

Aus dem
Bremer Institut für Herz- und Kreislaufforschung (BIHKF)
am Klinikum Links der Weser, Bremen,
in Kooperation mit der Medizinischen Klinik II der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Harm Wienbergen

**Einfluss eines langfristigen intensiven Präventionsprogrammes
nach Myokardinfarkt auf die Einstellung des Low-Density-Lipoprotein-
Cholesterins sowie weiterer Lipidfraktionen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -
vorgelegt von: Stephan Michel
aus Bassum

Lübeck 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Harm Wienbergen

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Meinolfus Strätling

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Mai 2020

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den

- Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Physiologie und Pathophysiologie des LDL-Cholesterins.....	1
1.2. Weitere Lipidfraktionen.....	2
1.3. Therapie der LDL-Hypercholesterinämie.....	3
1.4. Patientencompliance.....	5
1.5. Bedeutung von Rehabilitation und Präventionsprogrammen.....	6
1.6. Sozioökonomische Bedeutung.....	10
1.7. Fragestellung der Arbeit.....	10
2. Material und Methoden.....	11
2.1. Die IPP-Studie: Patientenkollektiv und Studiendesign.....	11
2.1.1. Datenerhebung und Visitenablauf.....	13
2.1.2. Schulungsmodule und Telefonvisiten.....	14
2.1.3. Definitionen.....	15
2.2. Erhebung und Beeinflussung des Lipidstatus.....	16
2.2.1. Lebensstilmodifikationen zur Beeinflussung des LDL-Cholesterins.....	17
2.2.2. Medikamentenempfehlungen zur Beeinflussung des LDL-Cholesterins....	19
2.3. Auswertung.....	21
3. Ergebnisse.....	23
3.1. Baseline.....	23
3.1.1. Baseline-Charakteristika.....	23
3.1.2. Cholesterinsenkende Therapie bei Entlassung.....	24
3.1.3. Lipidprofil im Akutaufenthalt.....	24
3.2. Randomisation.....	25
3.2.1. Patientencharakteristika bei Randomisation.....	25
3.2.2. Cholesterinsenkende Therapie bei Randomisation.....	26
3.2.3. Lipidprofil bei Randomisation.....	27
3.3. 6-Monats-Visite.....	28
3.3.1. Patientencharakteristika bei der 6-Monats-Visite.....	28
3.3.2. Cholesterinsenkende Therapie zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite.....	29
3.3.3. Interventionen zur LDL-Cholesterinsenkung in der Intensive-Prevention-Gruppe zwischen Randomisation und 6-Monats-Visite.....	30
3.3.4. Lipidprofil bei 6-Monats-Visite.....	31
3.4. 12-Monats-Visite.....	32
3.4.1. Patientencharakteristika bei der 12-Monats-Visite.....	32

3.4.2. Cholesterinsenkende Therapie zum Zeitpunkt der 12-Monats-Visite.....	33
3.4.3. Interventionen zur LDL-Cholesterinsenkung in der Intensive-Prevention-Gruppe zwischen 6- und 12-Monats-Visite.....	34
3.4.4. Lipidprofil bei 12-Monats-Visite.....	35
3.5. Vergleich der Endpunkte zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite.....	36
3.5.1. Änderung der Patientencharakteristika zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite.....	36
3.5.2. Änderung der Cholesterinsenkenden Therapie zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite.....	37
3.5.3. Interventionen zur LDL-Cholesterinsenkung in der Intensive-Prevention-Gruppe zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite.....	38
3.5.4. Gründe für die Nichtumsetzung von Therapieempfehlungen oder fehlende Therapieempfehlungen.....	39
3.6. 24-Monats-Visite.....	41
3.6.1. Patientencharakteristika bei der 24-Monats-Visite.....	41
3.6.2. Cholesterinsenkende Therapie zum Zeitpunkt der 24-Monats-Visite.....	42
3.6.3. Lipidprofil bei 24-Monats-Visite.....	42
4. Diskussion.....	44
4.1. Besonderheiten des Präventionsprogramms.....	44
4.2. Wirksamkeit der präventiven Strategien.....	46
4.3. Baseline und Randomisation.....	48
4.4. 6-Monats-Visite.....	50
4.5. 12-Monats-Visite.....	51
4.6. 24-Monats-Visite.....	54
4.7. Limitationen.....	55
5. Zusammenfassung.....	58
6. Literaturverzeichnis.....	59
7. Anhang.....	70
Abbildungen A-C.....	70
Tabellen I-XXIV.....	73
Abkürzungsverzeichnis.....	96
Ethikvotum.....	99
8. Danksagung.....	101
9. Lebenslauf.....	102

1. Einleitung

Die Hypercholesterinämie ist ein anerkannter Risikofaktor in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen; einer zentralen Bedeutung kommt dabei dem Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) zu. Entsprechend sind in den europäischen Leitlinien der European Society for Cardiology (ESC) eindeutige Zielwerte für den LDL-Cholesterinspiegel definiert: bei manifester koronarer Herzkrankheit (KHK) wird ein LDL-C <70 mg/dl (bzw. eine Reduktion um mindestens 50% bei einem Ausgangswert von 70-135 mg/dl) gefordert (11).

Zahlreiche Studien belegen den positiven Effekt auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität durch eine medikamentöse Senkung des LDL-Cholesterinspiegels sowohl in der Primär- als auch Sekundärprävention (5, 21, 22). Dennoch ist bekanntermaßen die Therapieadhärenz seitens der Patienten langfristig unzureichend - Studien belegen, dass Patienten mit bekannter KHK nach 2 Jahren nur noch in 36,1 - 53,7% regelmäßig ihr Statin einnehmen, obwohl eine Klasse-IA-Indikation vorliegt (4, 33). Obwohl eine intensivere Patientenbetreuung die Therapieadhärenz steigert (66), konnte in den meisten bisherigen Programmen zur Sekundärprävention trotz der intensiveren Betreuung kein signifikanter Effekt bezüglich der Güte der Cholesterin-Einstellung im Vergleich zur Standardbehandlung erreicht werden (49, 82).

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob ein modernes, intensives Präventionsprogramm nach Myokardinfarkt zu einer signifikant besseren Einstellung des LDL-C nach 12 Monaten führt.

1.1. Physiologie und Pathophysiologie des LDL-Cholesterins

Das LDL-C entsteht aus Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (VLDL) und Intermediate-Density-Lipoprotein-Cholesterin (IDL) nach Abgabe von Lipiden und stellt im Blut die Hauptcholesterinfraktion dar, die Cholesterin aus der Leber in die peripheren Körperzellen transportiert. LDL-C ist der hauptverantwortliche lipogene Faktor bei der Entstehung der Arteriosklerose (3). Die Atherogenität wird dabei insbesondere durch die Höhe der Anzahl an ApolipoproteinB-Molekülen (ApoB) bestimmt. Die Entstehung von Plaques und insbesondere vulnerablen Plaques durch Lipideinlagerungen ist ein zentraler

Faktor in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen und der Auslösung von Myokardinfarkten durch Plaquerupturen.

1.2. Weitere Lipidfraktionen

Das Gesamt-Cholesterin (Total Cholesterol, TC) stellt dem Namen entsprechend die im Serum oder Plasma bestimmte Gesamtmenge der verschiedenen Hauptcholesterinfraktionen dar. Die Bedeutung liegt vor allem in der Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos, zum Beispiel abgebildet im SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation [57]).

Das High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) wird in Leber und Darm gebildet und dient dem Cholesterin-Rücktransport aus Körperzellen zur Leber. Zudem sind aus bestimmten Unterfraktionen zusätzliche antioxidative, antiinflammatorische und antithrombotische Eigenschaften und eine Aktivierung der NO-Synthase (NO = Stickstoffmonoxid) bekannt. Diese Funktionen schützen vor Arteriosklerose (63). Jedoch sind hohe HDL-C-Werte nicht zwingend kardioprotektiv, da weniger die Gesamtmenge, sondern die HDL-Funktionalität entscheidend zu sein scheint (13, 36, 61). Dies wird in aktuellen Standard-Labortests noch nicht abgebildet.

Die Messung der Triglyzeride (TG) dient ebenfalls der Abschätzung des kardiovaskulären Risikos. Erhöhte Werte finden sich vor allem bei der Zufuhr von Nahrungsmitteln mit hohem glykämischen Index, Alkoholgenuss und Übergewicht/Adipositas. Die Werte schwanken stark je nach Art und Zeitpunkt der zuletzt eingenommenen Mahlzeit; zur generellen Risikoabschätzung reicht aber die Messung beim nicht-nüchternen Patienten (11, 34).

Auch das Lipoprotein(a) [Lp(a)] stellt einen eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Seine Plasmakonzentration ist hauptsächlich genetisch determiniert und über die Zeit stabil. Es sollte bei vorzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung oder entsprechender Familienanamnese, familiärer Hypercholesterinämie (FH) oder hohem kardiovaskulären Risiko bestimmt werden (53).

Das Non-HDL-Cholesterin (Non-HDL-C) kann insbesondere bei Patienten mit hohen TG-Leveln zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos herangezogen werden. Es setzt sich aus VLDL, VLDL-Remnants, IDL, LDL und Lp(a) zusammen und korreliert gut mit der Höhe des ApoB, das alternativ bestimmt werden kann (72).

