung von HDL bei. Sie bilden v. a. bei Vorbeladung mit Sterolen Phospholipide, Cholesterin und Apo E enthaltende Partikel, die durch die LCAT zu HDL-Partikeln metabolisiert werden können (vgl. Schwandt, Richter, Parhofer et al.: Handbuch der Fettstoffwechselstörungen 2001).

1.3.3. Verschiedene Messmethoden und ihre Fehlerquellen sowie für die klinische Anwendung relevante biochemische Besonderheiten des HDL-Cholesterins

Das HDL trägt pro Partikel geringere Lipidmengen in sich als die anderen Lipoproteine. Die Haupt-Apolipoproteine sind das A-I und das A-II. Das Prinzip der Bestimmung des HDLs beruht in der klinischen Routine auf der Ausfällung aller anderen Lipoproteine (VLDL, LDL; IDL) aus dem Plasma. Im Überstand verbleibt lediglich das HDL, dessen Cholesterinanteil quantifiziert wird. Somit gibt die Messung mittels Fällungsmethoden die Masse des Cholesterins wieder, welches im HDL transportiert wird, also das HDL-Cholesterin. Eine mögliche Fehlerquelle der Fällungsmethode ist die unvollständige

Fällung, wenn sehr viele andere Lipoproteine außer dem HDL im Plasma vorliegen, z. B. unmittelbar postprandial oder bei einer Chylomikronämie.

Ein Vorteil bei der Bestimmung des HDLs besteht für den klinischen Alltag darin, dass der Patient zum Bestimmungszeitpunkt nicht nüchtern sein muss. Es sollten lediglich, wie oben erläutert, keine allzu großen Mengen Chylomikronen im Blut zirkulieren. Diese Fehlerquelle kann jedoch recht einfach durch die gleichzeitige Bestimmung der Triglyceride detektiert werden.

1.4. Therapie von Fettstoffwechselstörungen:

Zur medikamentösen Therapie der Fettstoffwechselstörungen stehen in Deutschland verschiedene Substanzklassen zur Verfügung, die in Tabelle 1 aufgeführt sind und in den folgenden Abschnitten gesondert erläutert werden.

Substanzklasse	LDL-Cholesterin	HDL-Cholesterin	Triglyceride
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer	↓↓↓	↑	↓
Ezetimib	↓↓	→	→
Fibrate	↓	↑	↓↓
Nikotinsäurederivate	↓↓	↑↑	↓
Anionenaustauscherharze	↓↓	↓	↑
Fischöl	→	→	↓↓

Tabelle 1: Überblick über die Substanzklassen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen und ihr Einfluss auf die Serumspiegel des LDLs, des HDLs und der Triglyceride (modifiziert nach Fischer, 2006)

Als Wirkstoffgruppe der ersten Wahl bei der Hypercholesterinämie gelten die HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine). Wenn Statine aufgrund von Nebenwirkungen nicht einsetzbar sind, sind als nächste Substanzklassen Ezetimib oder Nikotinsäurederivate indiziert. Zudem können Statine mit Ezetimib oder Nikotinsäurederivaten kombiniert werden, wenn die individuellen LDL-Zielwerte unter einer Statin-Monotherapie nicht zu erzielen sind. Bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten aller Medikamente, was jedoch selten der Fall ist, bleiben als Reservetherapeutika Fibrate und / oder Anionenaustauscherharze.

1.4.1. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren („Statine“)

Unter einer Therapie in der jeweiligen Standarddosis ist eine Reduktion des LDL-Cholesterins im Serum um 30 – 40% zu erreichen (NCEP-ATP III guidelines update

2004). In Einzelschritten synthetisiert der Körper aus 2 Acetyl-CoA Cholesterin, Steroide und Gallensäuren. Das Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese, die HMG-CoA-Reduktase ist der Angriffspunkt der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren. Durch die verminderte endogene Cholesterinbiosynthese steigt die hepatische Expression der LDL-Rezeptoren, um den Bedarf an Cholesterin dennoch abdecken zu können. Dies bewirkt die beschleunigte Eliminierung des LDLs aus der Blutbahn. Gleichzeitig senkt eine Therapie mit einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor auch dosisabhängig und proportional zum LDL-senkenden Effekt auch den Plasmaspiegel der Triglyceride. Weiterhin besteht auch ein moderater nicht-dosisabhängiger HDL-erhöhender Effekt. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die in Deutschland verfügbaren HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren sowie die jeweils empfohlene Initial-, Standard- und Maximaldosis.

Substanz	Initialdosis	Standarddosis	Maximaldosis
Lovastatin	20 mg/d	40 mg/d	80 mg/dl
Pravastatin	40 mg/d	40 mg/d	40 mg/dl
Simvastatin	20 mg/d	20 - 40 mg/d	80 mg/dl
Fluvastatin	20 mg/d	40 - 80 mg/d	80 mg/dl
Atorvastatin	10 mg/d	10 mg/d	80 mg/dl
Rosuvastatin	5 mg/d	10 mg/d	40 mg/dl

Tabelle 2: Überblick über die in Deutschland verfügbaren Statine und ihre empfohlene Initial-, Standard- und Maximaldosis (NCEP-ATP III guidelines update 2004).

1.4.2. Nikotinsäurederivate

Nicotinsäure ist ein Vitamin aus dem B-Komplex, welches hochdosiert die Plasmaspiegel der Triglyceride, des LDL und des Lipoproteins (a) senkt und gleichzeitig den Plasmaspiegel des HDL deutlich anhebt. In mehreren plazebokontrollierten Studien senkten 1000 bis 2000 mg Niaspan[®] pro Tag erhöhte LDL-Werte um 7 bis 16 % und erhöhte Triglyzeridspiegel um 16 bis 38%. Das HDL stieg zudem unter einer Therapie mit 1000 bis 2000 mg Niaspan[®] pro Tag um 14 bis 22%. In einigen Untersuchungen wurde eine Steigerung des HDLs unter 1000 – 2000 mg/d auf bis zu 30% berichtet (Ludvic 2004). Die Abbildung 1 zeigt die verschiedenen Effekte der Therapie mit Nikotinsäure. Zum einen wird durch eine Verminderung der Lipolyse das Anfallen freier Fettsäuren und die VLDL-Synthese in der Leber reduziert.

Zum anderen vermindert die Nikotinsäure auch den Katabolismus des HDL-Rezeptors (Ludvik 2004).

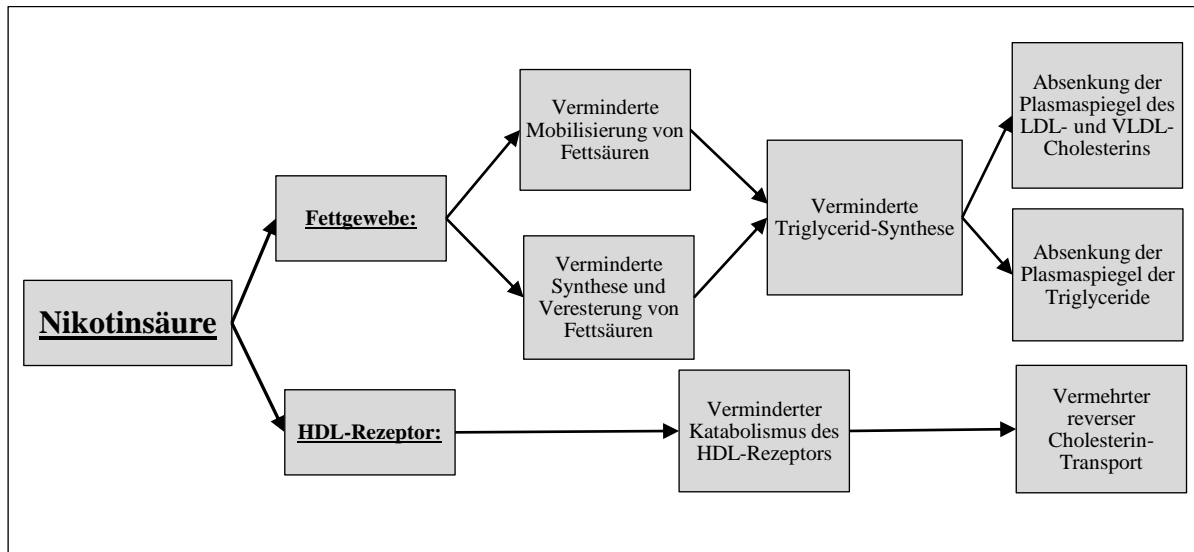


Abbildung 1: Effekte der Therapie mit Nikotinsäure (Modifiziert nach Kamanna VS, Kashyap ML aus Ludvik B 2004)

Der genaue Wirkmechanismus der Nikotinsäure wurde erst in den letzten Jahren weiter aufgedeckt (s. dazu Abbildung 2): Durch die Inhibition der hepatischen Diacylglycerol-Acyltransferase 2 kommt es erstens zur verminderten Triglycerid-Synthese und zur Reduktion der Plasmaspiegel der Apolipoprotein B-enhaltenden Lipoproteine (VLDL, IDL, LDL, Lipoprotein (a)). Zweitens inhibiert die Nikotinsäure die Oberflächenexpression der β -Kette der hepatischen Adenosin-Triphosphat-Synthase, was zur verminderten Katabolisierung des HDL-Cholesterins mit konsekutiver Anhebung seines Plasmaspiegels führt. Drittens wird unter dem Einfluss der Nikotinsäure das Redoxpotential der arteriellen Endothelzellen angehoben, was eine inhibierte Expression redoxsensibler Gene zur Folge hat.

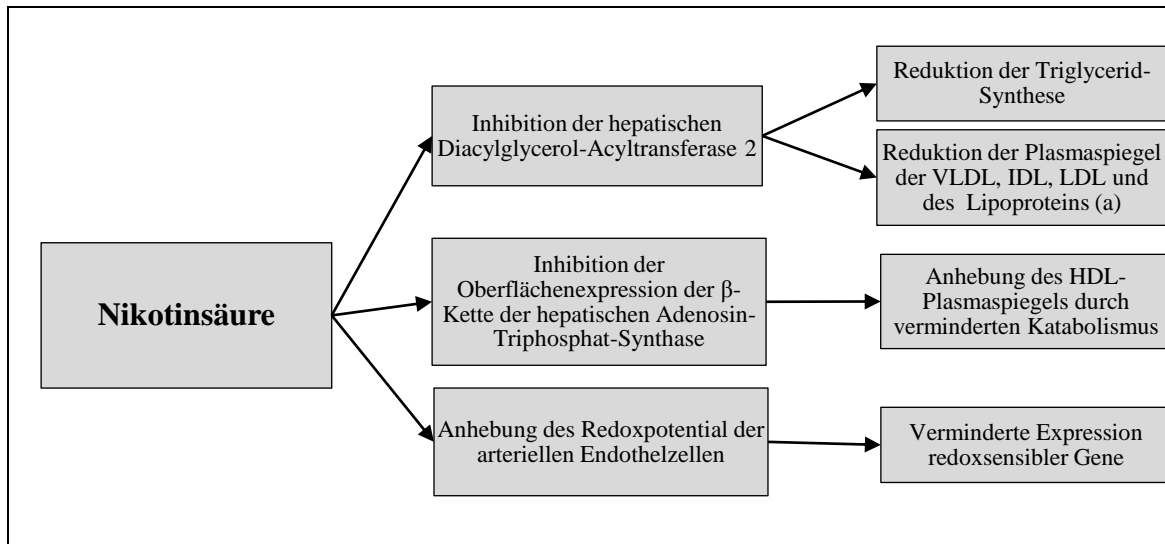


Abbildung 2: Molekularer Wirkmechanismus der Nikotinsäure (nach Kamanna VS; Ganji SH; Kashyap ML 2009).

An unerwünschten Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Nikotinsäure sind vor allem das Auftreten einer Flush-Symptomatik, Magen-Darm-Beschwerden wie Durchfall, Übelkeit und Erbrechen sowie das Auftreten von Juckreiz und Hautausschlägen beschrieben. Die Flush-Symptomatik ist bedingt durch eine GPR 109A-Rezeptor (sog. „niacin receptor“) vermittelte Expression von Prostaglandin D2 und E2 via DP1- und EP2/4-Rezeptoren-Aktivierung mit konsekutiver kutaner Vasodilatation. Der zugrunde liegende Mechanismus ist in Abbildung 3 dargestellt.

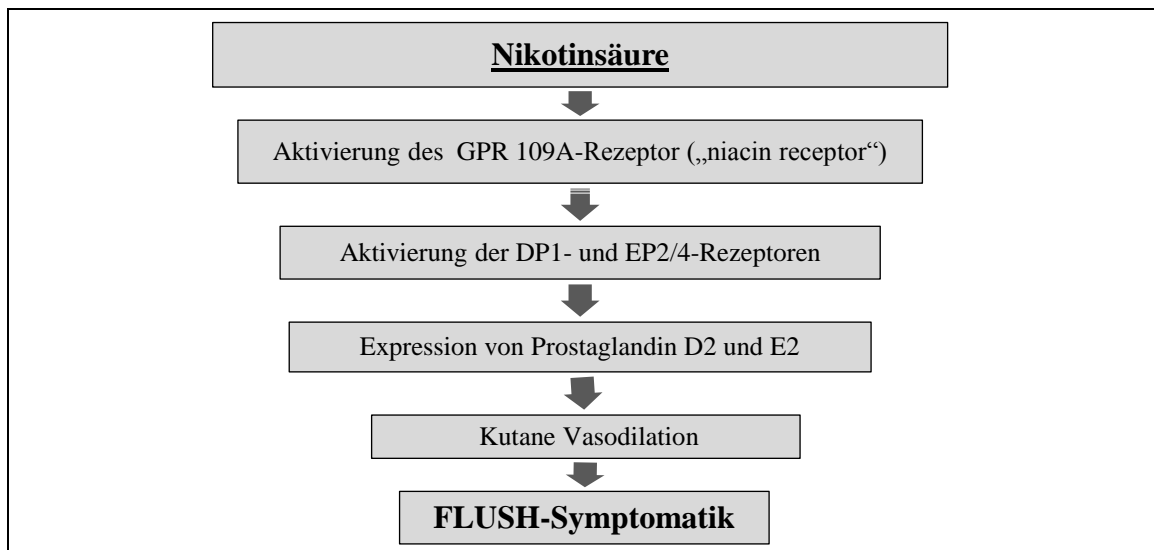


Abbildung 3: Mechanismus der Flush-Symptomatik unter Nikotinsäure

Bei der überwiegend eingesetzten retardierten Form der Nikotinsäure (Niaspan®) ist das Auftreten einer Flush-Symptomatik deutlich reduziert. Im Vergleich zur nicht-retardierten Nikotinsäure kommt es unter Niaspan® bei rund 30% weniger der Patienten

zum Auftreten einer Flush-Symptomatik und bei weiteren 20% zu deutlich geringerer Ausprägung und selteneren Flush-Episoden (Ludvik 2004).

In Einzelfällen wurde zudem ein Anstieg der Transaminasen und der Harnsäure, eine Abnahme der Thrombozytenzahl und ein Anstieg der Prothrombinzeit sowie eine dosisabhängige Verstärkung einer vorbestehenden pathologischen Glukosetoleranz beschrieben (Merck: Fachinformation NIASPAN[®], Stand Oktober 2005).

1.5. Ziel der Arbeit

Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Arbeit lag auf dem Verlauf verschiedener Inflammationsparameter unter einer optimierten Lipidtherapie. Wenn die Inflammationsparameter Risikoindikatoren für eine systemisch-inflammatorisch getriggerte Progression der Arteriosklerose sind, würde ihr Absinken unter der Therapie einen lipidunabhängigen weiteren positiven Effekt der Therapie anzeigen. Es wurden daher bei dyslipidämischen Patienten unter einer Statin-Monotherapie und unter einer additiven Therapie mit Nikotinsäure über einen Zeitraum von 32 Wochen wiederholte Kontrollen der Serumspiegel von CRP, SAA, IL-6 und Fibrinogen durchgeführt.

Bookstein et al. beschrieben für die HDL-Spiegel eine biologische Variation von 10% (Bookstein et al. 1990). Eine weitere Fragestellung der vorliegenden Arbeit galt daher dem Ausmaß der intraindividuellen Varianz der HDL-Spiegel. Es wurden dazu wiederholte HDL-Bestimmungen an gesunden Probanden durchgeführt. Um Messwert-Schwankungen bei der Bestimmung als Fehlerquelle auszuschließen, erfolgten zudem mehrmalige Bestimmungen des HDL aus derselben Probe einer gesunden Probandin. In der Literatur finden sich nur geringe Schwankungen des HDL-Wertes bei Verwendung eines direkten Messverfahrens (Nakamura et al. 2009). Als dritte Untersuchung wurde im Rahmen dieser Fragestellung an allen Kontrollterminen eine duale Bestimmung des HDL und LDL der Patienten in zwei unabhängigen Laboren vorgenommen.

Ein dritter Ansatz bei der Planung des Registers war die insbesondere im ambulanten Bereich noch recht niedrige Akzeptanz einer HDL-erhöhenden Therapie trotz eindeutiger Studienlage, die erniedrigten HDL-Spiegeln sogar eine stärkere positive Prädiktion für eine koronare Herzerkrankung attestieren als den „klassischen“ Risikofaktoren (Alber et al. 2008). Neben den oben aufgeführten Laborparametern

waren daher die individuelle Verträglichkeit der Nikotinsäure und die Rate der anschließenden Fortführung der begonnenen Therapie im ambulanten Bereich von Interesse. An jedem Kontrolltermin wurden daher etwaige Nebenwirkungen dokumentiert und ein halbes Jahr nach Abschluss des Registers erfolgte eine telefonische und schriftliche Befragung der Probanden und der betreuenden Hausärzte, ob die Therapie mit der Nikotinsäure fortgeführt wurde. Gleichzeitig wurde im Falle einer nicht fortgeführten Einnahme der Grund für die Beendigung der Therapie protokolliert.

2. Material und Methodik

2.1. Protokoll und Ablauf des klinischen Registers

Für die vorliegende Untersuchung wurden insgesamt 27 Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit und niedrigen HDL-Serumspiegeln, die bereits seit mindestens 4 Wochen mit einem Statin behandelt wurden, über einen Zeitraum von acht Monaten nachverfolgt. Die Teilnahme am Register erfolgte nach ausführlicher Aufklärung. Die Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur anonymisierten Weiterverwendung ihrer Daten ab. Es behielten 12 der Patienten ihre bestehende medikamentöse Therapie bei und 15 Patienten erhielten zusätzlich Nikotinsäure. Die Dosierung wurde dabei mit 500 mg/d begonnen, nach 4 Wochen zunächst auf 1000mg/d gesteigert und nach weiteren 4 Wochen auf die Zieldosis von 1500 mg/d erhöht.

Den Patienten wurden zu Beginn des Beobachtungszeitraumes im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes Blutproben entnommen und es wurden die Parameter des Lipidstoffwechsels (HDL, LDL, Gesamtcholesterin, Triglyceride), die Inflammationsparameter (SAA, IL-6 und hs-CRP, Fibrinogen) sowie die Retentionsparameter (Kreatin, Harnstoff) bestimmt. Im Verlauf erfolgten an zwei Kontrollterminen ambulante Blutentnahmen zur Bestimmung der oben genannten Parameter sowie zur Dokumentation etwaiger Nebenwirkungen der Kreatininkinase und der Leberwerte (GOT, GPT, GGT). Die Blutabnahmen erfolgten dabei jeweils morgens am nüchternen Patienten nach Einnahme der morgendlichen Medikation. Zudem erfolgten an allen Terminen die Erfassung des Blutdruckes und der aktuellen Medikation, eventueller Beschwerden oder Nebenwirkungen. Tabelle 3 liefert eine Übersicht über die bestimmten Parameter.

	Beginn	nach 16 Wochen	nach 32 Wochen
Gesamtcholesterin	x	x	x
HDL	x	x	x
LDL	x	x	x
Triglyceride	x	x	x
GOT	x	x	x
GPT	x	x	x
GGT	x	x	x
CK	x	x	x
Kreatinin	x	x	x
Harnstoff	x	x	x
GFR	x	x	x
hs-CRP	x	x	x
Fibrinogen	x	x	x
SAA	x	x	x
IL-6	x	x	x

Blutdruck	x	x	x
Begleitmedikation	x	x	x
Nebenwirkungen	x	x	x
Beschwerden	x	x	x

Tabelle 3: Erhobene Daten und Laborwerte an den Kontrollterminen

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

In das Register aufgenommen wurden männliche und weibliche Patienten zwischen 37 und 74 Jahren. Eingeschlossen wurden Patienten mit koronarangiographisch koronarer Herzerkrankung. Die HDL-Werte lagen bei allen männlichen Patienten unter 41 mg/dl und bei allen weiblichen Patienten unter 46 mg/d. Alle aufgenommenen Patienten waren bereits mindestens vier Wochen mit einem Statin therapiert. Die Serumspiegel des CRPs mussten bei Aufnahme ≤ 10 mg/l betragen. Ausschlusskriterien waren akute oder chronische entzündliche Erkrankungen, Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises und maligne Erkrankungen.

2.3. Begleitmedikation

Über den gesamten Zeitraum hinweg wurde die Begleitmedikation, die die Patienten neben dem jeweiligen Statin und der Nikotinsäure einnahmen, protokolliert. Die Begleitmedikation wurde konstant gehalten.

2.4. Äquivalenzdosen der verschiedenen β -HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren im Verhältnis zum Atorvastatin

Der Dosierung des jeweiligen vom Patienten eingenommenen β -HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors wurde gemäß den allgemein üblichen Äquivalenztabelle (siehe unten stehende Tabelle 4) auf die entsprechende äquivalente Dosis Atorvastatin umgerechnet. Der Tabelle 8 ist entsprechend zu entnehmen, welche Tagesdosis bei dem jeweiligen Wirkstoff erforderlich ist, um eine Reduktion des Serum-LDL-Cholesterins um 30 – 40 % zu erreichen.

Statin	Dosis [mg/d]
Atorvastatin	10
Simvastatin	40
Pravastatin	*
Lovastatin	40
Fluvastatin	80
Rosuvastatin	10
* Unter der zugelassenen Höchstdosierung Pravastatin ist in der Regel nur eine Reduktion von 20-30 % zu erzielen.	

Tabelle 4: Statindosis zur Absenkung des LDL-Cholesterins um 30-40%

2.5. Labormethoden

Die Bestimmung der analysierten Parameter erfolgte in zwei unabhängigen Laboren. Im Labor der St. Vincenz-Krankenhaus-Gesellschaft, Auf dem Schafsberg, 65510 Limburg an der Lahn (im Nachfolgenden Labor 1 genannt), erfolgte die Bestimmung des Gesamtcholesterins, des HDL und LDL, der Triglyceride, des Fibrinogens, Retentionsparameter, der Kreatininkinase und der Leberwerte. Im Labor Dres. med. Limbach und Kollegen, Im Breitspiel 15, 69126 Heidelberg (im Nachfolgenden Labor 2 genannt) erfolgte eine zusätzliche Bestimmung des HDL und LDL sowie die Bestimmung des high-sensitive-CRP (hs-CRP), des Serum-Amyloid-A (SAA) und des

Interleukin-6 (IL-6). Die folgende Tabelle 5 gibt einen Überblick über die verwendeten Geräte, Reagenzien und Bestimmungsmethoden.

Parameter	Bestimmung	Gerät	Methode / Reagenz	Analysiertes Material
Gesamtcholesterin (Ges. Chol.)	direkt	Dimension ® clinical chemistry system, Dade Behring Inc., Newark, USA	CHOL	Heparin-Plasma
Triglyceride (TG)	direkt	Dimension ® clinical chemistry system, Dade Behring Inc., Newark, USA	TGL	Heparin-Plasma
HDL-Cholesterin (HDL)	Labor 1 direkt	Dimension ® clinical chemistry system, Dade Behring Inc., Newark, USA	AHDL	Heparin-Plasma
	Labor 2 direkt	MODULAR system, Roche diagnostics, Mannheim, Deutschland	HDL-C plus 3rd generation	Heparin-Plasma
LDL-Cholesterin (LDL)	Labor 1 indirekt	(Berechnung lt. Formel s. Text)		
	Labor 2 direkt	MODULAR system, Roche diagnostics, Mannheim, Deutschland	LDL-C plus 2nd generation	Heparin-Plasma
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) = Aspartat-Aminotransferase (AST)	direkt	Dimension ® clinical chemistry system, Dade Behring Inc., Newark, USA	AST	Heparin-Plasma
Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) = Alanin-Aminotransferase (ALT)	direkt	Dimension ® clinical chemistry system, Dade Behring Inc., Newark, USA	ALT	Heparin-Plasma
γ-Glutamyl Transferase (GGT)	direkt	Dimension ® clinical chemistry system, Dade Behring Inc., Newark, USA	GGT	Heparin-Plasma
Kreatinin	direkt	Dimension ® clinical chemistry system, Dade Behring Inc., Newark, USA	CREA	Heparin-Plasma
Harnstoff	direkt	Dimension ® clinical chemistry system, Dade Behring Inc., Newark, USA	Harnstoff-N	Heparin-Plasma
Kreatinkinase (CK)	direkt	Dimension ® clinical chemistry system, Dade Behring Inc., Newark, USA	CK	Heparin-Plasma
Fibrinogen	indirekt	BCT-System, Dade Behring Marburg GmbH, Deutschland	Thromborel® S	Citrat-Plasma
High-sensitive C-reaktives Protein (hs-CRP)	direkt	BN-System, Dade Behring Marburg GmbH, Deutschland	CardioPhase* hsCRP	Heparin-Plasma
Serum-Amyloid-A (SAA)	direkt	Nephelometer (BN II), Dade Behring Marburg GmbH, Deutschland	N Latex SAA	Heparin-Plasma
Interleukin-6 (IL-6)	direkt	IMMULITE 2000 Systems, Siemens health care diagnostics, Erlangen, Deutschland	IMMULITE 2000 IL-6	Heparin-Plasma

Tabelle 5: Verwendete Geräte, Reagenzien und Bestimmungsmethoden

2.5.1. HDL-Cholesterin

Die Bestimmung des HDL im Labor 1 erfolgte aus Heparin-Plasma mittels des Dimension® clinical chemistry system, Dade Behring Inc., Newark, USA, unter Verwendung der AHDL-Methode. Dabei handelt es sich um ein homogenes Verfahren zur direkten quantitativen Messung der HDL-Cholesterinwerte. Das Verfahren beruht auf einer Beschleunigung der Reaktion von Cholesterinoxidase (CO) mit nichtverestertem Nicht-HDL-Cholesterin und der Löslichmachung des HDL-

Cholesterins. Im ersten Reagenz wird nichtverestertes Nicht-HDL-Cholesterin einer Enzymreaktion unterworfen. Das dabei entstehende Peroxid wird durch eine Peroxidase-Reaktion zu einem farblosen Produkt verbraucht. Das zweite Reagenz besteht aus einem Detergens, welches HDL-Cholesterin löslich macht, sowie einer Cholesterinesterase (CE) und einer chromogenen Kopplungssubstanz. Diese erzielt die Farbgebung für die abschließende quantitative HDL-Cholesterin-Bestimmung. (Produktinformation Dimension® clinical chemistry system und AHDL; Dade Behring Inc., Newark, USA, Stand 2006).

Die Bestimmung des HDL-Cholesterins im Labor 2 erfolgte mittels des MODULAR system der Firma Roche diagnostics, Mannheim, Deutschland, unter Verwendung des HDL-C plus 3rd generation Assays, welches auf derselben oben geschilderten direkten quantitativen Bestimmungsmethode beruht. (Produktinformation HDL-C plus 3rd generation; Roche diagnostics, Mannheim, Deutschland, Stand 2008)

2.5.2. LDL-Cholesterin:

Die Bestimmung des LDL im Labor 1 erfolgte indirekt als Berechnung aus den direkt bestimmten Parametern Gesamtcholesterin-, HDL- und Triglycerid-Konzentrationen. Unter Verwendung der nachfolgenden Friedewald-Formel wurde die LDL-Konzentration der jeweiligen Probe berechnet:

$$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{Triglyceride} / 5 - \text{HDL-Cholesterin}$$

Die Bestimmung des LDL im Labor 2 erfolgte unter Nutzung des LDL-C plus 2nd generation Assays mittels des MODULAR system der Firma Roche diagnostics, Mannheim, Deutschland, direkt quantitativ in einem homogenen enzymatischen Farbttest unter Nutzung der selektiven mizellären Solubilisierung von LDL-Cholesterin mit einem nichtionischen Detergenz und der Wechselwirkung zwischen einer Zuckerverbindung und Lipoproteinen (VLDL, Chylomikronen). (Produktinformation LDL-C plus 2nd generation; Roche diagnostics, Mannheim, Deutschland, Stand 2008).

2.5.3. Gesamtcholesterin

Die Bestimmung des Gesamtcholesterins erfolgte aus Heparin-Plasma mittels des Dimension® clinical chemistry system, Dade Behring Inc., Newark, USA, unter Verwendung der CHOL-Methode. (Produktinformation Dimension® clinical chemistry system und CHOL; Dade Behring Inc., Newark, USA, Stand 2004).

2.5.4. Triglyceride

Die Bestimmung der Triglyceride erfolgte aus Heparin-Plasma mittels des Dimension® clinical chemistry system, Dade Behring Inc., Newark, USA, unter Verwendung der TGL-Methode. (Produktinformation Dimension® clinical chemistry system und TGL; Dade Behring Inc., Newark, USA, Stand 2001).

2.5.5. SAA

Die Bestimmung des SAA erfolgte aus Heparin-Plasma mittels des Nephelometer-II-Systems, Dade Behring Marburg GmbH, Deutschland, unter Verwendung der N Latex SAA – Reagenz. Dabei handelt es sich um ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung des SAA aus Heparin-Plasma mittels partikelverstärkter Immun-Nephelometrie. Polystyrol-Partikel, die mit Antikörpern gegen humanes SAA beladen sind, bilden dabei bei Mischung mit SAA-enthaltenden Proben Aggregate, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. (Produktinformation N Latex SAA; Dade Behring Marburg GmbH, Deutschland).

2.5.6. IL-6

Die Bestimmung des IL-6 erfolgte aus Heparin-Plasma mittels des IMMULITE 2000 Systems der Firma Siemens health care diagnostics, Erlangen, Deutschland, unter Verwendung der IMMULITE 2000 IL-6 – Reagenz. Dabei handelt es sich um einen sequentiellen Festphasen-Chemilumineszenz-immunometrischen Assay. (Produktinformation IMMULITE 2000 IL-6, Siemens health care diagnostics, Erlangen, Deutschland).

2.5.7. hs-CRP

Die Bestimmung des hs-CRP erfolgte aus Heparin-Plasma mittels des BN-Systems, Dade Behring Marburg GmbH, Deutschland, unter Verwendung der CardioPhase* hsCRP – Reagenz. Dabei handelt es sich um ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung des hs-CRP aus Heparin-Plasma mittels partikelverstärkter Immun-Nephelometrie. Polystyrol-Partikel, die mit spezifischen monoklonalen Antikörpern gegen humanes CRP beladen sind, bilden dabei bei Mischung mit CRP-enthaltenden Proben Aggregate, an denen eingestrahktes Licht gestreut wird. Die Intensität des Streulichts ist abhängig von der in der Probe enthaltenen Konzentration des CRPs. (Produktinformation CardioPhase* hs CRP; Dade Behring Marburg GmbH, Deutschland, Stand 2004).

2.5.8. Fibrinogen

Die Bestimmung des Fibrinogens erfolgte aus Citrat-Plasma mittels des BCT-Systems, Dade Behring Marburg GmbH, Deutschland unter Verwendung der Thromborel® S Reagenz. Durch die Inkubation des Plasmas mit Thromboplastin und Calcium wird der Gerinnungsvorgang ausgelöst. Photo-optisch wird dabei die Fibrinkonzentration durch die Analyse der Veränderung im optischen Signal bestimmt (Produktinformation Thromborel® S Reagenz, Dade Behring Marburg GmbH, Deutschland, Stand 2005).

2.6. Canadian Cardiovascular Society (CCS) -Stadien

Bei jedem Kontrolltermin wurden alle Patienten nach ihrer aktuellen Beschwerdesituation befragt, und es erfolgte die Zuordnung jedes Patienten an jedem Termin zu einem CCS-Stadium (Einteilung der belastungsabhängigen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society).

Grad	Definition
CCS 1	strukturelle Veränderungen, keine Beschwerden
CCS 2	Angina / Dyspnoe bei starker Belastung
CCS 3	Angina / Dyspnoe bei leichter Belastung
CCS 4	Angina / Dyspnoe in Ruhe

Tabelle 6: Klassifikation der belastungsabhängigen Angina pectoris (Einteilung der Canadian Cardiovascular Society)

Zu allen Kontrollterminen wurden für die Patienten der Kontroll- und der Therapiegruppe die Mittelwerte der CCS-Stadien ermittelt.

2.7. Erfassung der Verträglichkeit und Akzeptanz der Nikotinsäure-Therapie

An jedem Kontrolltermin erfolgte für die Probanden der Nikotinsäure-Statins-Gruppe die Dokumentation eventuell aufgetretener Nebenwirkungen unter der additiven Nikotinsäure-Therapie. Darüber hinaus wurden individuelle Kritikpunkte der Patienten vermerkt. Sechs Monate nach Beendigung des Registers erfolgte abschließend eine telefonische und schriftliche Erhebung mit der Frage nach einer Fortführung der Therapie bzw. ggf. nach den Gründen für eine Beendigung der Therapie. Erfasst wurde dabei auch, ob dies auf Wunsch des Patienten oder auf Anraten des betreuenden Hausarztes erfolgte. Soweit möglich wurden zudem die persönlichen Gründe des Patienten bzw. die Argumente des beratenden Arztes erfasst (vgl. Tabelle 7).

Erhebung der Daten zur Verträglichkeit und Akzeptanz der Nikotinsäure-Therapie	
Befragung der Patienten an jedem Kontrolltermin:	Traten Nebenwirkungen auf?
	Wenn ja welche?
	Gibt es für Sie sonstige Kritikpunkte an der Therapie?
Befragung der Patienten ein halbes Jahr nach Abschluss der Registers:	Nehmen Sie gegenwärtig noch Nikotinsäure ein?
	Wenn nicht, aus welchem Grund?
Befragung der Hausärzte ein halbes Jahr nach Abschluss des Registers:	Steht der Patient gegenwärtig noch unter einer Therapie mit Nikotinsäure?
	Wenn nicht, aus welchem Grund wurde die Therapie beendet:
	Aufgrund von Nebenwirkungen?
	Auf Patientenwunsch ohne aufgetretene Nebenwirkungen?
	Auf Ihr Anraten hin?
	Sehen Sie eine Therapie mit Nikotinsäure bei Patienten mit KHK und niedrigen HDL Spiegeln als sinnvoll an?

Tabelle 7: Erhebungen zur Verträglichkeit und Akzeptanz

2.8. HDL-Serumspiegel gesunder Kontrollpersonen ohne Medikation

Zur Abschätzung des Ausmaßes der intraindividuellen Varianz der HDL-Spiegel, erfolgte die Messung des HDL-Spiegels im Blut zehn gesunder Probanden ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen und ohne Medikation. Die Werte wurden nach denselben Labormethoden bestimmt wie die oben aufgeführten Messungen. Es erfolgten insgesamt sechs Blutentnahmen im Abstand von mindestens 24 Stunden, die im Labor 1 untersucht wurden.

2.9. Wiederholte HDL-Bestimmungen aus einer Probe

Um die Varianz der Messmethode der HDL-Bestimmung unter Alltagsbedingungen zu ermitteln, erfolgte die mehrfache Bestimmung des HDL-Cholesterins aus zwei zeitgleich entnommenen venösen Proben eines gesunden Probanden an beiden im Labor 1 verwendeten Messgeräten.

2.10. Darstellung der Ergebnisse und statistische Auswertung

Aus den erhobenen Daten der Patienten an den Kontrollzeitpunkten bzw. zum Startzeitpunkt wurden für alle untersuchten Werte die Mittelwerte und die zugehörigen Varianzen für jeweils beide Gruppen berechnet. Anschließend wurde mittels einer einfaktoriellen univariaten Varianzanalyse (ANOVA) analysiert, ob sich die Mittelwerte der beiden Gruppen an den einzelnen Terminen jeweils signifikant unterschieden, und zum zweiten ob die Mittelwerte der beiden Gruppen einen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert aufwiesen. Bei der durchgeführten einfaktoriellen Varianzanalyse wurde der Einfluss der unabhängigen Variablen (Einnahme von Nikotinsäure) mit zwei möglichen Ausprägungen (Faktorstufen $k=2$) auf die abhängige Variable (ermittelte Messwerte) untersucht. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 5\%$ zugrunde gelegt.

Bei der Auswertung der verschiedenen Inflammationsparameter fanden dabei gemessene Werte, die als Ausdruck einer akuten Entzündung außerhalb des Normalbereiches lagen, jeweils keine Beachtung.

Zur Analyse der mehrfachen Bestimmung des HDL aus zwei zeitgleich entnommenen Proben einer gesunden Probandin an beiden im Labor 1 verwendeten Messgeräten wurden für beide Messreihen der Mittelwert und die maximale Abweichung der Werte zum jeweiligen Mittelwert berechnet.

Zur Analyse der wiederholten Bestimmung des HDL-Spiegels bei zehn gesunden Probanden wurde für jeden Probanden der Mittelwert errechnet, und die maximale Abweichung der Werte jedes Probanden vom zugehörigen Mittelwert ermittelt.

3. Ergebnisse

3.1. Aufgetretene Probleme im Verlauf des Registers und resultierende Konsequenzen

Zu Beginn befanden sich alle Patienten unter stationären Bedingungen, danach erfolgten die weiteren Kontrollen ambulant. Daraus ergaben sich Compliance-Probleme: Die Quote der Patienten, die initial in das Register aufgenommen wurden, jedoch nicht bis zum Abschluss nachbeobachtet werden konnten, betrug insgesamt 34%. Darunter subsumierten sich zum einen Patienten, die nicht zu den Kontrollterminen erschienen (29%), und zum anderen Patienten, bei denen eine ausgeprägte Flush-Symptomatik den Abbruch der Therapie mit Nikotinsäure erforderlich machte (5%). Die Patienten, von denen keine kompletten Daten vorlagen, fanden bei der Auswertung keine Beachtung, so dass von initial insgesamt einundvierzig Patienten die Statin-Gruppe letztlich zwölf und die Nikotinsäure-Statin-Gruppe letztlich fünfzehn Patienten umfasste.

Bei der Auswertung der Daten fielen bei zwei Patienten der Nikotinsäure-Statin-Gruppe im Verlauf des Registers stark angestiegene Gesamtcholesterin-, LDL- und Triglyceridwerte auf. Beide Patienten gaben im Abschlussgespräch an, die bei den einzelnen Erhebungen angegebene Medikation nicht bzw. nur sehr unregelmäßig eingenommen zu haben. Konsekutiv wurden die Werte der betreffenden Patienten bei der nachfolgenden Auswertung nicht berücksichtigt.

3.2. Demographische und klinische Daten der Patienten des Kollektivs

Die demographischen und klinischen Daten des beobachteten Kollektivs fasst Tabelle 8 zusammen. Die Patienten wurden zu Beginn des Registers je nach Therapieentscheidung den beiden Gruppen (Statin- bzw. Nikotinsäure-Statin-Gruppe) zugeteilt.