All diese Lipidfraktionen können helfen das kardiovaskuläre Risiko weiter abzuschätzen, wie zum Beispiel bei hohen Triglyzeridwerten, wenn die LDL-C-Bestimmung zu ungenau wird (44). Allgemein stellt aber das LDL-C zum aktuellen Stand die primäre Cholesterinfraktion dar, die zum Screening, zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos, Diagnosestellung, Indikationsstellung zur Therapie und Therapieüberwachung herangezogen werden soll (11).

1.3. Therapie der LDL-Hypercholesterinämie

Zur Therapie einer LDL-Hypercholesterinämie ergeben sich entsprechend des kardiovaskulären Risikos einer Person unterschiedliche Therapieindikationen und Zielwerte.

Grundsätzlich kann das individuelle Risiko einer Person anhand verschiedener Risikoscores wie des PROCAM-Scores (29) oder des SCORE (57) abgeschätzt werden. Bei manifester koronarer Herzkrankheit liegt ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko vor, hier besteht die Indikation zur Senkung des LDL-Cholesterinspiegels auf <70 mg/dl (bzw. eine Reduktion um mindestens 50% bei einem Ausgangswert von 70-135 mg/dl) durch Lebensstilmodifikation und medikamentöse Therapie.

Zur Lebensstilmodifikation gehören primär diätetische Maßnahmen: so sollte die Zufuhr von gesättigten und Transfettsäuren reduziert werden zugunsten von ungesättigten Fettsäuren (20, 50, 51), die Ernährung sollte ballaststoffreich sein und Phytosterole enthalten (7, 24). Schwächere Evidenz besteht für eine insgesamt cholesterinarme Ernährung (35). Zu bevorzugen ist eine mediterrane Kost, die unter Anderem reich an Obst, Gemüse, Fisch, Hülsenfrüchten und pflanzlichen Fetten ist und einen reduzierten Anteil an gezuckerten Lebensmitteln/Getränken, rotem Fleisch und tierischen Fetten aufweist (18). So konnte zum Beispiel in der PREDIMED-Studie eine signifikante Reduktion von

kardiovaskulären Endpunkten (Myokardinfarkt, Apoplex, Tod aus kardiovaskulärer Ursache) um fast 30% nachgewiesen werden bei Probanden mit einer mediterranen Diät und regelmäßiger Einnahme von nativem Olivenöl oder Nüssen im Vergleich zu einer Standarddiät (20).

Zudem ist bei Übergewicht/Adipositas eine Gewichtsreduktion und/oder Reduktion des Bauchumfangs anzustreben und regelmäßige körperliche Aktivität indiziert. Ziel ist dabei ein Body-Mass-Index (BMI) $<25 \text{ kg/m}^2$ und ein Bauchumfang $<80\text{cm}$ bei Frauen und $<94\text{cm}$ bei Männern ($<90\text{cm}$ bei Asiaten [1]). Bereits eine moderate Gewichtsreduktion von 5-10% des Ausgangskörpergewichts hat einen positiven Effekt auf den Lipidstoffwechsel (14). Zum Erreichen einer Gewichtsreduktion wird ein tägliches Kaloriedefizit von 300-500 kcal empfohlen, bevorzugt organisiert im Rahmen von intensiven, strukturierten Schulungsprogrammen, um Langzeiteffekte zu erzielen (11). Des Weiteren ist regelmäßige körperliche Aktivität indiziert zum Einen durch Steigerung der Alltagsaktivität (zum Beispiel 10000 Schritte pro Tag), zum Anderen durch moderates Ausdauertraining über mindestens 30 Minuten täglich (31, 71, 77).

In den meisten Fällen können allein durch „Lifestyle“-Interventionen gerade bei manifester KHK die entsprechend niedrigen Ziel-LDL-C-Werte nicht erreicht werden, sodass ergänzend eine medikamentöse Therapie erfolgen muss. Dies röhrt daher, dass der mit der Nahrung aufgenommene Teil des Cholesterins nur ca. 15% des Serumcholesterinspiegels ausmacht, rund 85% kommen durch endogene Cholesterinsynthese zustande.

Eine Klasse IA-Indikation besteht für eine Therapie mit Statinen, die über eine Hemmung der HMG-CoA-Reduktase in der Leber wirken und dadurch die endogene Cholesterinbildung reduzieren. Dies führt zu einer gesteigerten Expression von LDL-C-Rezeptoren an der Oberfläche der Hepatozyten mit entsprechender Folge der vermehrten Aufnahme von LDL-C aus dem Blut in die Hepatozyten und dadurch sinkende Plasma-LDL-C-Spiegel. Darüber hinaus besteht Anhalt für sogenannte pleiotrope Effekte im Sinne antiinflammatorischer und antioxidativer Eigenschaften (16, 83). Entsprechend wird diese Substanzgruppe aufgrund der breiten Evidenz mit signifikanter Reduktion kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und ihrer Sicherheit als Therapie der Wahl in den Leitlinien empfohlen: in Metaanalysen konnte eine ca. 20%-ige Reduktion des kardiovaskulären Tods

und eine 23%-ige Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei einer Senkung des LDL-C-Spiegels um 40 mg/dl festgestellt werden (5, 21, 22).

Die Effektivität der LDL-C-Senkung ist dabei abhängig von Substanz, Dosis und Ansprechen des Patienten, sodass Substanz und Dosis abhängig von Serum-Verlaufsparametern individuell angepasst werden müssen (5, 56).

Eine mögliche Nebenwirkung der Statintherapie ist die Myopathie, wobei die Angaben bezüglich der Häufigkeit des Auftretens schwanken von Placeboniveau bis hin zu 15% in Beobachtungsstudien (8, 15, 52); die STOMP-Studie mit entsprechender Fragestellung erbrachte eine Häufigkeit der Statinmyopathie von 5% (55).

In Fällen, bei denen unter optimaler Statindosierung keine ausreichende Senkung des LDL-C erzielt werden kann, ist eine Kombination mit anderen Substanzgruppen indiziert. Hierbei kommt mit einer Klasse IIa-B-Indikation u.a. nach Ergebnissen der IMPROVE-IT-Studie primär Ezetimib als Hemmer der Cholesterolaufnahme aus dem Darm infrage (10). Möglich mit einer Klasse IIb-C-Indikation ist auch die Kombination mit einem Gallensäurebinder. Alternativ kommt der Einsatz der neueren Substanzgruppe der PCSK9-Inhibitoren mit ihren Vertretern Alirocumab und Evolocumab infrage (59, 64, 65, 69).

Bei Statinunverträglichkeit können alternativ die genannten Substanzgruppen als Monotherapie oder als Kombination von Ezetimib und Gallensäurebinder eingesetzt werden.

1.4. Patientencompliance

Eine langfristige Ernährungsumstellung nach einem Myokardinfarkt gelingt oftmals unzureichend. So zeigte eine prospektive Kohortenstudie aus zwei deutschen Rehabilitationskliniken, dass einem semiquantitativen Ernährungsfragebogen zufolge eine als gesund zu bezeichnende Ernährungsform vor dem Ereignis bei 30% der Patienten vorlag und durch die kardiale Rehabilitation auf 91% gesteigert werden konnte, nach einem bzw. drei Jahren aber wieder abfiel auf 49% bzw. 42% (75).

Ähnlich verhält es sich mit regelmäßiger körperlicher Aktivität, die weniger als die Hälfte der Patienten längerfristig betreibt (19, 76). Auch gelingt eine Gewichtsreduktion um >5% bei Übergewicht oder Adipositas den ENRICHD-Daten zufolge nur in 27% der Fälle, bei 18%

in diesem Kollektiv kam es nach dem Myokardinfarkt sogar zu einer Gewichtszunahme um mehr als 5% (45).

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass die Medikamentencompliance für Statine trotz der gut belegten Reduktion von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität langfristig unzureichend ist. Trotz bestehender kardiovaskulärer Erkrankung und guter Indikation erfolgt eine regelmäßige Einnahme nach zwei Jahren nur noch in 36,1 - 53,7% der Fälle (4, 33, 47, 70). Eine Analyse aus Israel konnte als Prädiktoren einer niedrigen Compliance jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, niedrigen sozio-ökonomischen Status, Fehlen von Diabetes mellitus oder Bluthochdruck, ein niedriges Ausgangs-LDL <130 mg/dl sowie Fehlen einer Begleitmedikation oder eines regelmäßigen Kontakts zum Gesundheitssystem festmachen (12).

Positiven Einfluss auf die regelmäßige Statineinnahme hat die regelmäßige Erinnerung an die Einnahme (Steigerung um 6-24%), die Vereinfachung des Medikamentenregimes (Steigerung um 11%) sowie die Patienteninformation und -schulung (Steigerung um 13% [66]).

1.5. Bedeutung von Rehabilitation und Präventionsprogrammen

In Deutschland sind Rehabilitationsprogramme nach Myokardinfarkt gut etabliert. Inwiefern eine in der Regel dreiwöchige stationäre oder ambulante Rehabilitation langfristigen Einfluss auf die Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren hat, wurde in mehreren Studien, zum Beispiel im Rahmen der prospektiven KAROLA-Studie oder der INKA-Studie, analysiert: es zeigt sich, dass die dreiwöchige Rehabilitation kurzfristig zu einer deutlichen Senkung der Risikofaktoren führt, im Langzeitverlauf verschlechtert sich die Einstellung der Risikofaktoren aber wieder (25, 43, 62, 67).