Demographische Daten	Nikotinsäure-Statin-Gruppe (n = 15)	Statin-Gruppe (n = 12)	Gesamtkollektiv (n = 27)
Anzahl der Patienten insgesamt	15	12	27
männliches Geschlecht	11	12	23
weibliches Geschlecht	4	0	4
Alter (Mittelwert ± SD)	62 ± 11	66 ± 9	64 ± 10

Kardiovaskuläre Risikofaktoren:	Nikotinsäure-Statin-Gruppe (n = 15)	Statin-Gruppe (n = 12)	Gesamtkollektiv (n = 27)
Arterielle Hypertonie	13	11	24
Familiäre Disposition für kardiovaskuläre Erkrankungen	3	3	6
Nikotinabusus	8	2	10
Diabetes mellitus	3	4	7
Dyslipoproteinämie	15	12	27

Vorgeschichte der KHK:	Nikotinsäure-Statin-Gruppe (n = 15)	Statin-Gruppe (n = 12)	Gesamtkollektiv (n = 27)
Z. n. Myokardinfarkt	7	5	12
Z. n. PTCA / Stentimplantation	12	9	21
Z. n. Bypass-Operation	3	6	9

Befund der Koronarangiographie:	Nikotinsäure-Statin-Gruppe (n = 15)	Statin-Gruppe (n = 12)	Gesamtkollektiv (n = 27)
1-Gefäß-KHK	4	1	5
2-Gefäß-KHK	7	2	9
3-Gefäß-KHK	4	9	13

Tabelle 8: Darstellung der demographischen und klinischen Daten der Patienten des Kollektivs

3.3. CCS-Stadien

Am Ausgangstermin befanden sich 78 % der Patienten im CCS-Stadium 1 und 22 % im CCS-Stadium 2. Die CCS-Stadien 3 oder 4 lagen bei keinem der Patienten des beobachteten Kollektivs vor. Im Verlauf des Beobachtungszeitraumes änderten sich weder in der Statin- noch in der Nikotinsäure-Statin-Gruppe die Zuteilungen der Patienten. Tabelle 9 stellt den Verlauf der CCS-Stadien dar.

Nicotinsäure-Statin-Gruppe (n = 15)	Beginn	nach 16 Wochen	nach 32 Wochen
CCS 1	12 (80%)	12 (80%)	12 (80%)
CCS 2	3 (20%)	3 (20%)	3 (20%)
CCS 3	0	0	0
CCS 4	0	0	0

Statin-Gruppe (n = 12)	Beginn	nach 16 Wochen	nach 32 Wochen
CCS 1	9 (75%)	9 (75%)	9 (75%)
CCS 2	3 (25%)	3 (25%)	3 (25%)
CCS 3	0	0	0
CCS 4	0	0	0

Gesamtkollektiv (n = 27)	Beginn	nach 16 Wochen	nach 32 Wochen
CCS 1	21 (78%)	21 (78%)	21 (78%)
CCS 2	6 (22%)	6 (22%)	6 (22%)
CCS 3	0	0	0
CCS 4	0	0	0

Tabelle 9: Verlauf der CCS-Stadien

3.4. Begleitmedikation

Bei jedem Kontrolltermin wurden alle Patienten nach ihrer aktuellen Medikation befragt. Es wurde dann für alle Kontrolltermine ermittelt, wie viel Prozent der Patienten zum Kontrollzeitpunkt einen β -Blocker, einen ACE-Hemmer, einen AT-II-Blocker, einen Thrombozytenaggregationshemmer, ein Cumarinderivat und ein Diuretikum einnahmen.

Nikotinsäure-Statin-Gruppe (n = 15)	Beginn	nach 16 Wochen	nach 32 Wochen
β-Blocker	13 (86,7%)	13 (86,7%)	12 (80,0%)
ACE-Hemmer	13 (86,7%)	11 (73,3%)	11 (73,3%)
AT-II-Blocker	1 (6,7%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)
Diuretikum	4 (26,7%)	5 (33,3%)	5 (33,3%)
Thrombozyten- aggregationshemmer	15 (100,0%)	15 (100,0%)	15 (100,0%)
Cumarinderivate	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)

Statin-Gruppe (n = 12)	Beginn	nach 16 Wochen	nach 32 Wochen
β-Blocker	10 (83,3%)	11 (91,7%)	11 (91,7%)
ACE-Hemmer	11 (91,7%)	8 (66,7%)	8 (66,7%)
AT-II-Blocker	1 (8,3%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)
Diuretikum	6 (50,0%)	6 (50,0%)	6 (50,0%)
Thrombozyten- aggregationshemmer	11 (91,7%)	10 (83,3%)	10 (83,3%)
Cumarinderivate	2 (16,7%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)

Gesamtkollektiv (n = 27)	Beginn	nach 16 Wochen	nach 32 Wochen
β-Blocker	23 (85,2%)	24 (88,9%)	23 (85,2%)
ACE-Hemmer	24 (88,9%)	19 (70,4%)	19 (70,4%)
AT-II-Blocker	2 (7,4%)	4 (14,8%)	4 (14,8%)
Diuretikum	10 (37,0%)	11 (40,7%)	11 (40,7%)
Thrombozyten- aggregationshemmer	26 (96,3%)	25 (92,6%)	25 (92,6%)
Cumarinderivate	3 (11,1%)	3 (11,1%)	3 (11,1%)

Tabelle 10: Begleitmedikation

3.5. Äquivalenzdosen der β -HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

An jedem Termin wurden die Tagesdosis und das jeweils eingenommene Statin der Patienten protokolliert. Die Patienten waren auf eine Statintherapie bereits eingestellt, nahmen jedoch unterschiedliche Präparate ein. Um eine Vergleichbarkeit der Tagesdosen zu erhalten, erfolgte die Umrechnung in eine Äquivalenzdosis zum Referenz-Statin Atorvastatin. Tabelle 11 gibt diese berechneten Äquivalenzdosen für alle Patienten an den einzelnen Terminen wieder. Die Unterschiede ergeben sich somit zum einen aus der tatsächlich eingenommenen Tagesdosis (z. B. 40 mg/d Atorvastatin), zum anderen aus der unterschiedlich hohen Potenz der einzelnen Statine. So entspricht eine Tagesdosis von 40 mg/d Simvastatin etwa 10 mg/d Atorvastatin (vgl. „Äquivalenzdosen der verschiedenen β -HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren im Verhältnis zum Atorvastatin“, Kapitel Material und Methoden).

Patient	Tagesdosis Statin umgerechnet in „Äquivalenzdosis“ Atorvastatin (mg/Tag)		
	Beginn	nach 16 Wochen	nach 32 Wochen
2A	40	40	40
3A	20	20	20
4A	10	5	5
5A	40	40	40
6A	40	40	40
7A	10	10	10
8A	10	10	10
9A	10	10	10
11A	10	10	10
12A	7,5	7,5	7,5
14A	5	5	5
17A	15	15	15
19A	40	10	5
1B	5	5	5
2B	10	10	10
3B	40	40	40
4B	10	10	10
5B	10	10	20
6B	5	5	5
7B	5	5	5
8B	40	40	40
9B	20	10	10
11B	5	5	5
13B	5	5	5
15B	40	40	40
Mittelwert	18,61	16,30	16,50

Tabelle 11: Umrechnung der jeweiligen Statintagesdosis der Patienten in die Äquivalenzdosis zum Referenz-Statin Atorvastatin (in mg/d); n = 27

Zu Beginn des Registers nahmen die Patienten im Mittel eine Statindosis ein, die 18,61 mg/d Atorvastatin entspricht. Nach der 16. Woche lag der Mittelwert der Statindosis 16,30 mg/d und nach der 32. Woche Wert 16,50 mg/d. Folglich war im Verlauf des Beobachtungszeitraums eine Reduktion der eingenommenen Statindosis um rund 11% zu dokumentieren.

3.6. Nebenwirkungen

Unter der Zieldosis von 1500 mg Nikotinsäure pro Tag bzw. z. T. bereits unter der Startdosis von 500 mg pro Tag zeigten 27% der Patienten eine passagere Flush-Symptomatik mit einer fleckigen Rötung und Überwärmung der Haut. 7% boten ein passageres Exanthem, 7% beklagten einen intermittierenden Juckreiz der Haut und 13% berichteten über passagere Diarrhoen. Die Therapie konnte bei milder bzw. im Verlauf sistierender Symptomatik bei den beschriebenen Patienten fortgeführt werden. Bei 2 weiteren Patienten musste die Therapie mit Nikotinsäure vorzeitig beendet werden, da bereits unter 500 mg/Tag eine ausgeprägte und anhaltende Flush- und Juckreiz-Symptomatik auftrat. Diese Patienten wurden somit nicht im Register weitergeführt und sind nicht in den 15 Patienten der Nikotinsäure-Statin-Gruppe enthalten (vgl. Kap. 3.1. Aufgetretene Probleme im Verlauf des Registers und resultierende Konsequenzen).

Gesamtzahl Nikotinsäure-Statin-Gruppe (n=15)	absolute Anzahl	in %
Flush	4	27%
Diarrhoe	2	13%
Exanthem	1	7%
Juckreiz	1	7%

Tabelle 12: Aufgetretene Nebenwirkungen unter oraler Gabe von 1500 mg/d Nikotinsäure

3.7. Entwicklung der Parameter des Lipidstoffwechsels der Statin- bzw. der Nikotinsäure-Statin-Gruppe

HDL und LDL wurden zur Reduktion von Messfehler-bedingten Unterschieden parallel in zwei unabhängigen Laboren (Labor 1 und Labor 2) bestimmt und auf statistisch signifikante Abweichungen miteinander verglichen. Die beiden so entstandenen Datenreihen wurden danach gesondert ausgewertet.

3.7.1. HDL

3.7.1.1. HDL-Serumspiegel gesunder Kontrollpersonen

Zur Beurteilung der intraindividuellen Schwankungen erfolgte die mehrfache Bestimmung der HDL-Spiegel elf gesunder männlicher und weiblicher Probanden ohne Medikamenteneinnahme (Tabelle 16). Die niedrigste maximale Abweichung vom Mittelwert lag bei Proband Nr. 10 mit 2,82% vor. Die höchste max. Abweichung vom Mittelwert bestand bei Proband Nr. 9 mit 16,67%. Im Mittel wichen die Werte somit um max. 8,11% von dem Mittelwert der Messreihe ab.

Proband	Kontrolle Nr.					Mittelwert (mg/dl)	Mittlere Abweichung vom Mittelwert	Maximale Abweichung vom Mittelwert
	1	2	3	4	5			
1	73	74	68	75	70	72,00	3,33%	5,56%
2	76	71	74	74	74	73,80	1,52%	3,79%
3	77	78	82	78	74	77,80	2,37%	5,40%
4	40	43	42	39	40	40,80	3,33%	5,39%
5	61	65	67	73	68	66,80	4,55%	9,28%
6	60	63	56	57	59	59,00	3,39%	6,78%
7	60	68	59	56	51	58,80	7,21%	15,65%
8	41	37	45	42	40	41,00	4,88%	9,76%
9	67	48	49	67	57	57,60	13,06%	16,67%
10	73	69	71	69	73	71,00	2,25%	2,82%

Tabelle 13: Wiederholte Bestimmung der HDL-Werte (mg/dl) bei zehn gesunden Probanden ohne Medikamenteneinnahme; n = 10

Unter Berücksichtigung dessen, dass die aktuelle Studienlage von einem Ansteigen des HDL-Spiegels um 14 bis 22 % unter Niaspan[®]-Therapie ausgeht (Merck: Fachinformation NIASPAN[®], Stand Oktober 2005), stellen Schwankungen dieser Höhe u. E. für die Therapiekontrolle im Einzelfall ein nicht unerhebliches Problem dar. Um diese Einzelfalleffekte zu eliminieren, wurden im Rahmen dieses Registers die Mittelwerte beider Gruppen gebildet und verglichen.

3.7.1.2. Wiederholte HDL-Bestimmungen aus einer Probe

Zur Überprüfung eventueller Schwankungen der Messungen erfolgte die mehrfache Bestimmung des HDL aus zwei Proben eines gesunden 27-jährigen Probanden an beiden im Labor 1 verwendeten Messgeräten. Die Mittelwerte der Messreihen der beiden Proben aus

jeweils acht Messungen lagen zwischen 71,13 mg/dl und 71,75 mg/dl. Die Standardabweichung betrug 0,48 bis 0,71. Die minimale Differenz zum Mittelwert betrug 0,13 mg/dl und die maximale 1,25 mg/dl. Folglich wichen die gemessenen Werte um maximal 1,74% vom Mittelwert der Probe ab. Die nachfolgenden Tabellen 14 und 15 führen die einzelnen Messwerte, die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die maximalen bzw. minimalen Abweichungen vom Mittelwert der Probe auf.

Messungen Probe A									Mittelwert (mg/dl)	Standardabweichung
Gerät 1	72	71	72	71	71	71	71	70	71,13	0,60
Gerät 2	72	73	72	71	71	71	72	72	71,75	0,71
Messungen Probe B									Mittelwert (mg/dl)	Standardabweichung
Gerät 1	71	71	72	71	71	71	72	72	71,38	0,48
Gerät 2	70	71	71	71	71	72	72	71	71,13	0,64

Tabelle 14: Mehrfache Bestimmung des HDL aus zwei Proben einer gesunden 27-jährigen Probandin

Minimale Differenz zum Mittelwert	
absolut	0,13 mg/dl
in %	0,18%
Maximale Differenz zum Mittelwert	
absolut	1,25 mg/dl
in %	1,74%

Tabelle 15: Mehrfache Bestimmung des HDL: Minimale und maximale Abweichung der Werte vom Mittelwert (absolut und prozentual)

Folglich konnte bei der Planung des Registers davon ausgegangen werden, dass die gemessenen Werte reproduzierbar waren.

3.7.1.3. HDL in der Statin- und in der Nikotinsäure-Statin-Gruppe

Bei der Analyse der HDL-Werte wurde zum einen der Verlauf der HDL-Werte der Statin-Gruppe im Vergleich zur Nikotinsäure-Statin-Gruppe untersucht (Unterschiede zwischen den Gruppen an den einzelnen Terminen und Unterschiede beider Gruppen im Vergleich zu ihrem Ausgangswert). Zum zweiten wurden die an den jeweiligen Terminen für die beiden Gruppen gemessenen Werte beider Labore miteinander verglichen.

Zu Beginn bestanden bei den Werten aus dem Labor 1 zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Nach 16 bzw. 32 Wochen war der Mittelwert in der Statin-Gruppe nur um rund 6% nicht signifikant angestiegen, wohingegen in der Nikotinsäure-Statin-Gruppe ein im Vergleich zum Ausgangswert signifikanter Anstieg des Mittelwertes um rund 21 % nach 16 Wochen und um rund 28 % nach 32 Wochen zu dokumentieren war. Konsekutiv bestand auch im Vergleich zwischen den Gruppen an beiden Terminen ein jeweils signifikanter Unterschied.

Bei den Ergebnissen des Labors 2 bestanden ebenfalls zu Beginn zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Nach 16 bzw. 32 Wochen war der Mittelwert in der Statin-Gruppe weitgehend unverändert geblieben, wohingegen in der Nikotinsäure-Statin-Gruppe nach 16 Wochen bzw. nach 32 Wochen ein signifikanter Anstieg des Mittelwertes um rund 20% zu dokumentieren war. Zwischen den Gruppen bestand somit nach 16 bzw. nach 32 Wochen ein signifikanter Unterschied. Im Vergleich mit dem Ausgangswert der Gruppe war hier der Anstieg des HDL in der Nikotinsäure-Statin-Gruppe jedoch erst nach 32 Wochen signifikant. Die Abbildungen 4 (Labor 1) und 5 (Labor 2) geben den Verlauf der Werte wieder:

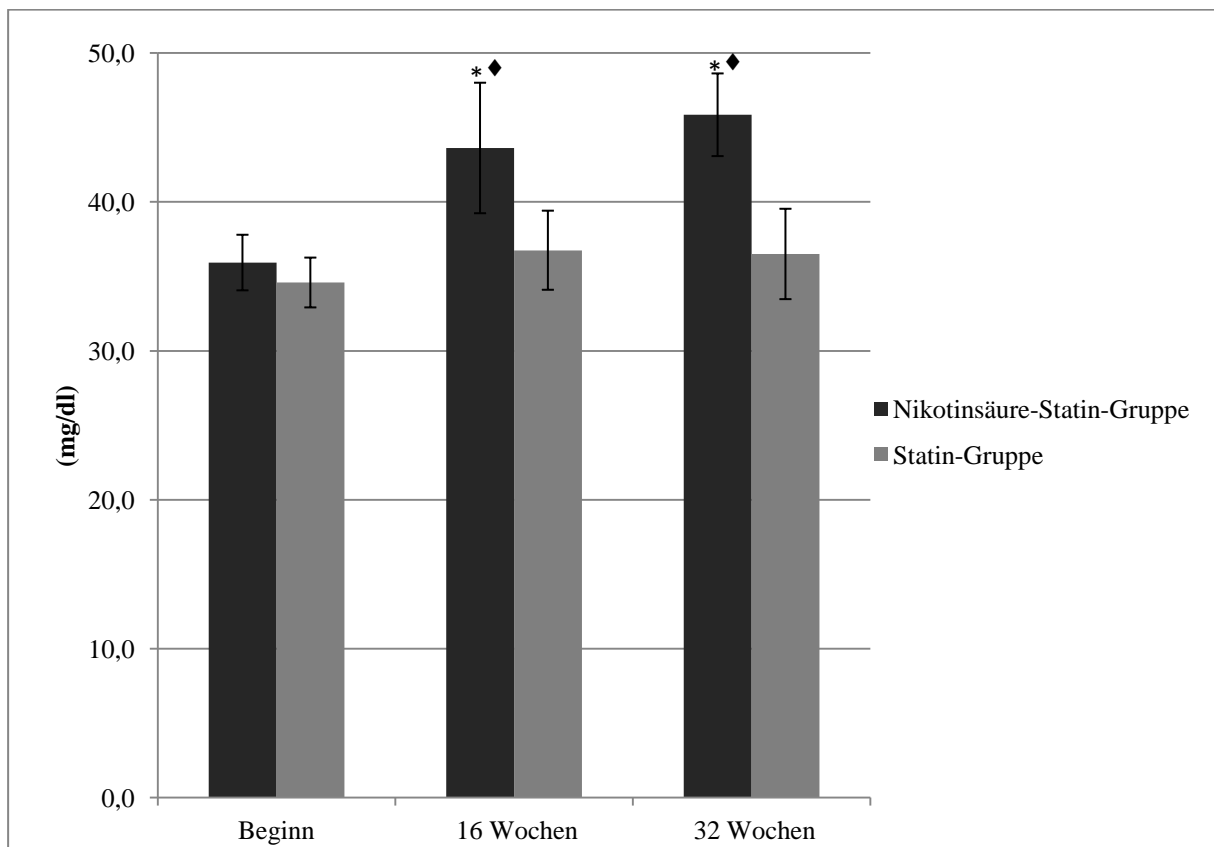


Abbildung 4: Verlauf der HDL-Spiegel beider Gruppen (Mittelwerte \pm Standardabweichung) Labor 1; Nikotinsäure-Statin-Gruppe n = 15; Statin-Gruppe n = 12; * p < 0,05 (Vergleich der Gruppen zu einem Zeitpunkt); ♦ p < 0,05 (Vergleich zum Ausgangswert der Gruppe)

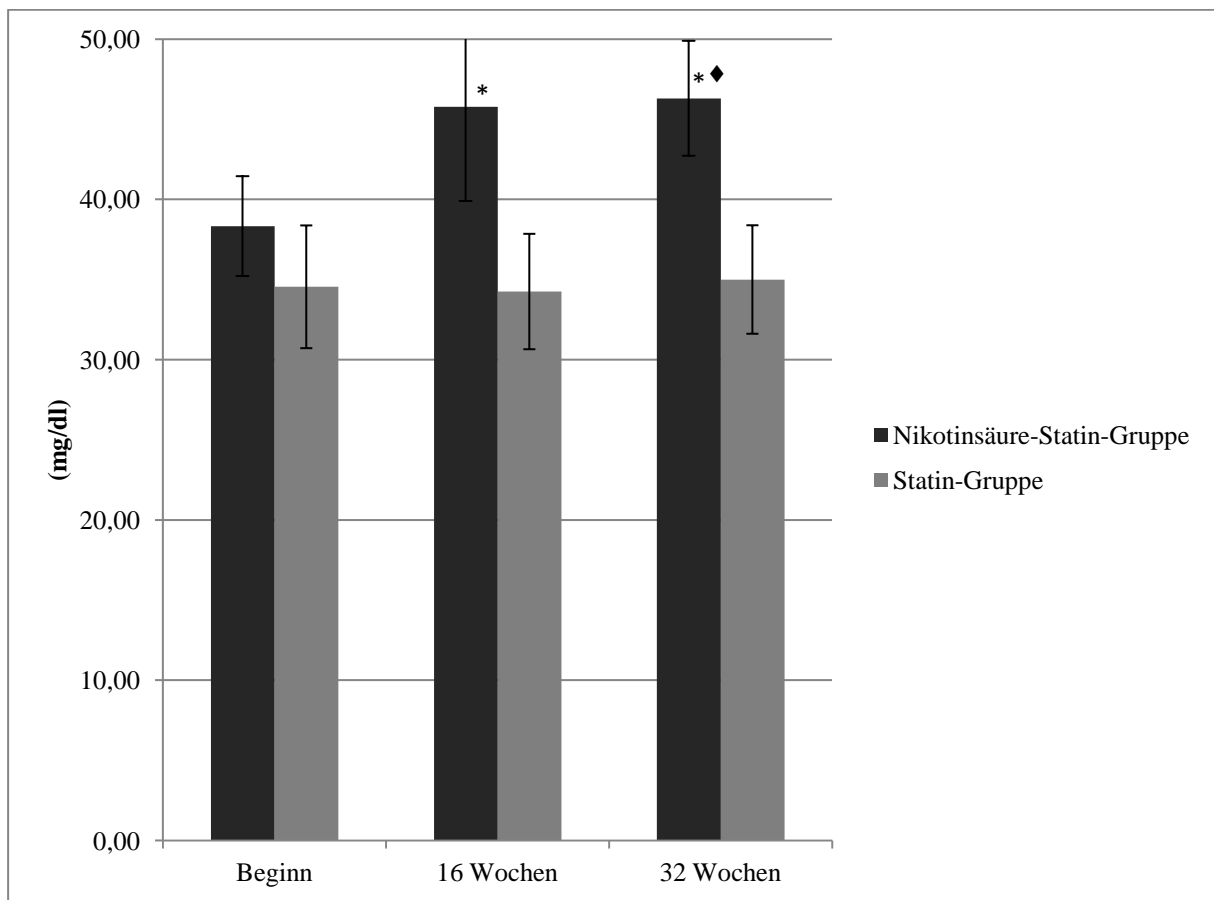


Abbildung 5: Verlauf der HDL-Spiegel beider Gruppen (Mittelwerte \pm Standardabweichung), Labor 2; Nikotinsäure-Statin-Gruppe n = 15; Statin-Gruppe n = 12; * p < 0,05 (Vergleich der Gruppen zu einem Zeitpunkt); ♦ p < 0,05 (Vergleich zum Ausgangswert der Gruppe)

3.7.1.4. Vergleich Labor 1 und Labor 2

Zwischen den Ergebnissen der beiden Labore bestand zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

3.7.2. LDL

Bei der Analyse der LDL-Werte wurde analog zur Analyse der HDL-Werte verfahren: Zum einen wurde der Verlauf der LDL-Werte der Statin-Gruppe im Vergleich zur Nikotinsäure-Statin-Gruppe untersucht. Zum anderen wurden die für die beiden Gruppen gemessenen Werte beider Labore miteinander verglichen. Zu Beginn des

Registers bestand zwischen den beiden Gruppen bei den Werten des Labors 1 kein signifikanter Unterschied. Die Veränderungen der Serumspiegel blieben unter 5% und waren in keiner Gruppe signifikant. Hinsichtlich der im Labor 2 ermittelten Werte verhielt es sich ebenso, und auch beim Vergleich der Werte der beiden Labore miteinander zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied.

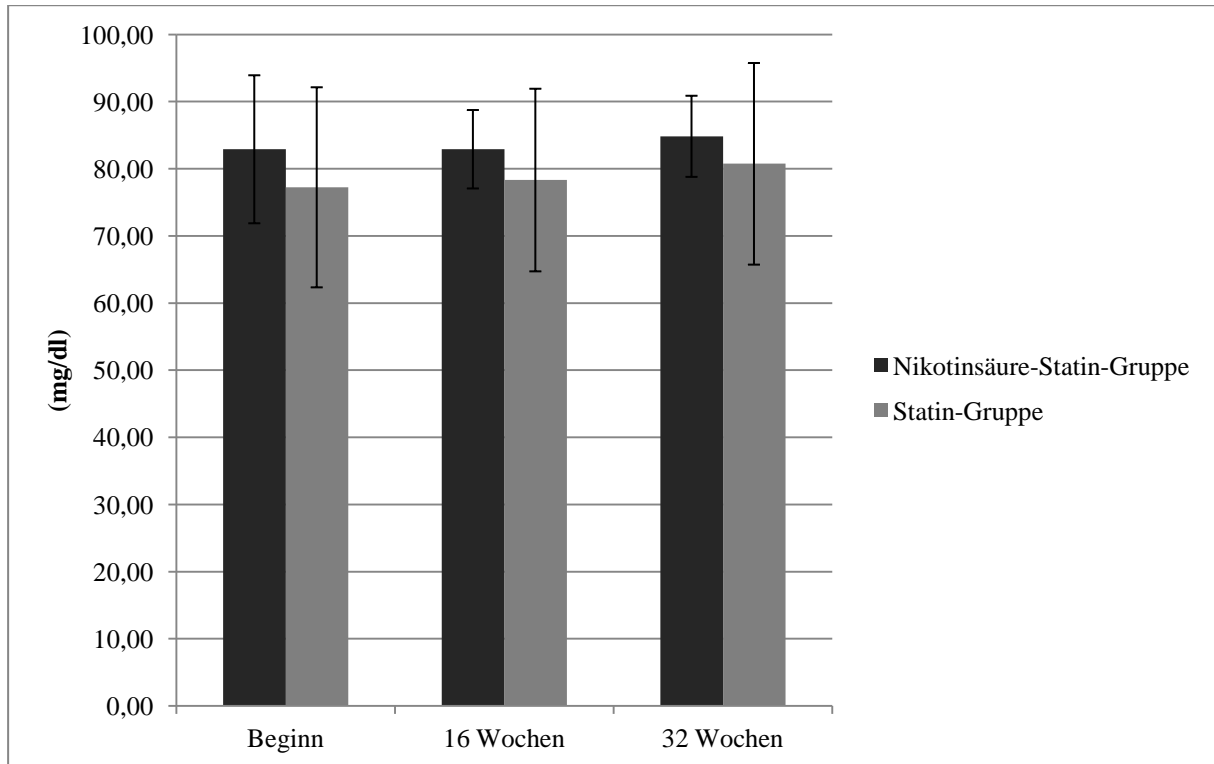


Abbildung 6: Verlauf der LDL-Spiegel beider Gruppen (Mittelwerte \pm Standardabweichung), Labor 1; Nikotinsäure-Statin-Gruppe n = 15; Statin-Gruppe n = 12

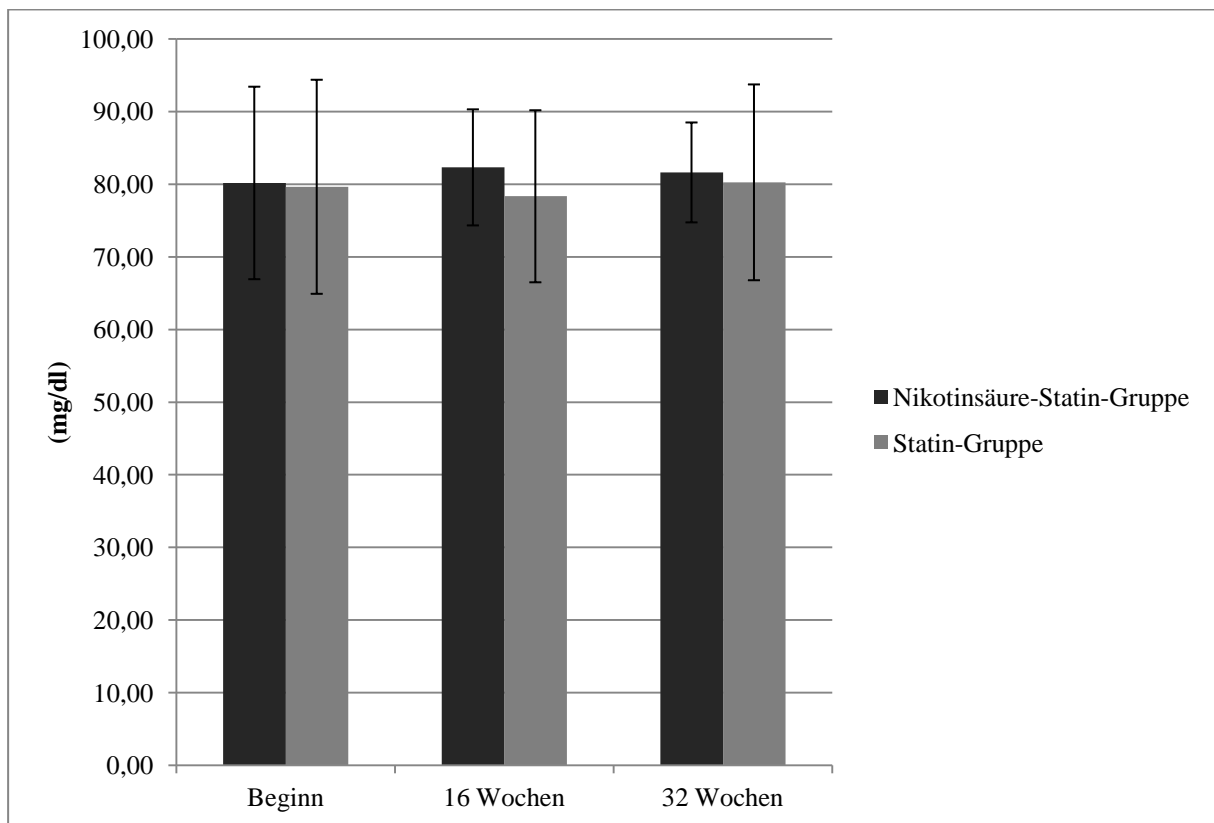


Abbildung 7: Verlauf der LDL-Spiegel beider Gruppen (Mittelwerte \pm Standardabweichung), Labor 2; Nikotinsäure-Statin-Gruppe n = 15; Statin-Gruppe n = 12

3.7.3. Gesamtcholesterin

Die Analyse aller weiteren Lipidwerte sowie der Inflammationsparameter erfolgte in gleicher Weise wie die Auswertung des HDL und LDL. Die Bestimmung erfolgte jeweils in nur einem Labor.

Bzgl. des Gesamtcholesterins lagen die Veränderungen in beiden Gruppen unter 6%, und es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder innerhalb der Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert.

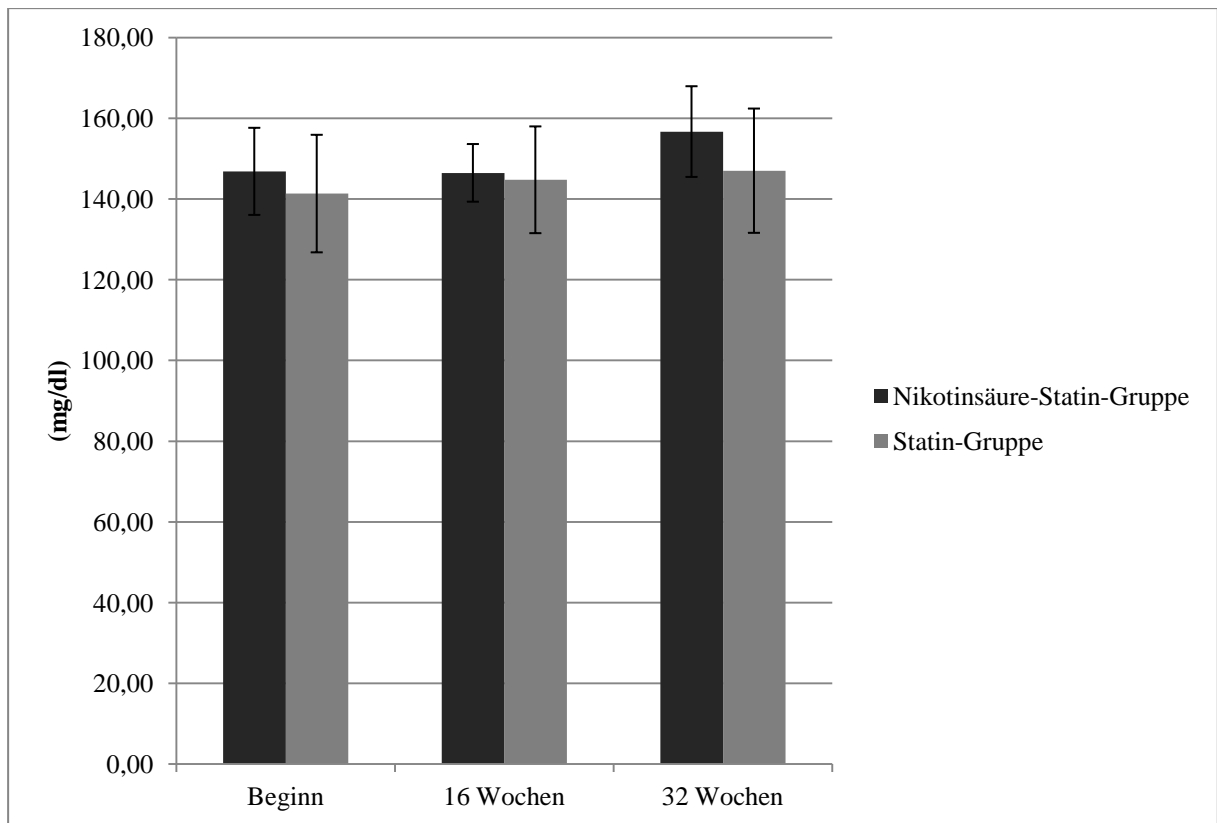


Abbildung 8: Verlauf der Gesamtcholesterin-Spiegel (mg/dl) beider Gruppen (Mittelwerte \pm Standardabweichung); Nikotinsäure-Statin-Gruppe n = 15; Statin-Gruppe n = 12

3.7.4. Triglyceride

Die Triglyceride-Spiegel waren in der Nikotinsäure-Statin-Gruppe um rund 26% nach 16 Wochen bzw. rund 8% nach 32 Wochen tendenziell rückläufig, was jedoch statistisch nicht signifikant war. In der Statin-Gruppe blieben die Werte auch im Trend unverändert.

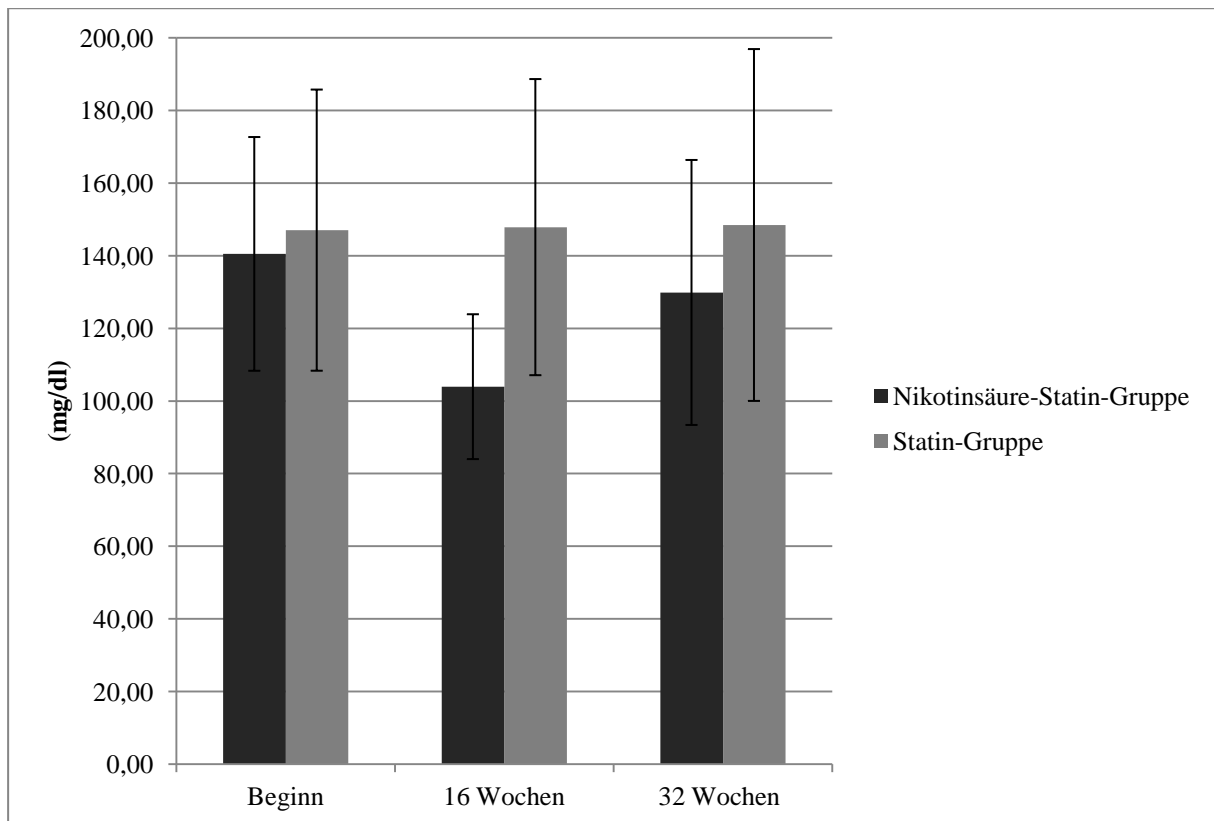


Abbildung 9: Verlauf der Triglyceride-Spiegel (mg/dl) beider Gruppen (Mittelwerte \pm Standardabweichung); Nikotinsäure-Statin-Gruppe n = 15; Statin-Gruppe n = 12

3.8. Serumspiegel der Inflammationsparameter

3.8.1. hs-CRP

Zu Beginn bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In beiden Gruppen kam es zu einem nicht signifikanten Absinken der Werte um bis zu 35%.