Durch eine Rehabilitation sinkt die Rate an Rehospitalisierungen und die Lebensqualität steigt. Zu Einflüssen auf Morbidität und Mortalität gibt es unterschiedliche Ergebnisse, je nach Art des Rehabilitationsprogramms und des untersuchten Patientenkollektivs - während Metaanalysen mit internationalen Studien keinen signifikanten Effekt auf die Langzeitmortalität zeigen, konnte für deutsche kardiale Rehabilitationsprogramme in verschiedenen Registern, Studien und Metaanalysen ein signifikanter Effekt auf Morbidität

und Mortalität nachgewiesen werden (2, 6). Dennoch ist die Güte der Einstellung der einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren im Langzeitverlauf unzureichend bzw. deutlich verbesserungswürdig, wie u.a. die Analysen aus den europäischen Surveys EUROASPIRE I bis V gezeigt haben:

Die EUROASPIRE-Daten belegen, dass gemessen an den vorhandenen Leitlinien (11, 32, 57, 60) die langfristige Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Alltag unbefriedigend ist: der Vergleich der Daten aus EUROASPIRE I (1995-1996 [81]), II (1999-2000 [40]), III (2006-2007 [41]), IV (2012-2013 [42]) und zuletzt V (2016-2017 [39]) aus zuletzt 27 Ländern bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit zeigt u.a. über die Zeit keinen relevanten Unterschied in der Rate an Rauchern und Hypertonikern und eine signifikante Zunahme an Patienten mit Diabetes mellitus und Adipositas (von 25% in EUROASPIRE I auf zuletzt 38% in EUROASPIRE V). Eine Verbesserung ist allerdings beim Gesamt-Cholesterin (TC) zu beobachten: der Anteil von Patienten mit einem TC >173 mg/dl (4,5 mmol/l) sank von 94,5% in EUROASPIRE I über 76,7% in II auf 46,2% in III ($p <0,0001$), insbesondere zurückzuführen auf den häufigeren Einsatz von Statinen. Das im Rahmen von EUROASPIRE IV bestimmte LDL-C lag allerdings in 80,5% der Fälle bei ≥70 mg/dl (1,8 mmol/l), in EUROASPIRE V waren immerhin noch 71% nicht leitliniengerecht eingestellt; 80% der Probanden nahmen dabei ein Statin ein.

Mehrere Studien haben in der Vergangenheit daher Effekte auf verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren im Rahmen von weiterführenden Präventionsprogrammen untersucht. Das Studiendesign und die formulierten Endpunkte variierten dabei:

Bereits in den 1980er und -90er Jahren wurden Programme zur Risikofaktorintervention untersucht. So konnten im Rahmen des Lifestyle Heart Trial (Interventionsziele fettarme, vegetarische Ernährung, Raucherentwöhnung, Stress-Management und moderates Ausdauertraining), der Heidelberger Regressionsstudie (über intensives körperliches Training und fettarme Ernährung) und dem Stanford Coronary Risk Intervention Project (über fettarme Ernährung, Bewegung, Gewichtsreduktion, Raucherentwöhnung und lipidsenkende Medikation) bereits positive Effekte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren durch entsprechende Interventionen nachgewiesen werden (28, 54, 68).

Anfang der 2000er Jahre untersuchte die italienische, multizentrische GOSPEL-Studie bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit durchlaufener kardialer Rehabilitation im Rahmen eines dreijährigen Schulungsprogramms Effekte auf kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt und andere Endpunkte (23). Zwar konnte der primäre kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nichttödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall sowie Hospitalisation aufgrund von Angina pectoris, Herzinsuffizienz oder ungeplanter Revaskularisation nicht signifikant reduziert werden, es zeigte sich jedoch u.a. eine signifikant niedrigere Anzahl von nichttödlichen Myokardinfarkten und positive Effekte auf Bewegung, Ernährung und Körbergewicht.

Die 2008 veröffentlichte EUROACTION-Studie untersuchte Präventionseffekte bei Probanden mit manifester KHK oder hohem kardiovaskulären Risiko durch ein durch Krankenschwestern (Study nurses, SN) koordiniertes Präventionsprogramm (82). Während sich hier u.a. eine signifikante Besserung des Blutdrucks und bei Rauchern ein deutlicher Trend zur Nikotinkarenz in der Präventionsgruppe im Vergleich zu Usual Care zeigte, konnte bei den Lipiden kein signifikanter Unterschied erzielt werden: zwar zeigte die Präventionsgruppe ein signifikant gesünderes Ernährungsverhalten (mehr Verzehr von Obst und Gemüse, mehr Fisch), das Ziel des Erreichens eines Gesamtcholesterins von unter 192 mg/dl (5 mmol/l) differierte in beiden Gruppen aber nicht. Immerhin konnte die Probandengruppe mit hohem kardiovaskulären Risiko ihr Gesamtcholesterin in einem Jahr signifikant häufiger um insgesamt 12,7% senken ($p = 0,02$). Zudem wurden in der Präventionsgruppe häufiger Statine verordnet (86% versus 80%; $p = 0,04$). Das LDL-C war kein primäres Therapieziel.

In der RESPONSE-2-Studie wurden Probanden nach akutem Koronarsyndrom (ACS) und/oder koronarer Revaskularisation mit mindestens einem Lebensstil-assozierten kardialen Risikofaktor wie Übergewicht ($BMI > 27 \text{ kg/m}^2$), körperlicher Inaktivität oder Rauchen 1:1 randomisiert einer Präventionsgruppe versus Usual Care zugeordnet (49). Probanden der Präventionsgruppe wurden in kommerzielle „Lifestyle“-Programme (wie zum Beispiel Weight Watchers[®]) zur Risikofaktorintervention in den Niederlanden eingeschlossen und der Effekt auf die Risikofaktorreduktion nach einem Jahr gemessen (definiert als $\geq 5\%$ Gewichtsreduktion, $\geq 10\%$ Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest und

Nachweis von Cotinin im Urin). Von 711 der ursprünglich 824 eingeschlossenen Probanden waren 1-Jahres-Daten erhältlich: es zeigte sich eine Erfolgsquote von 37% in der Präventionsgruppe versus 26% in der Kontrollgruppe ($p = 0,002$), wobei dieses positive Ergebnis ganz wesentlich durch eine Gewichtsreduktion, nicht durch eine Verbesserung anderer Risikofaktoren bedingt war. 70% bzw. 68% der Probanden hatten bei Studieneinschluss ein LDL-C ≥ 70 mg/dl, nach 12 Monaten lag dies bei 66% bzw. 62% weiterhin bei ≥ 70 mg/dl ($p = 0,23$), obwohl 97% in beiden Kohorten eine lipidsenkende Medikation erhielten. Einschränkend muss gesagt werden, dass eine Reduktion des LDL-C nicht in den Endpunkten definiert war.

Die 2018 veröffentlichte, ebenfalls niederländische OPTICARE-Studie vermochte eine signifikante Senkung des TC zu erzielen bei Probanden mit ACS, die nach der kardialen Rehabilitation randomisiert einem 9-monatigen Programm versus Usual Care zugewiesen wurden (TC 150 mg/dl vs 165 mg/dl; $p < 0,001$ [74]). Auch das LDL-C konnte signifikant häufiger in den Zielbereich von < 70 mg/dl gesenkt werden (31% versus 21% nach 18 Monaten; $p = 0,012$). Der primäre Endpunkt einer signifikanten Senkung des SCORE nach 18 Monaten fiel allerdings negativ aus. Kontrolluntersuchungen des Lipidprofils im Studienverlauf einhergehend zum Beispiel mit Medikamentenempfehlungen fanden nicht statt. Ebenso wurde die Alltagsaktivität nicht systematisch erfasst.

Zusammenfassend zeigen diese Beispiele bisheriger Präventionsprogramme, dass durchaus signifikante Effekte auf kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Blutdruck, Ernährungs- und Bewegungsverhalten, Rauchverzicht, etc. in strukturierten Programmen erreicht werden können.

OPTICARE konnte dabei als bisher einzige Interventionsstudie signifikante Effekte auf das LDL-C belegen, wobei sekundärpräventive Maßnahmen nicht in vollem Umfang ausgeschöpft wurden (zum Beispiel durch Medikamenteninterventionen). 69% der Probanden erreichten trotz der Interventionen nicht den leitliniengerechten Zielbereich, sodass offenbleibt, ob nicht ein größerer Teil der Patienten den Zielwert eines LDL-C < 70 mg/dl durch ein modernes Präventionsprogramm mit multimodalem Ansatz erreichen kann.

1.6. Sozioökonomische Bedeutung

Nach Angaben des Deutschen Herzberichts 2018 verstarben 2016 122.274 Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen, davon 48.669 an einem akuten Myokardinfarkt und 72.062 an einer chronisch ischämischen Herzkrankheit (17). Damit sind Herz-Kreislauferkrankungen nach wie vor die häufigste Todesursache in Deutschland. Gleichzeitig werden die höchsten Krankheitskosten im Gesundheitssystem durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursacht. Sie betragen im Jahr 2015 in Deutschland 46,4 Milliarden Euro (rund 13,7 % der gesamten Krankheitskosten in Höhe von 338,2 Milliarden Euro [73]). Diese Zahlen unterstreichen die hohe sozioökonomische Bedeutung von kardiovaskulären Erkrankungen und damit einhergehend die Relevanz einer optimalen, evidenzbasierten Prävention zur Minderung von Morbidität und Mortalität, wie sie in den Leitlinien festgelegt sind.

1.7. Fragestellung der Arbeit

Es wurde eine randomisierte Studie durchgeführt (IPP-Studie = Intensive longterm Prevention Program after myocardial infarction in northwest Germany trial), die die Effekte eines über 12 Monate angelegten Präventionsprogrammes auf die Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren nach Myokardinfarkt untersuchte (79). Probanden nach akutem Myokardinfarkt wurden 1:1 in ein intensives Präventionsprogramm versus Usual Care randomisiert.

Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt dabei auf dem Einfluss dieses Präventionsprogramms auf die Güte der Einstellung des Lipidprofils, insbesondere des LDL-Cs. Die Interventionen und Auswertungen bezüglich des Lipidstoffwechsels am Studienzentrum Bremen stellen dabei eine Substudie der gesamten IPP-Studie dar; diese Substudie bildet die entsprechende Grundlage der vorliegenden Doktorarbeit. Studienvisiten mit Kontrolle des Lipidprofils erfolgten bei Baseline sowie nach 1 (Randomisation), 6, 12 und 24 Monaten.

Fragestellung dieser Arbeit ist, ob Probanden durch das intensive multimodale Präventionsprogramm signifikant häufiger den primären Endpunkt eines LDL-C <70 mg/dl nach 12 Monaten erreichen.

2. Material und Methoden

In den folgenden Abschnitten sollen das Studiendesign, das untersuchte Patientenkollektiv für die vorliegende Doktorarbeit, die Methoden zur Optimierung des kardiovaskulären Risikoprofils unter Fokussierung auf das LDL-Cholesterin und die wissenschaftlichen Methoden näher erläutert werden.

2.1. Die IPP-Studie: Patientenkollektiv und Studiendesign

Die IPP-Studie ist eine randomisierte Studie des Bremer Institutes für Herz- und Kreislaufforschung (BIHKF) unter Beteiligung der Herzzentren Bremen und Oldenburg, in die zwischen Oktober 2013 und Januar 2016 Patienten nach akutem Myokardinfarkt (STEMI [ST-segment-Elevation-Myocardial-Infarction] und NSTEMI [Non-STEMI]) im Alter zwischen 18 und 75 Jahren eingeschlossen wurden.

Ausschlusskriterien waren ein Alter <18 oder >75 Jahre, operative Myokardrevaskularisation innerhalb von 30 Tagen nach akutem Myokardinfarkt, eine hämodynamisch relevante valvuläre Herzerkrankung, starke physische nicht-kardiale Beeinträchtigung, eine deutlich eingeschränkte nicht-kardial bedingte Prognose, Schwangerschaft, aktiver Alkohol- oder Drogenabusus, die physische, psychische oder kognitive Unfähigkeit an einem Präventionsprogramm teilzunehmen (zum Beispiel auch bei ausgeprägter Sprachbarriere) sowie die Ablehnung/fehlende Einwilligung seitens des Patienten.

Der Studieneinschluss erfolgte im Akutaufenthalt wegen eines akuten Myokardinfarktes (Baseline). Es musste sich dabei nicht um die Erstmanifestation einer KHK handeln. Nach Entlassung und in den meisten Fällen nach kardiologischer ambulanter oder stationärer Rehabilitation (in 97,5% der Fälle) erfolgte die Wiedereinbestellung nach ca. 4 Wochen zur Randomisationsvisite, in der per verblindetem Losverfahren 1:1 randomisiert wurde zur Teilnahme an einem strukturierten, 12-monatigen, Study-nurse (SN)-koordinierten Präventionsprogramm zusätzlich zur Standardtherapie (IPP) oder Usual Care (UC). Beide Gruppen erhielten Follow-Up-Visiten nach 6, 12 und 24 Monaten.

Insgesamt wurden 420 Patienten (davon 369 in Bremen) gescreent. 87 Bremer Patienten entschieden sich sekundär dann doch gegen eine Teilnahme an der Studie, sodass hier 282 Probanden randomisiert werden konnten. Bei einem Loss-to-follow-up von insgesamt 45 Probanden (20 Drop-Outs und 1 Todesfall in IPP, 22 Drop-Outs und 2 Todesfälle in UC), erreichten 117 bzw. 120 Probanden die 12-Monats-Visite. Von 105 bzw. 108 Probanden waren komplette Daten nach 24 Monaten erhältlich (*vergleiche Abbildung A, S. 70*). Der letzte Patient absolvierte dabei in 03/2018 die 24-Monats-Visite.

Beide Gruppen wurden nach medizinischen Standards behandelt und erhielten eine optimale medikamentöse Therapie (OMT). IPP beinhaltete zusätzlich zur Standardbehandlung SN-koordinierte monatliche Schulungsmodule, dreiwöchentliche Telefonkontakte zur Kontrolle von Risikofaktoren und Medikation, eine telefonische Hotline bei medizinischen Problemen sowie ärztliche Therapieempfehlungen bei unzureichend eingestellten Risikofaktoren. Im Rahmen einer Substudie zur Telemedizin wurde zudem per Schrittzähler (Incutex®) oder Fitness-Tracker (Medisana® ViFit) seit 02/2015 die körperliche Aktivität ermittelt.

Primärer Endpunkt war eine Änderung in den kardiovaskulären Risikofaktoren nach 12 Monaten gemessen durch den IPP-Prevention-Score (IPP-PS), in dem je nach Güte der Einstellung Punkte für Raucherstatus, LDL-C, Blutdruck, körperliche Aktivität (kcal/Woche, erfasst per IPAQ-Fragebogen [International Physical Activity Questionnaire]), BMI und HbA1c vergeben wurden. Maximal konnte ein Score von 15 Punkten erreicht werden, der Minimalwert betrug 0 Punkte (*vergleiche Abbildung B, S. 71*).

Dieser neue Score wurde entwickelt, da bisher kein etablierter Score in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen existierte, der alle konventionellen Risikofaktoren erfasst und in den auch die körperliche Aktivität als gleichwertiger Risikofaktor einfließt, denn dieser bleibt in den meisten bisherigen Scores trotz der bekannten Bedeutung von Bewegung in der Sekundärprävention unberücksichtigt (26, 27, 80).

Sekundäre Endpunkte waren die oben erwähnten einzelnen Risikofaktoren, der zusammengesetzte Endpunkt aus schweren klinischen Ereignissen (Tod aus kardiovaskulärer Ursache, überlebter plötzlicher Herztod, nichttödlicher Myokardinfarkt

oder Apoplex, ungeplante operative oder interventionelle Koronarrevaskularisation und ungeplante Hospitalisierung aus kardiovaskulärer Ursache), Medikamentencompliance, Lebensqualität (erfasst per EURO QoL 5D-Fragebogen [EUROpean Quality of Life 5D]) und Depression (per PHQ-9-Fragebogen [Patient Health Questionnaire]).

Die Studie wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von den Ethikkommissionen der Ärztekammern Bremen, Niedersachsen sowie der Universität zu Lübeck bewilligt. Das Aktenzeichen des Ethikvotums der Universität zu Lübeck lautet 17-260. Alle Probanden willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein. Bei ClinicalTrials.gov ist die Studie unter dem Identifier NCT01896765 registriert.

Diese Doktorarbeit mit den dazugehörigen Interventionen und Auswertungen zur Lipidtherapie wurden nur im Studienzentrum Bremen durchgeführt. Insofern werden in dieser Dissertation im Folgenden auch nur die Daten der Patienten aus dem Zentrum Bremen dargestellt.

2.1.1. Datenerhebung und Visitenablauf

In Case Report Forms (CRF) wurden im Akutaufenthalt bei Myokardinfarkt die Patientencharakteristika (wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Vormedikation u.a.) und medizinischen Daten (Art des Infarktes [NSTEMI/STEMI], koronare Ein-/Mehrgefäßerkrankung, Behandlungserfolg im Infarktgefäß [Thrombolysis In Myocardial Infarction = TIMI-Fluss], kardiogener Schock, Reanimation, Ejektionsfraktion u.a.) nach schriftlicher Patienteneinwilligung erfasst. Es erfolgte eine Blutdruck- und nach Verfügbarkeit Langzeit-Blutdruckmessung, die Erfassung des Body Mass Index (BMI), Hüft- und Taillenumfangs sowie eine Bestimmung von Blutbild, Kreatinin, TC, HDL-C, LDL-C, TG, HbA1c, Cotinin und einmalig Lp(a). Per IPAQ-, EURO QoL 5D- und PHQ-9-Fragebogen wurden Daten zur körperlichen Aktivität, Lebensqualität und Depression erhoben. Diese Daten wurden in einer pseudonymisierten und passwortgeschützten Datenbank gespeichert.

In gleicher Weise wurden Daten zum Zeitpunkt nach 1 Monat (Randomisation) sowie 6, 12 und 24 Monaten per CRF (über aktuelle oder stattgehabte Symptomatik, klinische

Ereignisse, aktuelle Medikation, zwischenzeitliche Untersuchungen wie Echokardiographie und Ergometrie, Raucherstatus), IPAQ, EURO QoL 5D und PHQ-9 sowie per aktueller Bestimmung von Blutdruck, BMI, Hüft-/Taillenumfang und Laboranalytik wie oben beschrieben erhoben.

In einem Online-Portal konnten Probanden mit Schrittzählern manuell Ihre Daten eingeben oder im Falle der Nutzung von Fitnesstrackern eine direkte Datenübertragung nutzen. Der Proband konnte dabei frei zwischen Schrittzähler oder Fitnesstracker wählen. Insgesamt nutzten 79,5% der Probanden eines der Geräte; 69,7% gaben regelmäßig über mehr als 6 Monate ihre Daten ein.