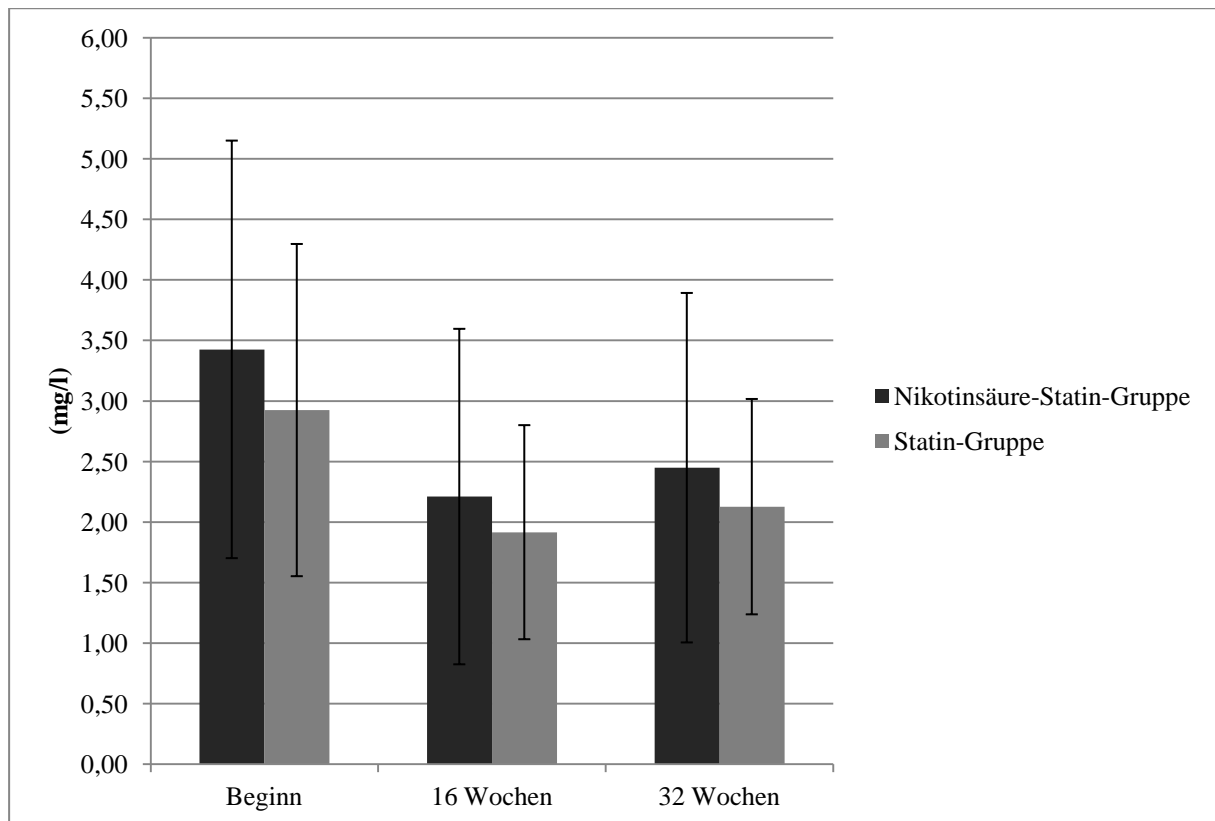


Abbildung 10: Verlauf des hs-CRP (mg/l) in beiden Gruppen (Mittelwerte \pm Standardabweichung);
Nicotinsäure-Statin-Gruppe n = 15; Statin-Gruppe n = 12

3.8.2. SAA

Zu Beginn lag kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor, und die Veränderungen im Verlauf waren jeweils nicht signifikant. In der Nikotinsäure-Statins-Gruppe waren die Werte um rund 17% rückläufig, wohingegen es in der Statins-Gruppe zu einem Anstieg um rund 36% (nach 16 Wochen) bzw. 20% (nach 32 Wochen) kam.

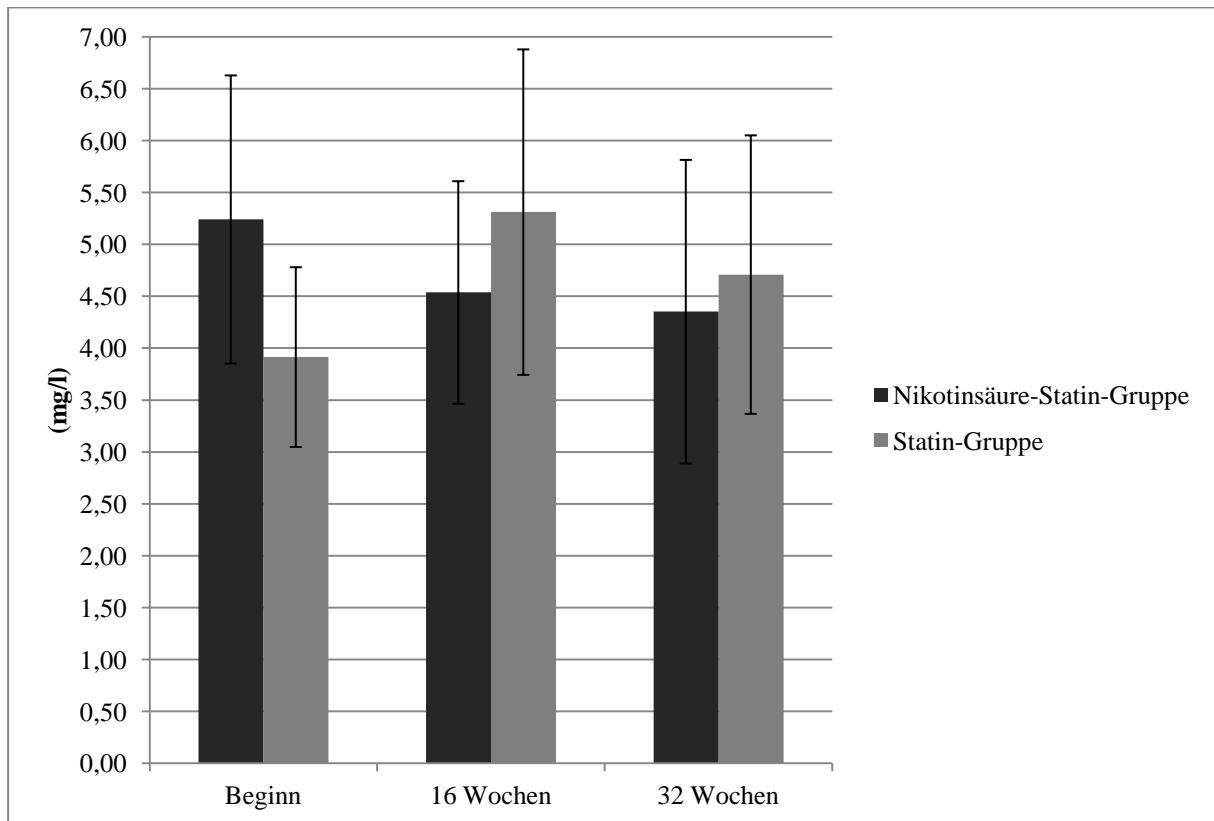


Abbildung 11: Verlauf des SAA in beiden Gruppen (Mittelwerte \pm Standardabweichung); Nikotinsäure-Statins-Gruppe n = 15; Statins-Gruppe n = 12

3.8.3. IL-6

Es bestand zu Beginn kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, und die Veränderungen in beiden Gruppen waren nicht signifikant. In der Nikotinsäure-Statin-Gruppe sank der Mittelwert nach 32 Wochen nicht signifikant um rund 6% ab. In der Statin-Gruppe hingegen kam es zu einem nicht signifikanten Anstieg um rund 28%.

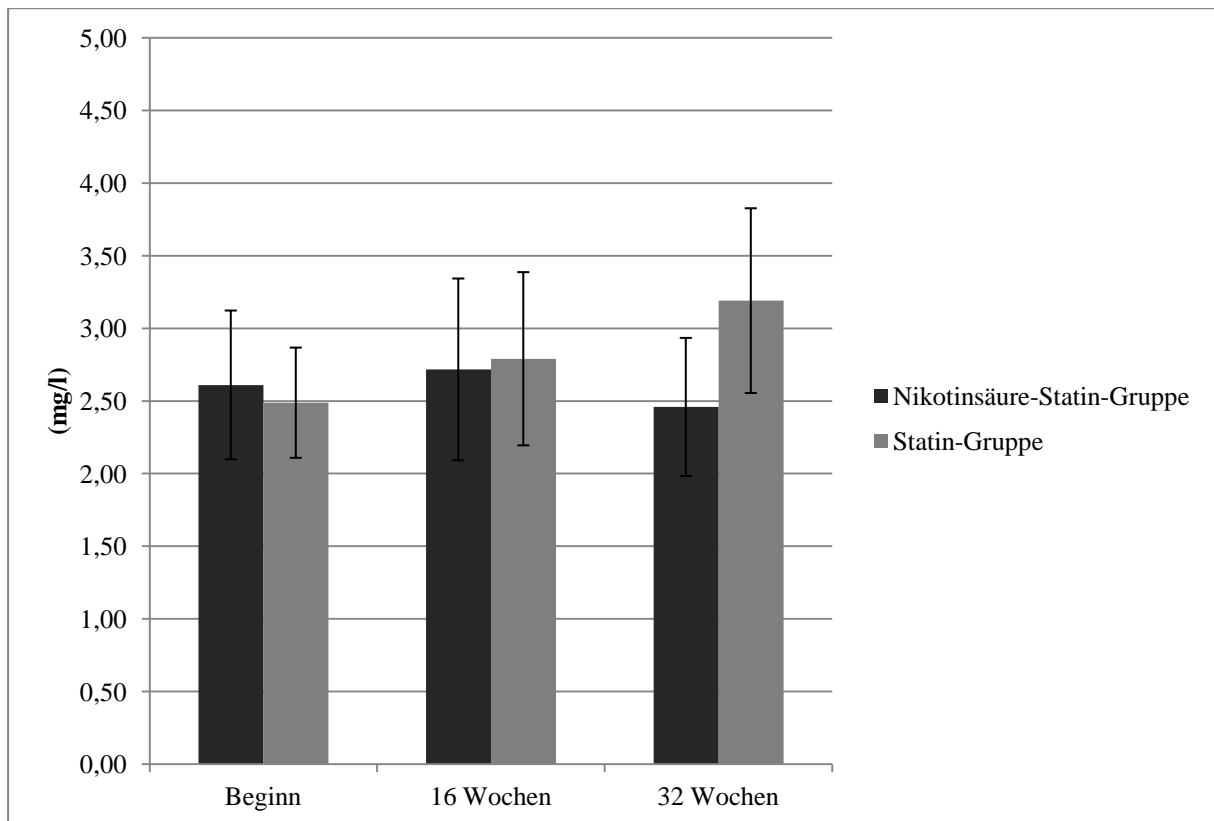


Abbildung 12: Verlauf des IL-6 (mg/dl) in beiden Gruppen (Mittelwerte \pm Standardabweichung); Nikotinsäure-Statin-Gruppe n = 15; Statin-Gruppe n = 12

3.8.4. Fibrinogen

Die beiden Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt untereinander oder im Vergleich zum Ausgangswert signifikant.

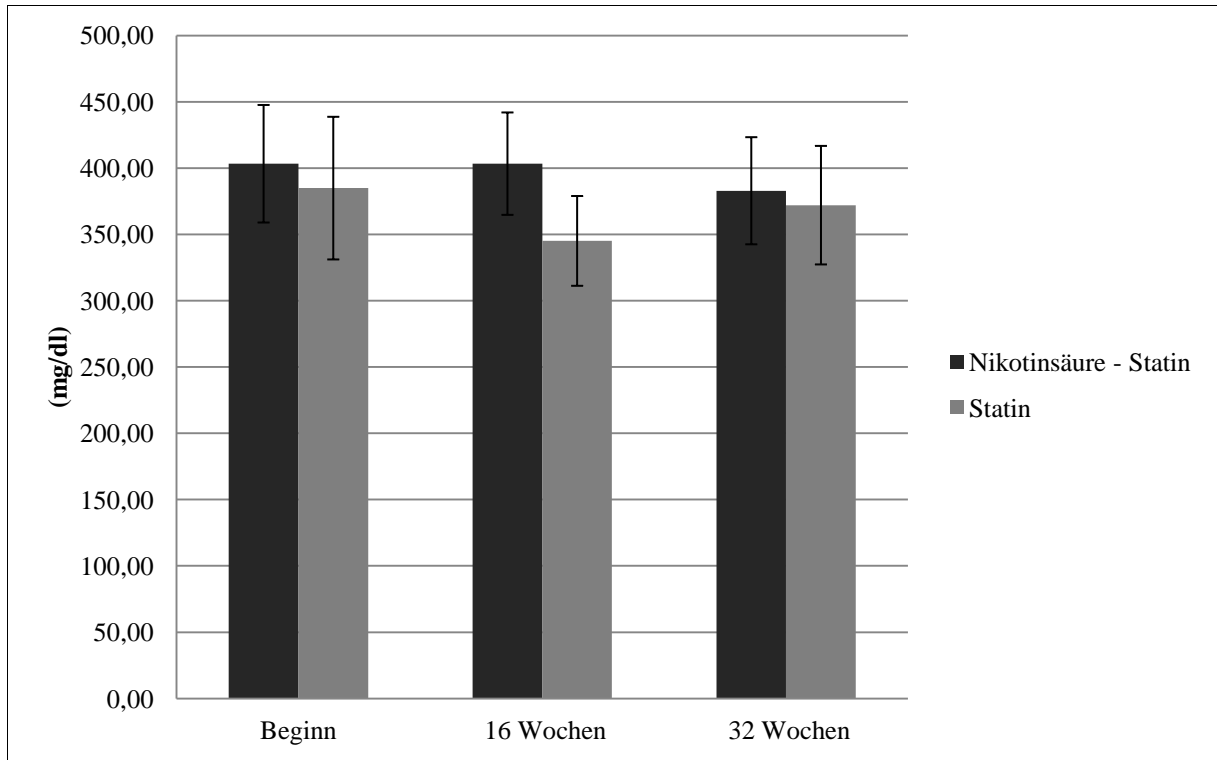


Abbildung 13: Verlauf des Fibrinogens (mg/dl) in beiden Gruppen (Mittelwerte \pm Standardabweichung); Nikotinsäure-Statin-Gruppe n = 15; Statin-Gruppe n = 12

3.9. Sicherheits-Laborparameter

3.9.1. Leberwerte (GOT; GPT; GGT)

Um mögliche hepatotoxische Effekte der Medikation zu erfassen, wurden die GOT, GPT und GGT zu Beginn und nach 16 bzw. 32 Wochen bestimmt. Es waren über den gesamten Beobachtungszeitraum keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen und zwischen den Mittelwerten der Gruppen nach 16 bzw. 32 Wochen im Vergleich mit dem jeweiligen Ausgangswert zu dokumentieren (Tabellen 16, 17, 18).

Mittelwerte GOT (U/L)	Beginn	16 Wochen	32 Wochen
Nikotinsäure-Statin-Gruppe	21,92	23,54	21,58
Statin-Gruppe	22,08	24,83	24,75

Table 16: Verlauf der GOT-Spiegel (U/L); Nikotinsäure-Statin-Gruppe n = 15; Statin-Gruppe n = 12

Mittelwerte GPT (U/L)	Beginn	16 Wochen	32 Wochen
Nikotinsäure-Statin-Gruppe	31,15	28,38	27,00
Statin-Gruppe	29,58	32,17	35,00

Table 17: Verlauf der GPT-Spiegel (U/L); Nikotinsäure-Statin-Gruppe n = 15; Statin-Gruppe n = 12

Mittelwerte GGT (U/L)	Beginn	16 Wochen	32 Wochen
Nikotinsäure-Statin-Gruppe	32,58	29,23	29,75
Statin-Gruppe	29,83	32,00	37,67

Table 18: Verlauf der GGT-Spiegel (U/L); Nikotinsäure-Statin-Gruppe n = 15; Statin-Gruppe n = 12

3.9.2. Retentionswerte (Serum-Kreatinin)

Um mögliche nephrotoxische Effekte der Medikation zu erfassen, wurde das Serumkreatinin zu Beginn und nach 16 bzw. 32 Wochen bestimmt. Die Ausgangswerte waren signifikant unterschiedlich. Nach 16 bzw. 32 Wochen war jedoch weder in der Statin-Nikotinsäure-Gruppe noch in der Statin-Gruppe eine signifikante Veränderung zu verzeichnen.

Mittelwerte Kreatinin (mg/dl)	Beginn	16 Wochen	32 Wochen
Nikotinsäure-Statin-Gruppe	0,99	0,95	1,00
Statin-Gruppe	1,24 *	1,26 *	1,25 *

Table 19: Verlauf des Serum-Kreatinins beider Gruppen; Nikotinsäure-Statin-Gruppe n = 15; Statin-Gruppe n = 12; * p < 0,05 (Vergleich der Gruppen)

3.9.3. Kreatininkinase (CK)

Um eine mögliche Nebenwirkung der Medikation auf die quergestreifte Muskulatur zu erfassen, wurde die Kreatininkinase zu Beginn und nach 16 bzw. 32 Wochen bestimmt. Zu Beginn gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. In der Statin-Gruppe kam es zu einem Anstieg der Kreatininkinase auf das 1,15-fache des Ausgangswertes, der nicht signifikant war. Unter einer additiven Medikation mit Nikotinsäure kam es zu einem signifikanten Anstieg der Serumkreatininkinase auf das 1,75-fache ohne klinische Zeichen einer Myopathie (Tabelle 20).

Mittelwerte Kreatininkinase (mg/dl)	Beginn	16 Wochen	32 Wochen
Nikotinsäure-Statin-Gruppe	85,15	135,38 *	148,85 *
Statin-Gruppe	117,92	145,75	135,92

Tabelle 20: Verlauf der Serum-Kreatininkinase beider Gruppen; Nikotinsäure-Statin-Gruppe n = 15; Statin-Gruppe n = 12; * p < 0,05 (Vergleich mit Ausgangswert)

3.10. Blutdruck-Werte in Therapiegruppe und Kontrollgruppe

In beiden Gruppen bestanden über den Zeitraum des Registers stabile Blutdruckwerte der Patienten.

	Beginn	16 Wochen	32 Wochen
Nikotinsäure-Statin-Gruppe	130 / 80 mmHg	130 / 79 mmHg	130 / 80 mmHg
Statin-Gruppe	128 / 78 mmHg	127 / 80 mmHg	129 / 79 mmHg

Tabelle 21: Verlauf der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte beider Gruppen (Mittelwerte); Nikotinsäure-Statin-Gruppe n = 15; Statin-Gruppe n = 12

3.11. Verträglichkeit und Akzeptanz der Nikotinsäure-Therapie

Ein halbes Jahr nach Beendigung des Registers erfolgte zunächst eine telefonische Befragung der Patienten zu ihrer aktuellen Medikation. Lediglich bei zwei der fünfzehn Probanden der Nikotinsäure-Statins-Gruppe wurde die Therapie fortgeführt. Beide Probanden vertrugen die Therapie weiterhin gut. Bei den restlichen dreizehn Patienten war die Therapie nach Beendigung des Registers nicht fortgeführt worden. Die Therapie mit einem Statin war bei allen Patienten beibehalten worden.

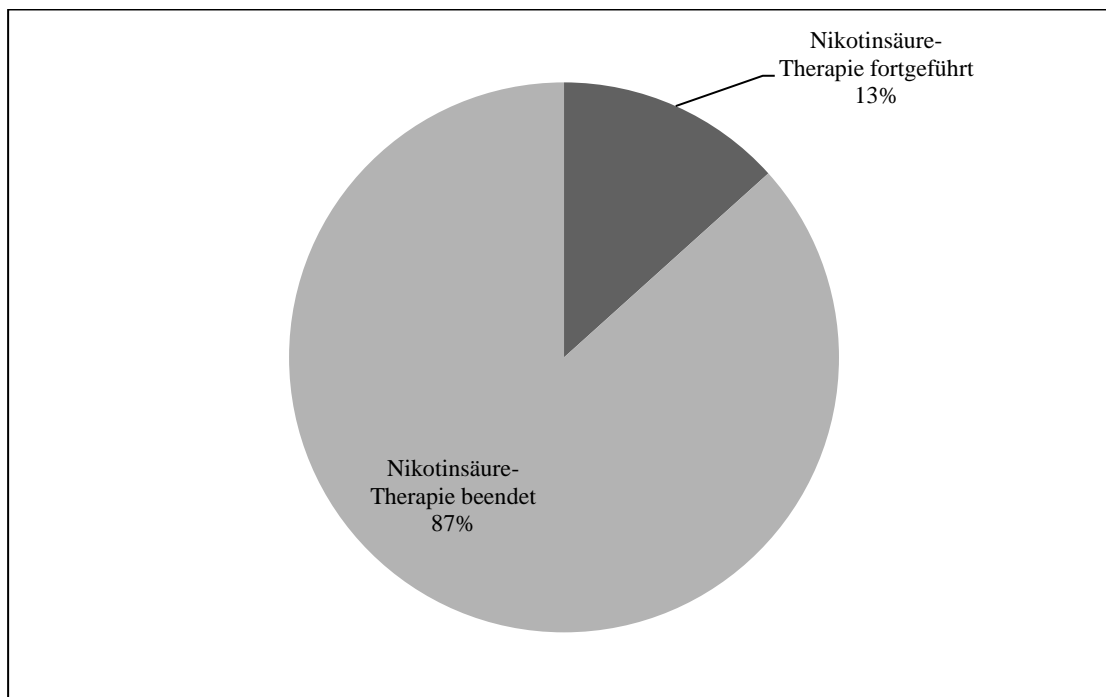


Abbildung 14: Fortführung der Nikotinsäure-Therapie in der Nikotinsäure-Statins-Gruppe sechs Monate nach Abschluss der Registers (n = 15)

Neben der Befragung der Patienten erfolgte die telefonische und schriftliche Befragung der betreuenden Hausärzte bzgl. der jeweiligen Gründe zur Beendigung der additiven Nikotinsäure-Therapie. Wie aus der Abbildung 15 ersichtlich, wurde die Therapie in rund zwei Dritteln der Fälle entweder auf Wunsch des Patienten beendet ohne dass Nebenwirkungen aufgetreten waren oder aufgrund nicht zu tolerierender Nebenwirkungen. Demgegenüber wurde bei einem Drittel der Patienten trotz guter Verträglichkeit die Therapie von Seiten des betreuenden Hausarztes abgesetzt.

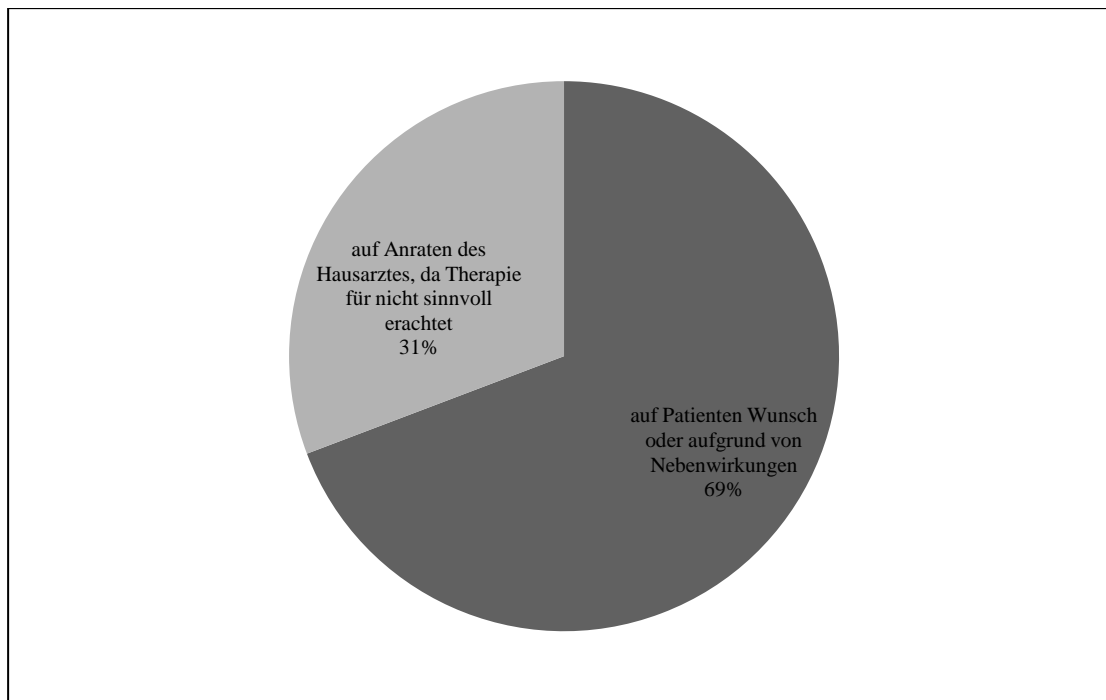


Abbildung 15: Differenzierung der Modalitäten der Therapie-Beendigung (n=13)

Die Kritikpunkte der Patienten, die sie zum Absetzen der Therapie bewogen hatten, sowie die von den Hausärzten dokumentierten Nebenwirkungen, die zu einer Beendigung der Therapie geführt hatten, geben die nachstehenden Tabellen wieder:

Kritikpunkte der Patienten (n = 6)	
Tablettengröße	2
Hohe Anzahl an täglichen Medikamenten	6

Tabelle 22: Kritikpunkte der Patienten, die ihren Hausarzt um das Absetzen der Therapie baten (Mehrfach-Nennungen waren möglich)

Nebenwirkungen (n = 3)	
Ekzematöse Hautreaktionen	1
Rezidivierende Flush-Symptomatik	2

Tabelle 23: Dokumentierte Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Therapie führten

Zur genaueren Evaluation der Akzeptanz unter den betreuenden Hausärzten wurden diese im Weiteren um eine Stellungnahme zu folgender Frage gebeten: „Halten Sie aus Ihrer persönlichen beruflichen Erfahrung heraus eine medikamentöse Anhebung erniedrigter HDL-Cholesterin-Spiegel bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung für sinnvoll?“. Dabei beantwortete nur rund die Hälfte der befragten Kollegen diese Frage mit einem „Ja“. Zwei von fünfzehn sahen diesen Therapieansatz nur bei Hochrisiko-Patienten als indiziert an, und immerhin rund ein Drittel der betreuenden Hausärzte lehnten die Therapie mit Nikotinsäure gänzlich ab (vgl. Abbildung 16).

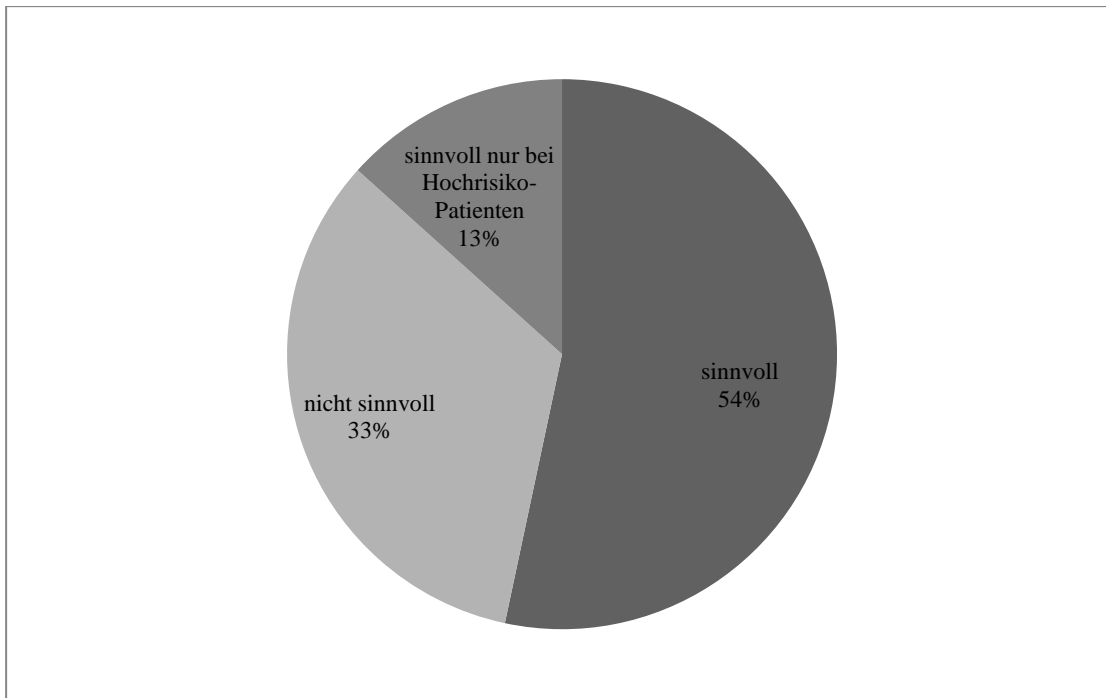


Abbildung 16: Einstellung der betreuenden Hausärzte hinsichtlich einer medikamentösen Anhebung erniedrigter HDL-Cholesterinspiegel mit Nikotinsäure; n = 15

Als Kritikpunkt wurde zum einen die Nebenwirkungshäufigkeit unter einer Nikotinsäure-Therapie genannt (insbesondere Flush, Hautreaktionen, gastrointestinale Beschwerden und ein Anstieg der Transaminasen). Neben der Problematik des Kostendrucks im Rahmen der Budgetierung im niedergelassenen Bereich fielen insbesondere die Vorbehalte hinsichtlich des Nutzens einer additiven Nikotinsäure-Therapie bei bereits bestehender Statin-Therapie auf. Rund ein Viertel der betreuenden Kollegen stuften den Effekt der Nikotinsäure auf das Lipidprofil als nur gering ein und waren von einem positiven Einfluss auf die Langzeitprognose bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung nicht überzeugt.

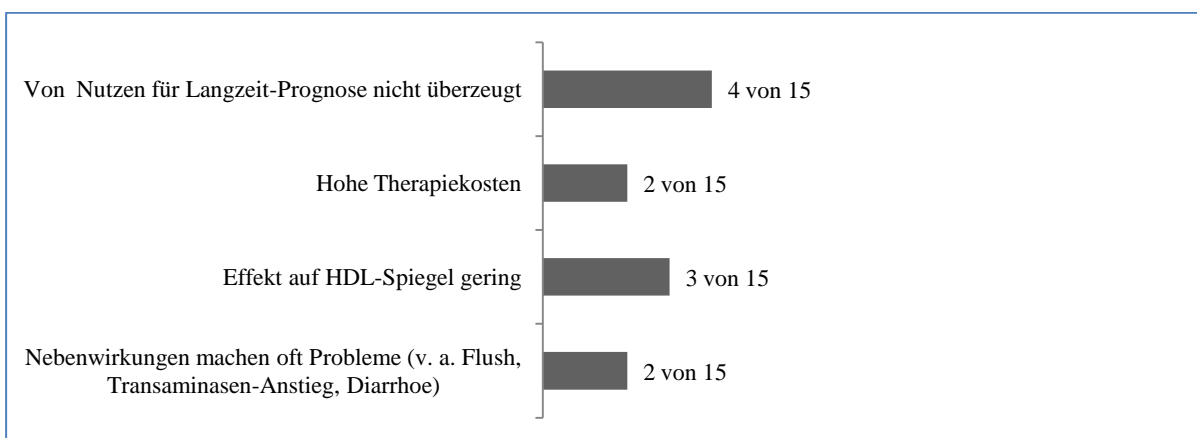


Abbildung 17: Kritikpunkte der betreuenden Hausärzte hinsichtlich einer additiven Therapie mit Nikotinsäure (n = 15; Mehrfach-Nennungen und nicht-Angabe von Kritikpunkten waren möglich)

Interessant war diesbezüglich auch die Diskrepanz bei der Akzeptanz im Vergleich zur Therapie mit Statinen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung. Bei allen Patienten war die Statin-Therapie beibehalten worden, und alle befragten Hausärzte bewerteten diesen Therapieansatz als sinnvoll.

4. Diskussion

Die Dyslipoproteinämie stellt einen wichtigen Risikofaktor bei der Entstehung und Progression der Arteriosklerose dar. Neben hohen LDL-Spiegeln sind niedrige HDL-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden. Die signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse mit konsekutiver Senkung der Morbidität- und Mortalitätsraten unter einer konsequenten medikamentösen Senkung des LDL- Spiegels ist (4S-Studie, CARE-Studie, WOSCOPS-Studie, PROVE-IT-Studie, IDEAL-ACS-Studie, MIRACL-Studie, AVERT-Studie). Eine medikamentöse Anhebung des HDL- Spiegels kann das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren (VA-HIT-Studie, Canner et al. 1986).

Ein weiterer Aspekt bei der Pathogenese der Arteriosklerose ist die vaskuläre Inflammation (Ridker et al. 2005 sowie Libby et al. 2002). Untersuchungen von Johnson et al. zeigten eine signifikante Korrelation erhöhter SAA und hs-CRP Spiegel mit kardiovaskulären Ereignissen, was die Hypothese stützt, dass ein hohes systemisches Inflamationslevel die Instabilität arteriosklerotischer Plaques fördert (Johnson et al. 2004). Neben dem SAA und dem hs-CRP wurden auch das IL-6 als proinflammatorisches Zytokin (Yudkin et al. 1999) und das Fibrinogen als Marker einer gesteigerten systemischen Inflammation mit der Atherogenese assoziiert (Sabeti et al. 2005). Die Serumspiegel verschiedener Inflamationsparameter sinken als Ausdruck des systemischen Inflamationsniveaus unter einer Verbesserung des Lipidprofils signifikant ab (Jousilahti et al. 2001). Potentielle Mechanismen könnten das Absenken des proinflammatorisch wirksamen LDLs aber auch eine direkte Immunmodulation durch die Statine selbst sein (Auer et al. 2002). Unter einer additiven Therapie mit Nikotinsäure ist in der Literatur ebenfalls ein Absinken des CRPs dokumentiert (Thoenes et al. 2007).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde daher der Einfluss einer zusätzlichen Therapie mit 1500 mg/d retardierter Nikotinsäure bei bereits bestehender Therapie mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer auf die Serumspiegel des hsCRPs, des SAAs, des IL-6 und des Fibrinogens untersucht. Zudem wurden die betreuenden Hausärzte zu Beginn der Erhebung über den Ablauf des Registers und die Indikation zur Erweiterung der Lipidtherapie aufgrund des Hochrisikoprofils der Patienten informiert. Durch eine

Befragung der Patienten und der Hausärzte mehrere Monate nach Beendigung des Registers wurde neben der Patientenakzeptanz (Erhebung von Nebenwirkungen über den Zeitraum des Registers und Erfassung von individuellen Kritikpunkten) auch die Akzeptanz des Therapieansatzes der ambulant tätigen Ärzte eruiert.

Ein zusätzlicher Aspekt der Arbeit war die Analyse der Bandbreite der intraindividuellen Schwankungen der HDL-Spiegel, da bei der Planung des Registers Variabilitäten der Serumspiegel auffielen. Im Vorfeld des Registers wurde daher zum einen eine Untersuchung zur Konstanz der HDL- Spiegel an gesunden Probanden durchgeführt und zum anderen wurden die Lipidparameter im Rahmen des Registers parallel in zwei unabhängigen Laboren bestimmt und miteinander verglichen.

4.1. Untersuchungen zur Konstanz der HDL-Spiegel

Die Erhebungen zur Konstanz bzw. Variabilität der HDL-Spiegel umfassten mehrere Ansätze: Die wiederholte Bestimmung aus derselben Probe einer Probandin, die wiederholte Proben-Entnahme an mehreren Probanden im Abstand von mind. vierundzwanzig Stunden und die Bestimmung der Werte der Patienten des Registers an allen Terminen in zwei unabhängigen Laboren.

In einem in Japan durchgeführten Vergleich von zwanzig HDL-Analysesystemen verschiedener Hersteller durch Nakamura et al. erreichten die geforderte 5% Genauigkeit dabei alle getesteten Systeme. Achtzehn der zwanzig Systeme lagen dabei sogar innerhalb der 2% Genauigkeit (Nakamura et al. 2009). Die beiden im Rahmen der vorliegenden Arbeit eingesetzten Geräte lieferten ebenfalls sehr genaue Ergebnisse, deren Abweichung von max. 1,74% vom Mittelwert der Probe deutlich unter dem für das Register veranschlagten Signifikanzniveau von 5% blieb.

In der Literatur finden sich Angaben zur biologischen Variation der Serumspiegel des HDL-Cholesterins zwischen 4,5% (Yildirimkaya et al. 1996) und 10% (Bookstein et al. 1990). Die wiederholten Probenentnahmen bei mehreren Probanden im Rahmen der vorliegenden Arbeit zur Beurteilung der intraindividuellen Schwankungen der HDL-Spiegel ergaben größere Abweichungen als zunächst angenommen. Die maximale Abweichung vom Mittelwert lag mit etwa 17% in dem Bereich, der dem zu

erreichenden Anstieg des HDLs unter einer Nikotinsäure-Therapie entsprach. Andere Probanden wiesen hingegen eine maximale Abweichung von 2,82% vom zugehörigen Mittelwert auf. Im Mittel lag die Abweichung vom Mittelwert bei 8,11%, so dass für den Mittelwert aller Probanden von einer nachweisbaren Wirkung der Nikotinsäure auch in dem untersuchten Kollektiv auszugehen war. Bei der Betrachtung der Ergebnisse unter alltäglich-klinischen Gesichtspunkten bedeutet demnach eine intraindividuelle Schwankung von rund 17% eine nicht zu unterschätzende Problematik bei der Kontrolle des individuellen Therapieerfolges unter einer Lipidtherapie.

Der dritte Aspekt, die parallele Bestimmung der Werte der Probanden des Registers in zwei unabhängigen Laboren, sollte weitere mögliche Fehlerquellen ausschließen. Obwohl zum Teil Abweichungen zwischen den Ergebnissen der Labore vorlagen, so waren diese jedoch nicht signifikant.

4.2. Einfluss einer Therapie mit 1500 mg retardierter Nikotinsäure pro Tag auf die Parameter des Lipidstoffwechsels

4.2.1. HDL

In der Literatur wird ein Anstieg des HDL unter einer Therapie mit 1000 bis 2000 mg Niaspan[®] pro Tag von 14 bis 22% angegeben (Arzneimittel-Telegramm 2004; Jg. 35, Nr. 6) bzw. in einigen Quellen sogar von bis zu 30% (Ludvic 2004).

Dieser Anstieg des HDL konnte auch im Rahmen des vorliegenden Registers dokumentiert werden. In der Statin-Gruppe blieben die HDL-Spiegel wie zu erwarten weitgehend konstant. Unter einer additiven Therapie mit 1500 mg/d Nikotinsäure war ein signifikantes Ansteigen des HDL um fast 30% (Labor 1) zu dokumentieren. Im Labor 2 betrug der maximale Anstieg rund 20% (signifikant erst nach 32 Wochen).

4.2.2. LDL

Unter einer Statin-Therapie sind dosisabhängige Reduktionen des LDL um 35 – 60% beschrieben (vgl. Lehnert: Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel 2003). Unter einer additiven Nikotinsäure-Therapie fielen die LDL-Werte nicht weiter ab. Der in plazebokontrollierten Studien gezeigte Effekt einer leichten weiteren Reduktion erhöhter LDL- und Gesamtcholesterin-Spiegel

unter 1000 bis 2000 mg Niaspan® pro Tag um 7 bis 16 % (Arzneimittel-Telegramm 2004; Jg. 35, Nr. 6) konnte somit bei dem vorliegenden Kollektiv nicht nachgewiesen werden. Die Ursache für das Ausbleiben der weiteren LDL-Senkung bleibt unklar. Eine fehlende Compliance der Patienten scheidet, berücksichtigt man den HDL-Anstieg, weitgehend aus. Die im Register untersuchten Patienten hatten ein LDL von ca. 80 mg/dl. Es ist denkbar, dass der additive Effekt der Nikotinsäure vor allem bei höheren LDL-Ausgangswerten sichtbar wird.