2.1.2. Schulungsmodule und Telefonvisiten

Die Schulungsmodule und Telefonvisiten wurde durch die SN koordiniert. Die SN, die im Rahmen der IPP-Studie auch als „Präventionsassistentin“ bezeichnet wurde, hatte engmaschigen Kontakt zu den Patienten und Angehörigen. Sie diente als erster Ansprechpartner für die Patienten und stand im ständigen Austausch mit den Studienärzten (SA), die die SN bezüglich fachmedizinischer Fragen supervidierten.

IPP-Probanden erhielten monatliche abendliche Schulungsmodule über 12 Monate. In der Regel konnte der Proband zwischen mehreren Terminen frei wählen. Die Dauer betrug je nach Thema 2 bis 4 Stunden mit einer Gruppenstärke ≤25 Personen. Behandelt wurden Themen der kardiovaskulären Sekundärprävention und des Notfallmanagements mit einem praktischen Anteil in den meisten Modulen. Themen waren dabei Blutdruck/Blutzucker, Reanimation, Ernährung und herzgesundes Einkaufen, Yoga und Entspannung. Bei den Modulen über Ernährung (Kochen, Einkaufen) und Reanimation wurde der Partner/die Partnerin mit einbezogen.

Alle 3 Wochen nahmen die SN zudem telefonisch Kontakt zu den Probanden auf und erfragten kardiovaskuläre Risikofaktoren (Rauchen, Blutdruck, körperliche Aktivität, Ernährungsverhalten), die Medikation und kardiale Symptome. Bei Auffälligkeiten wurde entsprechend Kontakt zu einem SA aufgenommen. Zusätzlich konnten sich die Probanden

über eine Telefon-Hotline bei medizinischen Problemen direkt an das Studienteam wenden, auch der Kontakt per e-mail war möglich.

2.1.3. Definitionen

Bezüglich der Art des Myokardinfarktes (NSTEMI/STEMI) wurden die Definitionen der jeweils aktuell gültigen Leitlinien der ESC verwendet (32, 60).

Daten zur Erfassung der kardiovaskulären Risikofaktoren wurden anhand definierter anamnestischer und/oder analytischer Parameter kategorisiert:

1. Raucherstatus (ja/nein); Cotinin im Blut <14 ng/ml bei anamnestischem Nichtraucher
2. LDL-C <70, 70-100, 101-115, >115 mg/dl entsprechend der Kategorisierung der Leitlinien der ESC (11), die Bestimmung des LDL-C erfolgte dabei durch Berechnung nach der Friedewaldformel als Differenz aus TC, HDL-C und TG/5 ($\text{LDL-C [mg/dl]} = \text{TC} - \text{HDL-C} - [\text{TG/5}]$; *Weiteres siehe Abschnitt 2.2.*).
3. Blutdruck <140/90, 140/90-159/99, $\geq 160/100$ mmHg in der Gelegenheitsmessung gemessen nach 5-minütigem Sitzen in Herzhöhe nach der Riva-Rocci-Methode oder <130/80, 130/80-149/89, $\geq 150/90$ mmHg in der 24-Stunden-Messung entsprechend der Einteilung der ESC (46)
4. Körperliche Aktivität definiert anhand der beim Freizeitsport verbrauchten Energie (kcal) pro Woche erfasst per IPAQ und kategorisiert in ≤ 1000 , 1001-1500, 1501-2000, >2000 kcal/Woche
5. Body-Mass-Index (BMI) ermittelt durch die Erfassung des aktuellen Körpergewichts (kg) dividiert durch die Körpergröße (m) zum Quadrat, $\text{BMI} = \text{kg/m}^2$, eingeteilt nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation = WHO) in normalgewichtig (BMI 18,5-24,9 kg/m²), übergewichtig/Präadipositas (25-29,9 kg/m²), Adipositas Grad I (30-34,9 kg/m²), Grad II (35-39,9 kg/m²) und Grad III (≥ 40 kg/m² [30])
6. HbA1c als Anteil des glykierten Hämoglobins am Gesamthämoglobin (%Hb). Als Definition des Diabetes mellitus Typ 2 wurde nach Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes ein HbA1c >6,5 %Hb gefordert (Prädiabetes 5,7-6,4 %Hb) bzw. ein anamnestisch bekannter

Diabetes mellitus und/oder die Einnahme antidiabetischer Medikamente; die Güte der Einstellung wurde mit einem HbA1c <7, 7-7,9, ≥8 %Hb kategorisiert (9)

Weitere, zentrale erhobene Parameter waren wie folgt definiert:

1. Ejektionsfraktion (EF) als per Echokardiographie (biplan nach Simpson) oder Laevokardiographie gemessene oder abgeschätzte Auswurfffraktion des linken Ventrikels in Prozent (%), eingeteilt in erhaltene linksventrikuläre systolische Funktion (EF ≥50%), HFmrEF (Heart Failure with mild reduced Ejection Fraction, EF 40-49%) und HFrEF (Heart Failure with reduced Ejection Fraction, EF <40% [58])
2. Lebensqualität erfasst durch den EURO QoL 5D-Fragebogen als Zahlenwertangabe auf der visuellen Analogskala (VAS), wobei ein Wert von 0 die schlechteste und ein Wert von 100 die bestmögliche Lebensqualität bedeutet
3. Depression bzw. Depressivität erfasst per PHQ-9 (Punktwerte 1-4 minimale, 5-9 milde, 10-14 mittelgradige, 15-27 schwere depressive Symptomatik)

Anderweitige Parameter, insofern hier nicht näher erläutert, werden im Fließtext definiert.

2.2. Erhebung und Beeinflussung des Lipidstatus

Wie oben bereits erwähnt, erfolgte eine Erfassung von TC, HDL-C, LDL-C und TG zum Zeitpunkt von Baseline, Randomisation sowie nach 6, 12 und 24 Monaten. Die Blutentnahmen erfolgten nicht nüchtern (11, 38). Die LDL-C-Konzentration wurde dabei anhand der Friedewald-Formel bestimmt. Dieses Verfahren wird in den meisten klinischen Studien angewandt und zeigt im Alltag eine befriedigende Übereinstimmung mit dem direkt gemessenen LDL-C (37). Bei hohen TG-Werten >400 mg/dl ist die Formel nicht valide. In diesen Fällen wurde eine Wiederholung als Nüchtern-Messung angeboten, alternativ konnte eine Bestimmung des Non-HDL-C vorgenommen werden. Dieses wiederum berechnet sich als Differenz aus TC und HDL-C (Non-HDL-C [mg/dl] = TC - HDL-C). Die Apolipoproteine wurden nicht routinemäßig bestimmt. Das Lp(a) wurde einmalig im Studienverlauf analysiert.

Zu jedem Zeitpunkt der Lipidbestimmung wurde auch die aktuelle lipidsenkende Medikation erfasst (Art des Statins, Dosis, Änderung seit der letzten Studienvisite, gegebenenfalls zusätzliche oder alternative lipidsenkende Therapie [Ezetimib, Colestyramin, Colesevelam, Alirocumab, Evolocumab]) und potentielle Nebenwirkungen erfasst. Im Falle einer klinisch vermuteten Statinmyopathie konnte ergänzend mit der Routine-Labordiagnostik die Creatinkinase (CK) bestimmt werden.

Neben Empfehlungen zur Lebensstilmodifikation, die alle Probanden der IPP-Kohorte im Rahmen der monatlichen Schulungsmodule erhielten, wurden individuelle Therapieempfehlungen durch einen Studienarzt bei Nicht-Erreichen des definierten Ziel-LDL-C-Spiegels <70 mg/dl nach Bestimmung in der Randomisations- und 6-Monats-Visite gegeben.

2.2.1. Lebensstilmodifikationen zur Beeinflussung des LDL-Cholesterins

Mehrere der Module im IPP-Programm beschäftigten sich mit „Lifestyle“-Faktoren zur positiven Beeinflussung des (LDL-)Cholesterinspiegels:

Das „Kochmodul“ beinhaltete einen Theorieteil, in dem Basiswissen über die einzelnen Lipidfraktionen und Grundsätze einer gesunden Ernährungsform näher erläutert wurden. Die Probanden erhielten Informationen zu Aufbau und Funktion von Gesamt-, HDL-, LDL-Cholesterin und Triglyceriden, über entsprechende Zielwerte bei manifester KHK, über eine positive Beeinflussung durch bestimmte Ernährungsformen (mediterrane Kost), über die negativen und positiven Effekte gesättigter, ungesättigter (einfach, mehrfach, Omega-3, Omega-6) und essentieller Fettsäuren und über entsprechende Lebensmittel, die besonders mit diesen Fettsäuren angereichert sind und daher zu vermeiden oder zu bevorzugen sind. Grundlagen der medikamentösen Therapie wurden ebenfalls vermittelt und dabei vor allem die am häufigsten verordneten Substanzgruppen der Statine und Cholesterinabsorptionshemmer erklärt. Der Vortrag fand jeweils zusammen mit den Lebensgefährten/innen statt, ebenso wie der nachfolgende praktische Teil. In diesem wurden durch eine Ernährungsexpertin begleitet gemeinschaftlich herzgesunde Rezepte

gekocht, gemeinsam verzehrt und praktische Tipps zur Umsetzung einer entsprechenden Ernährungsweise im Alltag gegeben.