4.2.3. Triglyceride

In verschiedenen Studien konnte unter einer Therapie mit Nikotinsäure neben dem Anstieg des HDL ein Absinken der Triglyceride gezeigt werden (Gotto 1998). In der OCEANS-Studie konnte unter der Kombinationstherapie aus Statin und zusätzlich Nikotinsäure ein signifikanter Rückgang der Triglyceride um rund 35% erreicht werden (Karas et al. 2008). Ein tendenzielles Absinken der Triglyceride um 10- 20% unter der zusätzlichen Therapie mit 1500 mg/d retardierter Nikotinsäure war im Rahmen des Registers zwar nachzuvollziehen, die Veränderungen waren jedoch aufgrund großer Standardabweichungen nicht signifikant. Eine große intraindividuelle Schwankung der Triglyceride wurde in vielen Studien beschrieben. Yildirimkaya et al. beispielsweise fanden in day-to-day Vergleichen Schwankungen um 17% und postulierten, dass eine Risikostratifikation auf wiederholten Messungen basieren sollte (Yildirimkaya et al. 1996).

4.3. Einfluss einer Therapie mit 1500 mg retardierter Nikotinsäure pro Tag auf die Inflammationsparameter

Neben dem Anstieg der Entzündungsparameter im Rahmen akuter Ereignisse reflektiert der chronische Verlauf ihrer Serumspiegel auch die inflammatorische Aktivität innerhalb der arteriosklerotischen Plaques.

4.3.1. hs-CRP

Die Assoziation erhöhter CRP-Spiegel mit dem Auftreten der koronaren Herzerkrankung ist in Studien vielfach belegt. Exemplarisch wären hier unter anderem die British Women's Heart and Health Study (Lawlor et al. 2005) oder die Japanese coronary artery disease (JCAD) Study (Shimada et al. 2009) zu nennen. Gegenwärtig

wird das CRP dabei eher als ein Biomarker mit positiv prädiktiver Aussagekraft verstanden, als dass ein kausaler Zusammenhang angenommen wird (Lawlor et al. 2005). Analog zu den Erkenntnissen, dass unter einer Statintherapie die Serumspiegel der Inflammationsparameter absinken, belegten Thoenes et al. 2007 diesen Effekt auch für die Therapie mit Nikotinsäure (Thoenes et al. 2007). In der vorliegenden Arbeit konnte sowohl in der Nikotinsäure-Statin-Gruppe als auch in der Statin-Gruppe lediglich ein nicht signifikantes Absinken des hs-CRP beobachtet werden. Möglich erscheint an dieser Stelle die Vorstellung, dass die Serumspiegel des hs-CRP im Rahmen einer „Stresssituation“ (Hospitalisierung) zu Beginn des Registers leicht erhöht waren und sich im Verlauf auf das „individuelle Normalniveau“ abgesenkt haben. Zwar lagen alle eingeschleusten Patienten bzgl. ihrer hs-CRP-Werte zu Beginn des Registers im Normalbereich (≤ 10 mg/l), dennoch wäre es denkbar, dass dies nicht ihrem „individuellen Normalbereich“ entsprochen hat.

4.3.2. SAA

Verschiedene Studien untersuchten die Beziehung zwischen dem SAA einem Akutphase-Protein der systemischen Inflammation und der koronaren Herzerkrankung. Song et al. beschrieben das SAA als einen relevanten prothrombotischen und proinflammatorischen Marker für die Progression der Arteriosklerose und die mit ihr assoziierten Erkrankungen (Song et al. 2009). Delanghe et al. wiesen bereits 2002 nach, dass die Serumspiegel des SAA bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung signifikant höher waren als in der Kontrollgruppe. Allerdings zeigte hierbei das ebenfalls untersuchte CRP eine noch höhere positive Assoziation als das SAA (Delanghe et al. 2002). In der Untersuchung von Jousilahti et al. zeigten sich bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die eine Cholesterin-senkende Medikation einnahmen, signifikant niedrigere CRP-, Fibrinogen- und SAA-Spiegel (Jousilahti et al. 2001). Da für das CRP eine Absenkung unter Nikotinsäure-Therapie beschrieben wurde (Thoenes et al. 2007) und beide Inflammationsparameter als Biomarker der Progression der Arteriosklerose anerkannt sind, wäre für die Nikotinsäure-Statin-Gruppe eine Reduktion der SAA-Spiegel denkbar gewesen.

Im untersuchten Kollektiv war unter additiver Nikotinsäure-Gabe zwar ein Absinken der SAA-Spiegel um 17% zu dokumentieren, die Veränderungen waren jedoch nicht signifikant. In der Statin-Gruppe stieg das SAA demgegenüber nicht signifikant um

36% nach 16 Wochen bzw. um 20% nach 32 Wochen an. Somit fand sich für das SAA kein Nachweis einer reduzierten systemischen Inflammation unter additiver Nikotinsäure- Therapie. Das fehlende Absinken des SAA kann mehrere Gründe haben. Es ist vorstellbar, dass das SAA unter Statinen bereits auf einen niedrigen, nicht weiter beeinflussbaren Wert reduziert war. Auch wäre es denkbar, dass ohne konkomitante LDL Reduktion die „Antiinflammation“ weniger deutlich ausfällt.

4.3.3. IL-6

Für das IL-6 belegen Untersuchungen einen noch stärkeren positiv prädiktiven Wert für die Progression der Arteriosklerose als für andere Inflammationsparameter (Tzoulaki et al. 2005). Unter einer lipidsenkenden Therapie mit Simvastatin ist ein Absinken der IL-6 Spiegel hypercholesterinämischer Patienten zu erreichen (Musial et al. 2001) und in entsprechenden in-vitro-Untersuchungen an humanen Gefäßmuskelzellen und mononukleären Zellen konnten Loppnow et. al eine Reduktion der IL-6 Produktion um bis zu 60% unter Behandlung mit verschiedenen Statinen dokumentieren (Loppnow et al. 2011). Als Ausdruck eines antiinflammatorischen Effektes der Nikotinsäure war somit unter einer Therapie ein Absinken der IL-6-Spiegel vorstellbar gewesen. Beim vorliegenden Kollektiv fand sich in der Nikotinsäure-Statin-Gruppe jedoch lediglich ein leichtes nicht signifikantes Absinken der IL-6-Spiegel (6%). Dem gegenüber zeigte sich in der Statin-Gruppe ein nicht signifikanter Anstieg um 28%. Somit war auch bezüglich des Interleukin-6 kein Nachweis einer Reduktion des systemischen Inflammationsniveaus unter additiver Nikotinsäure-Therapie zu erbringen. Wie bei SAA kann auch für IL-6 über die fehlende Absenkung nur spekuliert werden. Erneut ist jedoch ein unter Statintherapie bereits „stabiler“ Wert oder eine fehlende antiinflammatorische Wirkung bei bereits sehr gut eingestellten Patienten (LDL unter Statin 80 mg/dl) denkbar.

4.3.4. Fibrinogen

Obwohl das Fibrinogen in der Regel eher als ein Faktor der Blutgerinnungskaskade wahrgenommen wird, konnten entsprechende Untersuchungen einen positiven prädiktiven Wert für die Progression der Arteriosklerose aufzeigen (Sabeti et al. 2005). Verschiedenste Untersuchungen, wie z. B. die PRIME Studie (Scarabin et al. 2003)

oder die Quebec Cardiovascular Study (Cantin et al. 2002) konnten auch eindeutig eine Assoziation erhöhter Fibrinogen-Spiegel mit dem Risiko für eine koronare Herzerkrankung belegen (vgl. auch Sun et al. 2008, Smith et al. 2005, Lawlor et al. 2005). Zudem wurde eine Reduktion der Fibrinogen-Spiegel unter einer Therapie mit Nikotinsäure beschrieben (Johansson et al. 1997, Philipp et al. 1998, Lin et al. 2006). Allerdings waren die Studiensettings hier anders gewählt als in der vorliegenden Arbeit. Sowohl Johansson et al. als auch Philipp et al. untersuchten den Einfluss einer alleinigen Nikotinsäuretherapie auf Patienten mit Dyslipoproteinämie ohne weitere Medikamente zur Lipidmodifikation und Lin et al. verglichen die alleinige Gabe von Nikotinsäure mit einer Fixkombination aus Nikotinsäure und einem Statin. Folglich waren die Ausgangswerte der Lipidparameter bei diesen Patienten ausgangs deutlich erhöht und neben dem Absinken der LDL- und Triglycerid-Spiegel bzw. dem Ansteigen der HDL-Spiegel war auch das Absinken der Fibrinogen-Spiegel zu dokumentieren. In beiden hier untersuchten Gruppen zeigten sich lediglich nicht-signifikante Schwankungen der Fibrinogen-Werte. Ursächlich erscheinen auch hier wieder ein unter Statintherapie bereits „stabiler“ Wert oder eine fehlende antiinflammatorische Wirkung bei bereits sehr gut eingestellten Patienten denkbar.

Bei der Bewertung der Ergebnisse für alle untersuchten Inflammationsparameter sind jedoch die großen Standardabweichungen zu berücksichtigen.

4.4. Übertragbarkeit der Studienlage auf Alltagsbedingungen

Als limitierender Faktor einer effizienten Therapie mit Nikotinsäure wird in der Literatur vorrangig das Auftreten der sog. Flush-Symptomatik als Folge einer Prostaglandin vermittelten kutanen Vasodilatation genannt. Verbesserte retardierte Präparate konnten diese Problematik bisher lediglich reduzieren (Cefali et al. 2007). In einer Untersuchung aus dem Jahr 2008 (Kamal-Bahl et al. 2008) erreichten wegen starker Flush-Symptomatik lediglich 47% der Patienten eine Tagesdosis von 1000 mg/d, was immer noch unter der anzustrebenden Dosierung von 1500 bis 2000mg/d liegt. Nur 7,6% der eingeschleusten Patienten konnten auf eine Tagesdosis von 2000mg/d eingestellt werden. Unter Berücksichtigung dieser Daten erscheinen die im Rahmen des vorliegenden Registers dokumentierten Unverträglichkeitsraten vergleichsweise gering.

Unter einer Steigerung der Tagesdosis um 500mg/d nach vier und nach acht Wochen musste die Therapie bei nur 5% der Patienten abgebrochen werden. Bei weiteren rund 30% der Patienten trat zwar eine Flush-Symptomatik auf, diese ließ jedoch an Intensität im Verlauf nach und wurde vom Patienten über den Zeitraum der Beobachtung toleriert. Wie jedoch durch die befragten Hausärzte zu erfahren war, führte diese rezidivierende Flush-Symptomatik letztlich bei zwei weiteren Patienten zur Therapiebeendigung nach Abschluss des Registers. Als möglicher Erklärungsansatz für die dennoch scheinbar vergleichsweise geringe Flush-Problematik im Vergleich mit der Literatur wäre eine besonders enge Patientenführung durch hochfrequente Arzt-Patienten-Kontakte während des Registers denkbar.

Neben den beschriebenen Nebenwirkungen der Nikotinsäure waren für die befragten Patienten vor allem zwei Kritikpunkte ausschlaggebend, die Therapie mit Nikotinsäure nicht dauerhaft fortführen zu wollen. Insbesondere die oft ohnehin schon hohe Anzahl an täglichen Medikamenten wurde als belastend empfunden. Alle Patienten, bei denen die Therapie nicht aufgrund Nebenwirkungen oder auf Anraten des Hausarztes beendet worden war, nannten diesen individuellen Kritikpunkt. Zudem wurde die große Tablettengröße des Nikotinsäure-Präparates von mehreren Patienten als unangenehm empfunden. Da zum jetzigen Zeitpunkt in Deutschland noch kein Kombinationsprodukt aus Statin und Nikotinsäure verfügbar ist, dürften aktuell die Möglichkeiten zur Verbesserung der Patienten-Akzeptanz dieses Therapieansatzes gering sein. Somit kommt der Akzeptanz der betreuenden Hausärzte eine besondere Bedeutung bei der Verbesserung der Patientencompliance zu. Nur wenn der Hausarzt, dem in der Regel ein besonders Vertrauensverhältnis entgegen gebracht wird, den eingeschlagenen Therapieansatz absolut befürwortet, wird der Patient bereit sein, eine protektive Therapie gegen einen für ihn gänzlich unmerklichen Risikofaktor trotz gewisser Unannehmlichkeiten dauerhaft zu tolerieren.

Neben der Compliance der Patienten lag daher ein weiteres Augenmerk bei diesem Register auf der Akzeptanz durch die Hausärzte. Trotz vorheriger Information über die Einstufung des betreffenden Patienten als Hochrisikopatient und die somit als sinnvoll zu bewertende Therapieerweiterung um Nikotinsäure, war die Akzeptanz der Hausärzte gering.

Die Studienlage belegt eine Reduktion der Mortalität bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und niedrigen HDL-Cholesterinwerten (Canner et al. 1986). Dennoch führten von den fünfzehn zuvor auf Nikotinsäure eingestellten Patienten trotz fehlender

bzw. geringer Nebenwirkungen lediglich zwei die Medikation fort. Die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V. empfiehlt in den aktuellen Therapieempfehlungen die zusätzliche Gabe von Nikotinsäure (und / oder Fibraten) bei Hochrisikopatienten, die unter Statinen die Therapieziele (LDL-Cholesterin < 100 mg/dl bzw. Triglyceridwerte < 150 mg/dl) nicht erreichen. (DGFF (Lipid-Liga) e.V., Stand 2011). In der Auswertung von 4000 Patienten des deutschen DYSIS-Kollektives erreichten unter einer reinen Statin-Therapie nur vier von zehn Patienten den LDL-Zielwert von < 100 mg/dl (Gitt et al. 2010). Zudem waren aufgrund eines metabolischen Syndroms mit Übergewicht und Insulinresistenz auch die HDL- und Triglyceridwerte suboptimal. Barter et al. konnten 2007 bereits zeigen, dass selbst bei einem LDL < 70 mg/dl sich das 5-Jahres-Risiko für schwerere kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit HDL-Werten < 37 mg/dl nur um 10% senken lässt (Barter et al. 2007). Um das residuale Risiko unter einer Statin-Therapie weiter zu senken, wird somit ein multidimensionales Therapiekonzept empfohlen (vgl. Empfehlungen der DGFF (Lipid-Liga) e.V., Stand 2011). Auch das aktuelle Konsensus-Statement der American Diabetes Association und American College of Coronary Foundation von 2008 empfiehlt diesbezüglich den additiven Einsatz der Nikotinsäure, wenn eine Statin-Monotherapie zum Erreichen der Therapieziele nicht ausreichend ist.

Obgleich sich der Ansatzpunkt der Nikotinsäure, nämlich die erniedrigten HDL-Spiegel in den NCEP-ATP III Leitlinien ebenso finden wie die erhöhten LDL- Spiegel, die ja den Hauptansatzpunkt der Statine darstellen, berichteten in der vorliegenden Untersuchung viele Patienten über eine eher restriktive Einstellung ihrer Hausärzte zur additiven Nikotinsäure-Therapie. Diese Einschätzung deckt sich auch mit den erhobenen Daten im Rahmen der Befragung der betreuenden Hausärzte zum Abschluss des Registers, bei der nur rund zwei Drittel der befragten Kollegen eine Therapie mit Nikotinsäure bei entsprechendem Risikoprofil als bedeutsam einstufen. Dem gegenüber beurteilten jedoch 100% der Befragten die Statin-Therapie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung als sinnvoll. Trotz umfassend belegter gefäßprotektiver Effekte mit verbesserter Endothelfunktion und reduzierter Intima-Media-Dicke (Warnholtz et al. 2009), gesenkter Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse und verminderter Progression der Arteriosklerose (HATS-Studie, Brown 2001) sowie einer Reduktion der Gesamtmortalität (Canner et al. 1986) unter einer Therapie mit Nikotinsäure ist die Akzeptanz im niedergelassenen Bereich weiterhin gering. Unter Berücksichtigung des

stetig wachsenden Budgetierungsdruckes im niedergelassenen Bereich wäre eine Betonung des finanziellen Aspektes zu erwarten gewesen. Jedoch gaben bei der Befragung nur 15% der Hausärzte diesen Punkt als entscheidungsrelevant an. Dennoch dürften auch den Tagestherapiekosten von 1,10 Euro/d (bei einer Tagesdosis von 1000 mg/d; Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. Nikotinsäure und Laropiprant (Tredaptive®). Verordnungsforum Schwerpunkt neue Arzneimittel 2009; 12: 53-54. http://www.kvbw-admin.de/data/dateiverwaltung/VoFo_12_mit_Beilage_und_Erratum.pdf (abgerufen am 09.11.2011)) bei der Akzeptanz der Therapie eine gewisse Rolle zugekommen sein. Häufiger nannten die befragten Ärzte hingegen neben der Problematik von Nebenwirkungen ihre eigene negative Beurteilung hinsichtlich der Verbesserung des Lipidprofils und insbesondere der Langzeitprognose als Gründe für eine Nicht-Verordnung von Nikotinsäure. Vor allem das Fehlen von Langzeitdaten für den Nutzen einer Kombinationstherapie aus Statinen und Nikotinsäure stellt in diesem Punkt ein Problem dar. Erst die für 2013 erwartete HPS-2-THRIVE Studie wird die Datenlage verändern.

Dennoch dürfte es schwierig sein, hinsichtlich einer Nikotinsäure-Therapie eine derart flächendeckende Akzeptanz zu erreichen wie bei der Statin-Therapie. Die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer werden seit über 20 Jahren von verschiedenen namhaften Herstellern mit großangelegten Studien erforscht und mit viel Engagement beworben. Die Rolle des HDL-Cholesterins rückte jedoch erst viel später in den Fokus des Interesses. Zudem befindet sich lediglich ein Präparat der retardierten Nikotinsäure auf dem deutschen Markt. Bei der Betrachtung der Daten der EUROASPIRE Study Group (EUROASPIRE Study Group 1997) zur Lipidtherapie zeichnete sich Mitte der Neunziger Jahre für die Statine eine noch vergleichsweise geringe Akzeptanz unter den behandelnden Ärzten ab. Intensive Informationsarbeit und positive Studienergebnisse konnten jedoch über die Jahre eine zunehmende Durchdringung der Ärzteschaft bewirken. Heutzutage ließen sich vermutlich nur schwerlich Ärzte finden, die die Reduktion des LDL-Cholesterins eines Hochrisiko-Patienten mit manifester koronarer Herzerkrankung mittels Statin-Gabe nicht als sinnvoll zur Verbesserung der Langzeitprognose einschätzen würden. Ob für die additive Nikotinsäure-Therapie bei unter Statin-Therapie nicht zufriedenstellenden HDL-Spiegeln je eine solch hohe Akzeptanz zu erreichen sein wird, bleibt abzuwarten.

5. Zusammenfassung

Bei der Pathogenese der Arteriosklerose spielt die Dyslipoproteinämie eine wichtige Rolle. Neben der Senkung erhöhter LDL-Spiegel zielt die aktuelle medikamentöse Therapie zur Risikoreduktion zunehmend auch auf die Anhebung erniedrigter HDL-Spiegel. Die wirksamste Substanz dazu ist gegenwärtig die Nikotinsäure.

Neben pathologischen Lipidwerten wurden auch erhöhte Serumspiegel verschiedener Inflammationsparameter als Risikofaktoren bei der Entstehung und Progression arteriosklerotischer Plaques identifiziert. Sowohl für die Statine als auch für die Nikotinsäure wurden in verschiedenen Studien lipid-unabhängige antiinflammatorische Effekte postuliert. In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Verlauf der Serumspiegel des hs-CRPs, des SAA, des IL-6 und des Fibrinogens unter einer additiven 32 wöchigen Nikotinsäure-Therapie bei 27 Patienten mit koronarer Herzerkrankung, niedrigem HDL und vorbestehender Statin-Therapie untersucht. Das HDL konnte durch die Gabe von Nikotinsäure um etwa 20% angehoben werden. Ein Einfluss auf die untersuchten Inflammationsparameter fand sich nicht.