Ein ähnlich gestaltetes Modul zum „Einkaufstraining“ wiederholte den Theorienteil mit dem Sinn einer weiteren Vertiefung. In dem anschließenden praktischen Part wurde gemeinsam mit einer Ernährungsexpertin ein Supermarkt aufgesucht und Beispiele gesunder und ungesunder, unverarbeiteter und verarbeiteter Lebensmittel und entsprechende Alternativen aufgezeigt. Beispiellohaft wurde das Prinzip der Auflistung der Inhaltsstoffe, der Nährstoffe, der Portionsgrößen und Referenzmengen für einen durchschnittlichen Erwachsenen erläutert. Auch dieses Modul fand gemeinsam mit dem/r Partner/in statt.

Ein Themenabend umfasste das Thema körperliche Aktivität bzw. Sport und gliederte sich ebenfalls in einen theoretischen und einen praktischen Teil. Zunächst wurde Wissen über den Sinn von physischer Aktivität, Reduktion des Körpergewichts bei Übergewicht/Adipositas und Reduktion des Bauchumfangs vermittelt mit Bezug auf die positiven Effekte auf den Cholesterinspiegel, den Blutdruck, die Insulinsensitivität u.a. Im Anschluss erfolgte unter Anleitung von Physiotherapeuten eine gemeinsame sportliche Aktivität, die individuell (zum Beispiel je nach Wetterlage) gestaltet werden konnte.

Im Modul über Medikamente wurde den Probanden tieferes Wissen über Medikamente bei kardiovaskulären Erkrankungen vermittelt. Probanden erhielten Informationen über die verschiedenen Substanzklassen mit ihren typischen Vertretern und Nennung häufiger Generika. Insbesondere wurden Kenntnisse über Statine und Cholesterinabsorptionshemmer vermittelt mit Grundlagen der Wirkungsweise, der Indikationen, der Therapieüberwachung mit dem entsprechenden Zielwert eines LDL-C <70 mg/dl und potentiellen Nebenwirkungen. In diesem ärztlich geführten Modul hatten Probanden die Möglichkeit ihre individuelle Medikation mit einem Arzt durchzusprechen. Der praktische Part beinhaltete Messungen des Blutdrucks und des Gelegenheits-Blutzuckers mit konventionellen Schnelltestgeräten.

Im Rahmen der dreiwöchigen Telefonvisiten lag ein Schwerpunkt in der Erfassung der Ernährungsweise mit dem Ziel der Erinnerung an eine mediterrane Ernährungsform. So

wurde erfragt, ob herzgesunde Rezepte, wie sie im Rahmen des „Kochmoduls“ vermittelt wurden, Anwendung finden, welche Art von Öl verwendet werde und Ähnliches.

2.2.2. Medikamentenempfehlungen zur Beeinflussung des LDL-Cholesterins

Alle Patienten wurden mit einer optimalen medikamentösen Therapie aus dem Akutkrankenhaus entlassen. Diese beinhaltete unter Berücksichtigung von Komedikation, Komorbiditäten und Kontraindikationen eine leitliniengerechte cholesterinsenkende Therapie. Substanz und Dosis wurden dabei nach ärztlichem Ermessen je nach Ausgangs-LDL-C-Spiegel bestimmt.

Nach Kontrolle des Lipidprofils in der Randomisationsvisite wurden Probanden der IPP-Kohorte bei Nichterreichen des Ziel-LDL-C-Werts <70 mg/dl Änderungen der Medikation nach einem spezifischen Studienschema vorgeschlagen und dem Probanden individualisierte Anschreiben für seinen niedergelassenen Arzt (Allgemeinmediziner, Internist oder Kardiologe) mit einer konkreten Therapieempfehlung übergeben, verbunden mit der Bitte die entsprechende Medikation zu rezeptieren. Die Blutergebnisse wurden zur Verfügung gestellt und für Rückfragen bzw. zur Diskussion der Therapieempfehlung Kontaktdaten zur Hand gegeben.

Die primäre Interpretation der Laboranalysen erfolgte dabei durch die SN, die bei pathologischen Werten den zuständigen SA informierte, der dann entsprechend intervenierte.

Das Studienschema sah bei einem LDL-C ≥ 70 mg/dl eine Verdoppelung der Statindosis vor (zum Beispiel eine Erhöhung von Simvastatin 20mg auf 40mg), bei Erreichen einer maximalen Dosis den Wechsel auf ein potenteres Statin (zum Beispiel Wechsel von Simvastatin auf Atorvastatin [78]) und/oder die Ergänzung von Ezetimib (nach Veröffentlichung der IMPROVE-IT-Studie 2015 [10]; *vergleiche Abbildung C, S. 72*). Darüber hinaus waren in speziellen Fällen, wie zum Beispiel bei stark erhöhten Cholesterinwerten bei vermuteter familiärer Hypercholesterinämie (FH), individuelle andere Therapieempfehlungen möglich wie die Vorstellung in einer Ambulanz für Lipidstoffwechselstörungen, Vermittlung zur eventuellen Lipidapherese, Therapie mit PCSK9-Inhibitoren (nach Zulassung 2015) oder Behandlung mit anderen

Alternativsubstanzen (Ezetimib-Monotherapie, Gallensäurebinder) bei glaubhafter Statinunverträglichkeit oder Kontraindikation.

In gleicher Weise wurde nach Messung der Lipidwerte im Rahmen der 6-Monats-Visite verfahren, insofern der LCL-C-Spiegel weiter unzureichend eingestellt war oder sich verschlechtert hatte.

Je nach individueller Einschätzung konnte in den Fällen, in denen die Medikation im Rahmen der Rehabilitation oder durch einen niedergelassenen Arzt kurzzeitig vor Visite geändert worden war (≤ 4 Wochen), eine Kontrollblutentnahme erfolgen, ohne dass direkt erneute Medikationsempfehlungen ausgesprochen wurden. Ebenfalls wurden zunächst Kontrollmessungen angeboten, wenn die cholesterinsenkende Medikation zwischenzeitlich ohne harte Indikation pausiert/abgesetzt worden war und nach Empfehlungen des SA wieder eingeleitet wurde.

Nach Umsetzen der Therapieempfehlung wurde den Probanden eine Kontrolle des Lipidprofils nach 4-8 Wochen zur Überprüfung des Therapieerfolgs angeboten. Diese Termine konnten individuell nach Probandenwunsch erfolgen. Insofern es für den Probanden praktikabler war, konnten diese Kontrollen auch durch einen niedergelassenen Arzt vorgenommen werden, insofern die Ergebnisse zur Verfügung gestellt wurden.

Wenn es innerhalb von 4 Wochen zu keiner Reaktion des Probanden oder des niedergelassenen Arztes in Bezug auf die Umsetzung der Therapieempfehlung kam, wurden Proband und/oder Arzt telefonisch und bei wiederholtem Nichterreichen per e-mail kontaktiert. Konnte auch hierdurch keine Umsetzung der Therapieempfehlung erzielt werden, wurde dies entsprechend in der Datenbank vermerkt mit dem Hinweis für den Grund der Nichtumsetzung, insofern dies bekannt war.

Grundsätzlich wurden jedem Probanden der IPP- und UC-Kohorte sämtliche Laboranalysen auf Wunsch postalisch oder per e-mail zugestellt.

Jeder Proband der IPP-Kohorte hatte die Möglichkeit sich bei Fragen oder Problemen telefonisch oder per e-mail an das Studienteam zu wenden. In Fällen von beklagten Muskelschmerzen konnte entsprechend des klinischen Verdachts einer Statinmyopathie

ergänzend die Creatinkinase (CK) bestimmt und individualisiert Therapieanpassungen oder -alternativen besprochen werden, wie oben bereits ausgeführt.

Der Erfolg der Interventionen wurde im Rahmen des primären Endpunkts, des Erreichens eines Ziel-LDL-C-Spiegels <70 mg/dl nach 12 Monaten im Vergleich zwischen IPP und UC, ermittelt. 12 Monate später erfolgte erneut die Bestimmung des Lipidprofils zur Bestimmung des Langzeitverlaufes.

2.3. Auswertung

Bei der vorliegenden Untersuchung wurde davon ausgegangen, dass die untersuchte Stichprobe für die zugrundeliegende Grundgesamtheit repräsentativ ist. Dies wurde durch eine zufällige Auswahl potentieller Probanden (Screening) als auch die zufällige Zuteilung zur IPP- und UC-Gruppe per verblindetem Losverfahren gewährleistet.

Für die deskriptive Statistik (pseudonymisierte und passwortgeschützte Datenerfassung und Ordnung) wurde MS Excel® (Microsoft, Version 16.16.11, 2018) verwendet. Analysen der induktiven Statistik erfolgten mittels IBM SPSS Statistics® (IBM, Version 22, 2014). Abbildungen wurden mit Apple Numbers® (Apple Inc; Version 6.0, 2019) erstellt, die Tabellen- und Textverfassung erfolgten mit MS Word® (Microsoft, Version 16.16.11, 2018).

Die Probanden-Charakteristika werden als Stichprobengröße (n) und Mittelwert \pm Standardabweichung (Standard Deviation, SD) für kontinuierliche Variablen und absolute Zahlen sowie als Prozentwerte für kategoriale Variablen angegeben. Bezuglich der per IPAQ ermittelten Freizeitaktivität in kcal/Woche erfolgte statt der Standardabweichung aufgrund der schiefen Verteilung (definiert als Variationskoeffizient $>0,3$) die Angabe des 1. und 3. Quartils. Zahlen wurden auf eine Nachkommastelle gerundet. Kategorisierungen bezüglich EF, BMI und LDL-C erfolgten nach klinisch etablierten Einteilungen (*vergleiche Abschnitt 2.1.3. Definitionen*) und bedeuten keine statistische Klasseneinteilung.

Die Normalverteilung der Stichproben wurde bei der Stichprobengrößen von n = 117 (IPP) und n = 120 (UC) und teils kleineren Stichprobengrößen je nach Variable mittels Kolmogorow-Smirnow-Test geprüft.

Der Vergleich von Probanden-Charakteristika als auch Daten bezüglich des Lipidprofils zwischen IPP und UC über die 24 Monate erfolgte per t-Test für zwei unverbundene Stichproben bei kontinuierlichen Variablen und per Chi²-Anpassungstest (Pearson Chi²-Test) bei kategorischen Variablen.

Insofern die Voraussetzungen für ein parametrisches Verfahren nicht erfüllt waren, wurde für unabhängige Stichproben der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Die Änderung kontinuierlicher Variablen innerhalb einer Kohorte über die Zeit wurde mittels t-Test für zwei verbundene Stichproben bzw. bei nichtparametrischen Variablen per Wilcoxon-Test ermittelt.

In allen Analysen wurde ein p-Wert <0,05 als statistisch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

Nachfolgend werden die Patientencharakteristika, Änderungen von Variablen im Studienverlauf und entsprechende Ergebnisse dargestellt.

3.1. Baseline

In den folgenden Abschnitten werden zunächst die Baseline-Charakteristika, die initiale Medikation sowie die einzelnen Lipidfraktionen im Akut-Krankenhausaufenthalt direkt nach dem Myokardinfarkt in der späteren IPP- als auch UC-Gruppe verdeutlicht.

3.1.1. Baseline-Charakteristika

Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die später randomisiert dem IPP-Studienarm zugeteilt wurden, unterschieden sich während des Krankenhausaufenthaltes nicht signifikant von der späteren UC-Gruppe: In der Analyse der 237 Patienten aus dem Herzzentrum Bremen, die die Studie mit der 12-Monats-Visite beendet haben, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht, Komorbiditäten/kardiovaskulären Risikofaktoren und Surrogatparametern der Schwere der KHK und des Infarkts (STEMI, koronare 3-Gefäßkrankheit, Ejektionsfraktion; *vergleiche Tabelle I, S. 73*).

Das mittlere Alter in beiden Gruppen lag bei $56,1 \pm 9,8$ (IPP) bzw. $56,3 \pm 8,7$ Jahren (UC; $p = 0,85$). Über 80% der Probanden in beiden Kohorten waren männlich ($p = 0,66$).

Die kardiovaskulären Risikofaktoren waren in beiden Gruppen ausgeglichen: Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme waren rund die Hälfte der Patienten aktive Raucher und $n = 12$ (10,3%) bzw. $n = 17$ Patienten (14,3%) bekannte Typ 2-Diabetiker. Über 80% der Probanden in beiden Gruppen waren übergewichtig oder adipös; der mittlere BMI bei Baseline betrug dabei in beiden Kohorten $28,5 \pm 3,9 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,95$). Die in Kilokalorien (kcal) pro Woche per IPAQ-Fragebogen gemessene Freizeitaktivität betrug im Median 889 bzw. 635 kcal/Woche (quart. 0; 1232 bzw. 0; 657; $p = 0,23$). Der IPP-Prevention-Score, der die Gesamtheit der kardiovaskulären Risikofaktoren wiedergibt, lag zum Zeitpunkt der Hospitalisation bei $7,8 \pm 2,9$ von 15 möglichen Punkten in der IPP-Gruppe und $7,5 \pm 2,3$ Punkten in der UC-Gruppe ($p = 0,3$).

Die infarktbezogene Medikation (u.a. Thrombozytenaggregationshemmer, Antikongestiva) unterschied sich in beiden späteren Kohorten nicht signifikant voneinander; auffällig war einzig ein starker Trend zugunsten des vermehrten Einsatzes von β -Blockern in der Usual-Care-Kohorte ($n = 79$ [65,8%] versus $n = 60$ [51,3%]; $p = 0,05$).

3.1.2. Cholesterinsenkende Therapie bei Entlassung

Es wurden $n = 115$ Patienten der späteren IPP-Kohorte (98,3%) mit einem Statin entlassen; hiervon erhielten $n = 11$ (9,4%) bereits vor der aktuellen Hospitalisation eine entsprechende Therapie; nur selten wurde mit Ezetimib therapiert (*vergleiche Tabellen I und II, S. 73 f.*). In der späteren UC-Kohorte erhielten $n = 118$ Patienten (98,3%) eine Statintherapie, jeweils $n = 1$ Patient (0,8%) wurde mit Ezetimib bzw. Colesevelam behandelt. Vorbehandelt waren ebenfalls $n = 11$ Probanden (9,2%; $p = 0,96$). Die Häufigkeit der Verordnung von Statinen war in beiden Gruppen gleich ($p = 0,85$); in den meisten Fällen wurde mit Simvastatin therapiert, Atorvastatin wurde in 16,2% bzw. 15,8% eingesetzt, andere Statine wurden nur selten verwendet.

3.1.3. Lipidprofil im Akutaufenthalt

Das LDL-Cholesterin betrug zum Zeitpunkt der Hospitalisation im Mittel 123 ± 41 bzw. 124 ± 36 mg/dl ($p = 0,92$); nur ein kleiner Anteil an Patienten wies ein LDL-C <70 mg/dl auf (*vergleiche Tabelle 1*). Die mit einem Statin vorbehandelten Patienten waren in der Mehrheit unbefriedigend eingestellt (*vergleiche Tabelle III, S. 74*).

Das Gesamt- und HDL-Cholesterin als auch die Triglyzeride unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Das Lipoprotein(a) wurde einmalig im Verlauf der Studie bestimmt; hierbei ergab sich ein mittlerer Lp(a)-Wert von 97 ± 107 mg/dl in der Intensive-Prevention-Gruppe versus 86 ± 91 mg/dl in der Usual-Care-Gruppe ($p = 0,51$). Einen Wert >35 mg/dl wiesen dabei $n = 38$ (40%) bzw. $n = 39$ (42,4%) Patienten auf ($p = 0,64$).

Tabelle 1: Lipidprofil im Akutaufenthalt

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Gesamtcholesterin mg/dl \pm SD	204 \pm 44	204 \pm 41	0,98
> 200 mg/dl n (%)	31 (26,5)	31 (25,8)	0,98
LDL-C mg/dl \pm SD*	123 \pm 41	124 \pm 36	0,92
> 115 mg/dl n (%)	44 (39,3)	42 (36,5)	0,79
100-115 mg/dl n (%)	14 (12,5)	23 (20)	0,39
70-99 mg/dl n (%)	39 (34,8)	42 (36,5)	0,38
< 70 mg/dl n (%)	15 (13,4)	9 (7,8)	0,32
HDL-C mg/dl \pm SD*	46 \pm 13	44 \pm 14	0,22
Non-HDL-C mg/dl \pm SD†	237 \pm 38,6	387	
Triglyceride mg/dl \pm SD	145 \pm 120	143 \pm 176	0,94
> 400 mg/dl n (%)	2 (1,7)	1 (0,8)	0,27

SD: Standard Deviation; LDL-C: LDL-Cholesterin; HDL-C: HDL-Cholesterin

*n=112 (IPP) bzw. n=116 (UC), in je n = 3 Fällen wurde LDL-C & HDL-C im Akutaufenthalt nicht bestimmt, in n = 3 Fällen (2 IPP, 1 UC) war das LDL-C bei Triglyceriden > 400 mg/dl nach der Friedewaldformel nicht bestimmbar; †n=2 (IPP) bzw. n=1 (UC) bei Triglyceriden >400 mg/dl

3.2. Randomisation

Vier Wochen nach Entlassung aus der Akutbehandlung erfolgte die Randomisationsvisite. Von den Patienten des Herzzentrums Bremen wurden 138 Probanden der IPP-Gruppe (48,9%) bzw. 144 Probanden der UC-Gruppe (51,1 %) zugeteilt (*vergleiche Abbildung A, S. 70*). In den folgenden Analysen werden nur die Probanden berücksichtigt, die mindestens auch die 6- und 12-Monatsvisite warnahmen - so mussten in der IPP-Kohorte n = 20 Probanden als Drop-Out ausgeschlossen werden (14,5%), in der UC-Kohorte n = 22 Probanden (15,3%). Zudem waren n = 1 Todesfall in der IPP-Kohorte (0,7%) als auch n = 2 Todesfälle in der UC-Kohorte (1,4%) zu verzeichnen, sodass letztlich n = 117 Probanden der IPP- (84,8%) und n = 120 Probanden der UC-Gruppe (83,3%) analysiert werden konnten.