Darüber hinaus lag ein Schwerpunkt der Arbeit auf der trotz guter Datenlage geringen Akzeptanz der Nikotinsäure-Therapie. Hierbei war zu eruieren, dass nur zwei Drittel der befragten Hausärzte eine additive Nikotinsäure-Therapie bei Hochrisikopatienten als bedeutsam einschätzen.

Summary

Dyslipoproteinemia represents one of the most important risk factors for atherosclerosis. Besides reducing LDL-cholesterol levels, also elevation of low HDL-cholesterol remains among the major aims of current therapies affecting lipid metabolism. Currently nicotinic acid is the drug most often used to increase HDL-cholesterol.

Beside lipid-levels, also the inflammatory response of the vessel wall is considered to be a vascular risk factor. Statins have been demonstrated to possibly affect vascular inflammation. Hence a registry was set up to identify, whether nicotinic acid would contribute to a further reduction of inflammation markers on top of established statin therapy. Previous trials have identified hs-CRP, SAA, IL-6 and fibrinogen levels to be markers of systemic inflammation and to be correlated to cardiovascular events. Hence these markers were studied in the present investigation.

27 patients with coronary heart disease, low HDL-cholesterol levels and established statin therapy were assessed in the registry. After treatment for 32 weeks, nicotinic acid lead to a significant 20% increase of HDL-cholesterol. No effect on inflammation markers was observed.

The registry also investigated patient adherence and prescriber acceptance. The majority of patients did not take the drug after the registry was finished. In most instances physicians decided to terminate the medication, as they were not convinced about the beneficial effect of a nicotinic acid treatment.

6. Abkürzungsverzeichnis

In der vorliegenden Dissertation wurden folgende Abkürzungen verwendet (s. unten).

ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANOVA	Einfaktorielle univariate Varianzanalyse
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT-II	Angiotensin-II
ATP III	Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)
BMI	Body mass index
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CETP	Cholesteryl-Ester-Transfer-Protein
CK	Kreatininkinase
CRP	C-reaktives Protein
CVD	Cardiovascular disease
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL	High density lipoprotein
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
hs-CRP	High-sensitive C-reactive protein
IDL	Intermediate density lipoprotein
IL-6	IL-6
KHK	Koronare Herzerkrankung
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase

LDL	Low density lipoprotein
NCEP	National Cholesterol Education Program
PTCA	Perkutane transluminale coronarangioplastie
SAA	Serumamyloid A
SCORE	Systemic coronary risk evaluation
SD	Standardabweichung
TG	Triglyceride
VLDL	Very low density lipoprotein
WHO	World Health Organisation

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Effekte der Therapie mit Nikotinsäure	11
Abbildung 2: Molekularer Wirkmechanismus der Nikotinsäure	12
Abbildung 3: Mechanismus der Flush-Symptomatik unter Nikotinsäure	12
Abbildung 4: Verlauf der HDL-Spiegel Labor 1	32
Abbildung 5: Verlauf der HDL-Spiegel Labor 2	33
Abbildung 6: Verlauf der LDL-Spiegel Labor 1	34
Abbildung 7: Verlauf der LDL-Spiegel Labor 2	35
Abbildung 8: Verlauf der Gesamtcholesterin-Spiegel	36
Abbildung 9: Verlauf der Triglyceride-Spiegel	37
Abbildung 10: Verlauf des hs-CRP	38
Abbildung 11: Verlauf des SAA	39
Abbildung 12: Verlauf des IL-6	40
Abbildung 13: Verlauf des Fibrinogens	41
Abbildung 14: Fortführung der Nikotinsäure-Therapie in der Nikotinsäure-Statin-Gruppe sechs Monate nach Abschluss der Registers	44
Abbildung 15: Differenzierung der Modalitäten der Therapie-Beendigung	45
Abbildung 16: Einstellung der betreuenden Hausärzte hinsichtlich einer medikamentösen Anhebung erniedrigter HDL-Cholesterinspiegel mit Nikotinsäure	46
Abbildung 17: Kritikpunkte der betreuenden Hausärzte hinsichtlich einer additiven Therapie mit Nikotinsäure	46

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über die Substanzklassen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen und ihr Einfluss auf die Serumspiegel des LDLs, des HDLs und der Triglyceride	9
Tabelle 2: Überblick über die in Deutschland verfügbaren Statine und ihre empfohlene Initial-, Standard- und Maximaldosis	10
Tabelle 3: Erhobene Daten und Laborwerte an den Kontrollterminen	16
Tabelle 4: Statindosis zur Absenkung des LDL-Cholesterins um 30-40%	17
Tabelle 5: Verwendete Geräte, Reagenzien und Bestimmungsmethoden	18
Tabelle 6: Klassifikation der belastungsabhängigen Angina pectoris (Einteilung der Canadian Cardiovascular Society)	21
Tabelle 7: Erhebungen zur Verträglichkeit und Akzeptanz	22
Tabelle 8: Darstellung der demographischen und klinischen Daten der Patienten des Kollektivs	25
Tabelle 9: Verlauf der CCS-Stadien	26
Tabelle 10: Begleitmedikation	27
Tabelle 11: Umrechnung der jeweiligen Statintagesdosis der Patienten in die Äquivalenzdosis zum Referenz-Statin Atorvastatin	28
Tabelle 12: Aufgetretene Nebenwirkungen unter oraler Gabe von 1500 mg/d Nikotinsäure	29
Tabelle 13: Wiederholte Bestimmung der HDL-Werte bei zehn gesunden Probanden ohne Medikamenteneinnahme	30
Tabelle 14: Mehrfache Bestimmung des HDL aus zwei Proben einer gesunden 27-jährigen Probandin	31
Tabelle 15: Mehrfache Bestimmung des HDL: Minimale und maximale Abweichung der Werte vom Mittelwert (absolut und prozentual)	31
Tabelle 16: Verlauf der GOT-Spiegel	42
Tabelle 17: Verlauf der GPT-Spiegel	42
Tabelle 18: Verlauf der GGT-Spiegel	42
Tabelle 19: Verlauf des Serum-Kreatinins beider Gruppen	42
Tabelle 20: Verlauf der Serum-Kreatininkinase beider Gruppen	43
Tabelle 21: Verlauf der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte beider Gruppen	43
Tabelle 22: Kritikpunkte der Patienten, die ihren Hausarzt um das Absetzen der Therapie baten	45
Tabelle 23: Dokumentierte Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Therapie führten	45

9. Literaturverzeichnis

Alber HF, Wanitschek MM, de Waha S, Ladurner A, Suessenbacher A, Dorler J, Dichtl W, Frick M, Ulmer H, Pachinger O, Weidinger F. High-density lipoprotein cholesterol, C-reactive protein and prevalence and severity of coronary artery disease in 5641 consecutive patients undergoing coronary angiography. *European Journal of Clinical Investigation* 2008; 38:372-80

Arca M; Gaspardone A. Atorvastatin efficacy in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Drugs* 2007; 67:29-42

Arzneimittel-Telegramm. Retardierte Nikotinsäure (Niaspan). 2004; 35:56
http://www.arzneimittel-telegramm.de/html/2004_06/0406056_01.html (abgerufen am 09.11.2011)

Auer J, Berent R, Laßnig E, Mauerer E, Weber T, Eber B. Antiinflammatorische Therapie mit Statinen? CRPn und Atherosklerose. *Journal für Kardiologie* 2002; 9: 299-303

Barter P. Lessons learned from the Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events (ILLUMINATE) trial. *American Journal of Cardiology* 2009; 16:104(10 Suppl):10E-5E

Barter P et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *New England Journal of Medicine* 2007; 357:1301-10

Bookstein L, Gidding SS, Donovan M, Smith FA. Day-to-day variability of serum cholesterol, triglyceride, and high-density lipoprotein cholesterol levels. Impact on the assessment of risk according to the National Cholesterol Education Program guidelines. *Archives of Internal Medicine* 1990; 150:1653-57

Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Downy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *New England Journal of Medicine* 2001; 345:1583-92

Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in coronary drug project patients: Long-term benefits with niacin. *Journal of the American College of Cardiology* 1986; 8:1245-55

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Collective Name: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine* 2004; 350:1495-504

Cantin B, Despres JP, Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Bogaty P, Bergeron J, Dagenais. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). *American Journal of Cardiology* 2002; 89:662-66

Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Medica Scandinavica* 1988; 223:405-18

Cefali EA, Simmons PD, Stanek EJ, McGovern ME, Kissling CJ. Aspirin reduces cutaneous flushing after administration of an optimized extended-release niacin formulation. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2007; 45:78-88

Cullen P, Schulte H, Assmann G. The Münster Heart Study (PROCAM). Total mortality in middle-aged men is increased at low total and LDL cholesterol concentrations in smokers but not in nonsmokers. *Circulation* 1997; 96:2128-36

Delanghe JR, Langlois MR, De Bacquer D, Mak R, Capel P, Van Renterghem L, De Backer. Discriminative value of serum amyloid A and other acute-phase proteins for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2002; 160:471-76

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen in der Ärztlichen Praxis (Stand September 2011). <http://www.lipid-liga.de/pdf/lldiagn.pdf> (abgerufen am 09.11.2011)

Dietel M, Suttorp N, Zeitz M et al. *Harrisons Innere Medizin. Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charité.* 16. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag 2005; 2459-71.

Drexel H. Niedriges HDL: Ein koronarer Risikofaktor. *Journal für Kardiologie* 2004; 11:5-6

EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE. A European society of cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. European action on secondary prevention through intervention to reduce events. *European Heart Journal* 1997; 18:1569-82

Expert Panel on Detection. Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf> (abgerufen am 09.11.2011)

Fischer S. Aktueller Stand: Diagnostik und Therapie von Fettstoffwechselstörungen. *Arzteblatt Sachsen* 2006; 10:526-29

Gitt AK, Junger C, Smolka W, Bestehorn K. Prevalence and overlap of different lipid abnormalities in statin-treated patients at high cardiovascular risk in clinical practice in Germany. *Clinical Research in Cardiology* 2010; 99:723-33

Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: The Road Ahead. *Cell* 2001; 104:503-16

Gotto AM. Triglyceride as a risk factor for coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 1998; 82:22Q-25Q

Heidrich J, Wellmann J, Hense HW, Siebert E, Liese AD, Lowel H, Keil U. Klassische Risikofaktoren für Herzinfarkt und Gesamtsterblichkeit in der Bevölkerung. 13-Jahres-Follow-up der Monika Augsburg-Kohortenstudie. Zeitschrift für Kardiologie 2003; 92: 445-54

Johansson JO, Egberg N, Asplund-Carlson A, Carlson LA. Nicotinic acid treatment shifts the fibrinolytic balance favourably and decreases plasma fibrinogen in hypertriglyceridaemic men. Journal of Cardiovascular Risk 1997; 4:165-71

Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, Ridker PM, Kelsey SF, Shaw LJ, Pepine CJ, Sharaf B, Bairey Merz CN, Sopko G, Olson MB, Reis SE. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Circulation 2004; 109:726-32

Jousilahti P, Salomaa V, Rasi V, Vahtera E, Palosuo T. The association of c-reactive protein, serum amyloid a and fibrinogen with prevalent coronary heart disease--baseline findings of the PAIS project. Atherosclerosis 2001; 156:451-56

Kamal-Bahl SJ, Burke TA, Watson DJ, Wentworth CE. Dosage, titration, and gaps in treatment with extended release niacin in clinical practice. Current Medical Research and Opinion 2008; 24:1817-21

Kamanna VS, Ganji SH, Kashyap ML. Niacin: an old drug rejuvenated. Current Atherosclerosis Reports 2009; 11:45-51

Karas RH, Kashyap ML, Knopp RH, Keller LH, Bajorunas DR, Davidson MH. Long-term safety and efficacy of a combination of niacin extended release and simvastatin in patients with dyslipidemia: the OCEANS study. American Journal of Cardiovascular Drugs 2008; 8:69-81.

Lawlor DA, Smith GD, Rumley A, Lowe GD, Ebrahim S. Associations of fibrinogen and C-reactive protein with prevalent and incident coronary heart disease are attenuated by adjustment for confounding factors. British Women's Heart and Health Study. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2005; 93:955-63

Lehnert H. (Redakteur), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (Herausgeber). Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme Verlag, 3. Auflage, 2003. S. 438

Li JJ, Li YS, Chu JM, Zhang CY, Wang Y, Huang Y, Chen J, Yuan JQ, Huang YL. Changes of plasma inflammatory markers after withdrawal of statin therapy in patients with hyperlipidemia. Clinica Chimica Acta 2006; 366:269-73

Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104:365-72

Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. Circulation 2002; 105:1135-43

Lin TH, Voon WC, Yen HW, Huang CH, Su HM, Lai WT, Sheu SH. Randomized comparative study of the effects of treatment with once-daily, niacin extended-release / lovastatin and with simvastatin on lipid profile and fibrinolytic parameters in Taiwan. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2006; 22:257-65

LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *New England Journal of Medicine* 1998; 339:1349-57

Loppnow H, Zhang L, Buerke M, Lautenschlager M, Chen L, Frister A, Schlitt A, Luther T, Song N, Hofmann B, Rose-John S, Silber RE, Muller-Werdan U, Werdan K. Statins potently reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures. *Journal of Cellular and Molecular Medicine's* 2011; 15:994-1004

Ludvic B. Niaspan – eine neue therapeutische Option zur Behandlung des niedrigen HDL. *Journal für Kardiologie* 2004; 11:7

Muntner P, Lee F, Astor BC. Association of high-density lipoprotein cholesterol with coronary heart disease risk across categories of low-density lipoprotein cholesterol: the atherosclerosis risk in communities study. *The American Journal of Medical Sciences* 2011; 341:173-80

Musial J, Undas A, Gajewski P, Jankowski M, Sydor W, Szczeklik A. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. *International Journal of Cardiology* 2001; 77:247-53

Nakamura M, Koyama I, Iso H, Sato S, Okazaki M, Kiyama M, Shimamoto T, Konishi M. Measurement performance of reagent manufacturers by centers for disease control and prevention/cholesterol reference method laboratory network lipid standardization specified for metabolic syndrome-focused health checkups program in Japan. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2009; 16:756-63

Philipp CS, Cisar LA, Saidi P, Kostis JB. Effect of niacin supplementation on fibrinogen levels in patients with peripheral vascular disease. *American Journal of Cardiology* 1998; 82:697-99

Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *Journal of the American Medical Association* 2005; 294:326-33

Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, McNamara JR, Kashyap ML, Hershman JM, Wexler LF, Rubins HB. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2001; 285:1585-91

Sabeti S, Exner M, Mlekusch W, Amighi J, Quehenberger P, Rumpold H, Maurer G, Minar E, Wagner O, Schillinger M. Prognostic impact of fibrinogen in carotid atherosclerosis: nonspecific indicator of inflammation or independent predictor of disease progression? *Stroke* 2005; 36:1400-04

Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *New England Journal of Medicine* 1996; 335:1001-09

Saely CH. Modern Lipid Management. *Journal für Kardiologie* 2008; 15:95-99

Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular disease mortality in Europe. Task force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. *European Heart Journal* 1997; 18:1231-48

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-89

Scarabin PY, Arveiler D, Amouyel P, Dos Santos C, Evans A, Luc G, Ferrieres J, Juhan-Vague I. Plasma fibrinogen explains much of the difference in risk of coronary heart disease between France and Northern Ireland. The PRIME study. *Atherosclerosis* 2003; 166:103-09

Scheen AJ. The IDEAL study comparing simvastatin 20-40 mg versus atorvastatin 80 mg for secondary prevention after myocardial infarction: between two ideas of the ideal. *Revue Médicale Liège* 2006; 61:53-59

Schwandt P, Richter W, Parhofer K. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen.* 2. Auflage. Stuttgart: Schattauer Verlagsgesellschafts mbH 2001.

Schwartz GG et al. MIRACL = Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering. *American Journal of Cardiology* 1998; 81:578

Shepherd J et al. WOSCOPS = West Of Scotland COronary Prevention Study. *New England Journal of Medicine* 1995; 333:1301

Shimada K, Fujita M, Tanaka A, Yoshida K, Jisso S, Tanaka H, Yoshikawa J, Kohro T, Hayashi D, Okada Y, Yamazaki T, Nagai R. Elevated serum C-reactive protein levels predict cardiovascular events in the Japanese coronary artery disease (JCAD) study. *Circulation Journal* 2009; 73:78-85

Smith GD, Harbord R, Milton J, Ebrahim S, Sterne JA. Does elevated plasma fibrinogen increase the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis of genetic association studies. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2005; 25:2228-33

Song C, Shen Y, Yamen E, Hsu K, Yan W, Wittig PK, Geczy CL, Freedman SB. Serumamyloid A may potentiate prothrombotic and proinflammatory events in acute coronary syndromes. *Atherosclerosis* 2009; 202:596-604

Sun AJ, Ma HL, Chen XY, Wang Y, Fang YM, Ma YL, Wang KQ, Zou YZ, Huang W, Ge JB. Association of fibrinogen and fibrinogen gene beta148 and beta854 polymorphisms with coronary heart disease. *Cardiology* 2008; 111:167-70

Thoenes M, Oguchi A, Nagamia S, Vaccari CS, Hammoud R, Umpierrez GE, Khan BV. The effects of extended-release niacin on carotid intimal media thickness, endothelial function and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *International Journal of Clinical Practice* 2007; 61:1942-48

TIMI Study Group: Ray KK, Cannon CP, Cairns R, Morrow DA, Ridker PM, Braunwald E. Prognostic utility of apoB/AI, total cholesterol/HDL; non-HDL cholesterol, or hs-CRP as predictor of clinical risk in patients receiving statin therapy after acute coronary syndromes: results from RPROVE IT-TIMI 22. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2009; 29:424-30

Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progression peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation* 2005; 112:976-83

Warnholtz A, Wild P, Ostad MA, Elsner V, Stieber F, Schinzel R, Walter U, Peetz D, Lackner K, Blankenberg S, Munzel T. Effects of oral niacin on endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled INEF study. *Atherosclerosis* 2009; 204:216-21

WHO. The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. http://www.who.int/whr/2002/en/whr02_en.pdf (abgerufen am 09.11.2011)

Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols. *American Journal of Cardiology* 1980; 46:649-54

Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47

Yildirimkaya M, Bil Gi C, Ozata M, Nazaroglu NK, Gundogan MA, Kutluay T, Karaca L. Biological variation of serum lipids and lipoproteins in patients with clinically well controlled non insulin dependent diabetes mellitus. *Endocrine Journal* 1996; 43:345-51

Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. CRP in healthy subjects-associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? , *Thrombosis and Vascular Biology* 1999; 19:972-78

10. Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

11. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. J. Kreuzer danke ich für die Überlassung des Themas, seine umfassende Betreuung und geduldige Hilfestellung bei der Erhebung der Daten und Verfassung dieser Arbeit. Insbesondere möchte ich ihm aber auch für all das danken, das ich während meiner Weiterbildungszeit für meinen weiteren beruflichen Weg von ihm als kardiologischem Chefarzt lernen durfte.

Bei Herrn Dr. René Zimmermann möchte ich mich für seine Zeit und seine unerschütterliche Ruhe bedanken, mit der er mir die Grundlagen der statistischen Datenanalyse vermittelt hat.

Darüber hinaus möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Patienten und ärztlichen Kollegen bedanken, die durch ihre Teilnahme an dem klinischen Register diese Arbeit überhaupt erst möglich gemacht haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt aber meinen Eltern und meinem Mann Carsten für Ihre immerwährende liebevolle Unterstützung sowie meiner Freundin Christina Engels, die mich stets ermutigt hat weiterzumachen.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**