3.2.1. Patientencharakteristika bei Randomisation

Der Großteil der Probanden wies eine erhaltene linksventrikuläre systolische Funktion auf (*vergleiche Tabelle IV, S. 75*). Es waren noch n = 10 Probanden der IPP-Kohorte (8,5%) versus n = 21 Probanden der UC-Kohorte (17,5%) aktive Raucher (p = 0,04); dies bedeutete eine hochsignifikante Reduktion in beiden Kohorten im Vergleich zum Zeitpunkt der Hospitalisation (p jeweils <0,001). Die übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Kohorten; einzig ein signifikant höherer

Anteil an Probanden mit einem systolischen Gelegenheitsblutdruck >140 mmHg in der IPP-Kohorte war zu verzeichnen. Der BMI lag im Median in beiden Kohorten weiterhin im Bereich der Präadipositas; eine leichte Gewichtsreduktion im Vergleich zur Baseline-Visite war dabei statistisch nicht signifikant ($p = 0,62$ bzw. $p = 0,37$). Bezuglich der Freizeitaktivität zeigte sich eine durchschnittliche Zunahme der wöchentlich verbrauchten Kalorien um $+471$ (-188; 1033) bzw. $+501$ kcal/Woche (0; +1226) in der IPP- bzw. UC-Gruppe und damit eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Baseline-Visite ($p = 0,045$ bzw. $p = 0,03$). Es ergab sich ein IPP-PS von $10,4 \pm 2,1$ Punkten in der Intensive-Prevention-Gruppe und von $10,4 \pm 2$ Punkten in der Usual-Care-Gruppe ($p = 0,95$). Dies bedeutete eine hochsignifikante Zunahme des Scores um $+2,5 \pm 2,6$ Punkte in der IPP- und $+2,9 \pm 2,4$ Punkte in der UC-Gruppe (p jeweils $<0,001$) ohne Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,26$).

Die kardiale Medikation war bis auf den signifikant häufigeren Einsatz von β -Blockern in der UC-Gruppe ausgeglichen ($n = 87$ [72,5%] versus $n = 68$ [58,1%]; $p = 0,02$).

3.2.2. Cholesterinsenkende Therapie bei Randomisation

Statine wurden von $n = 114$ der 117 Probanden der IPP-Kohorte zum Zeitpunkt der Randomisation eingenommen (97,4%), während gleichzeitig $n = 113$ der 120 Probanden der UC-Kohorte (94,2%) entsprechend behandelt wurden ($p = 0,32$). Während somit bei $n = 1$ Proband der IPP-Kohorte (0,9%) das Statin vor Randomisation abgesetzt worden war, so war dies bei $n = 5$ Probanden der UC-Kohorte (3,7%) der Fall ($p = 0,048$; *vergleiche Tabellen IV und V, S. 75 f.*). Der größte Teil der Probanden in beiden Kohorten wurde weiterhin mit Simvastatin behandelt. Mit Ezetimib als Kombinationstherapie mit einem Statin wurde in $n = 3$ Fällen der IPP-Kohorte (2,6%) therapiert, während kein Proband der UC-Kohorte eine Kombinationstherapie erhielt.

Bei $n = 28$ Probanden der Intensive-Prevention-Gruppe (23,9%) wurde nach Entlassung aus der Akutbehandlung die Statintherapie vor der Randomisation abgeändert; gleiches traf auf $n = 25$ Probanden der Usual-Care-Gruppe zu (20,8%; $p = 0,68$; *vergleiche Tabelle VI, S. 77*). Die Probanden, die eine Änderung der Therapie erfuhren, zeigten insgesamt in beiden Kohorten eine signifikante Besserung des LDL-C-Spiegels von ursprünglich 106 ± 30 bzw.

103 ± 25 mg/dl in der IPP- bzw. UC-Kohorte auf 77 ± 25 bzw. 76 ± 20 mg/dl (jeweils $p < 0,001$). Rund die Hälfte dieser Abänderungen betrifft Substanzwechsel von einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer auf einen anderen, den größten Anteil hatte dabei eine Abänderung der ursprünglichen Therapie mit Simvastatin auf eine Therapie mit Atorvastatin.

3.2.3. Lipidprofil bei Randomisation

Das mittlere LDL-C betrug 71 ± 25 mg/dl bzw. 69 ± 23 mg/dl in der IPP- bzw. UC-Kohorte zum Zeitpunkt der Randomisation ($p = 0,44$; *vergleiche Tabelle 2*). Über die Hälfte der Probanden in beiden Gruppen zeigte ein LDL-C im Zielbereich von <70 mg/dl. Im Vergleich zwischen Baseline und Randomisation konnte eine Senkung des LDL-C um im Mittel -35 ± 38 mg/dl in der IPP- und um -41 ± 48 mg/dl in der UC-Kohorte beobachtet werden (jeweils $p < 0,001$) ohne relevanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,29$). Es gelang eine hochsignifikante Reduktion des Anteils an Probanden mit einem $LDL-C > 115$ mg/dl. So sank in der IPP-Gruppe die Anzahl von $n = 44$ auf $n = 7$ Probanden und somit um 84,1% ($p < 0,001$), in der UC-Gruppe wiederum von $n = 42$ auf $n = 3$ Probanden (92,9%; $p < 0,001$). Zwischen den Gruppen bestand dabei wiederum kein signifikanter Unterschied ($p = 0,43$). Im Umkehrschluss stieg der Anteil von Probanden mit einem LDL-C im Zielbereich von <70 mg/dl stark an: es wiesen $n = 47$ mehr Probanden in der IPP-Kohorte (53%) einen adäquaten LDL-C-Spiegel auf, in der UC-Kohorte war ein Zuwachs um $n = 52$ Probanden (50,8%) zu verzeichnen. Diese Verbesserung war hochsignifikant (jeweils $p < 0,001$).

Das Gesamtcholesterin konnte hochsignifikant um im Mittel -33 ± 44 mg/dl in der IPP- und -32 ± 47 mg/dl in der UC-Kohorte zwischen Baseline und Randomisation gesenkt werden (jeweils $p < 0,001$). Das HDL-Cholesterin war im Median um $+4 \pm 15$ mg/dl in der IPP-Kohorte und um $+5 \pm 11$ mg/dl in der UC-Kohorte zwischen Baseline- und Randomisationsvisite angestiegen, was jeweils einem statistischen Trend entsprach ($p = 0,07$ bzw. $p = 0,06$). Bezuglich der Höhe der Triglyzeride war kein relevanter Unterschied zwischen Baseline und Randomisation zu verzeichnen.

Tabelle 2: Lipidprofil bei Randomisation

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Gesamtcholesterin mg/dl \pm SD	147 \pm 30	144 \pm 29	0,41
> 200 mg/dl n (%)	6 (5,1)	2 (1,7)	0,94
LDL-C mg/dl \pm SD*	71 \pm 25	69 \pm 23	0,44
> 115 mg/dl n (%)	7 (6)	3 (2,5)	0,45
100-115 mg/dl n (%)	5 (4,3)	7 (5,8)	0,76
70-99 mg/dl n (%)	42 (36)	44 (36,7)	0,39
< 70 mg/dl n (%)	62 (53)	61 (50,8)	0,32
HDL-C mg/dl \pm SD	47 \pm 14	45 \pm 12	0,3
Non-HDL-C mg/dl \pm SD [†]	141	143 \pm 14	
Triglyceride mg/dl \pm SD	148 \pm 82	153 \pm 105	0,72
> 400 mg/dl n (%)	1 (0,9)	5 (4,2)	0,049

SD: Standard Deviation; LDL-C: LDL-Cholesterin; HDL-C: HDL-Cholesterin, *n=116 (IPP) bzw. n=115 (UC); [†]n=1 (IPP) bzw. n=5 (UC)

3.3. 6-Monats-Visite

Nach sechsmonatiger Durchführung des intensiven, multimodalen Präventionsprogramms (IPP) konnte eine erste Zwischenbilanz bezüglich der Entwicklung kardiovaskulärer Risikofaktoren, insbesondere bezüglich der Parameter des Lipidstoffwechsels, im Vergleich zur Standardbehandlung (UC) gezogen werden, deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt werden.

3.3.1. Patientencharakteristika bei der 6-Monats-Visite

Bezüglich der Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren zeigte sich beim Raucherstatus zwischen Randomisation und 6-Monats-Visite in der Usual-Care-Kohorte eine deutliche Zunahme bei den aktiven Rauchern, während in der IPP-Kohorte ein leichter Rückgang zu verzeichnen war (*vergleiche Tabelle VII, S. 78*). Ein statistischer Trend war bezüglich eines niedrigeren Anteils an Probanden mit einer Präadipositas in der IPP-Kohorte zu verzeichnen (n = 58 [49,6%]; Rückgang um 4,9% [p = 0,15]), während in der UC-Kohorte n = 72 Probanden (60%) und damit n = 1 Proband mehr als zum Zeitpunkt der Randomisation registriert wurde (p = 0,11; p = 0,05 im Gruppenvergleich). Der mittlere BMI war weiterhin auch bei der 6-Monats-Visite nicht signifikant unterschiedlich. Probanden der IPP-Kohorte zeigten zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite eine deutlich höhere Freizeitaktivität im Vergleich zur UC-Kohorte. Hierbei war in der IPP-Kohorte eine signifikante Zunahme um im

Median +640 kcal/Woche (-198; +1624) zu verzeichnen ($p = 0,01$), während in der UC-Kohorte diese nicht signifikant um -112 kcal/Woche (-516; +711) abnahm ($p = 0,6$). Die übrigen Risikofaktoren waren zu diesem Zeitpunkt statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Der IPP-PS betrug nach 6 Monaten in der IPP-Gruppe $11,1 \pm 2,4$ Punkte und war damit signifikant um im Mittel $+0,7 \pm 2,4$ Punkte angestiegen ($p = 0,01$), während in der UC-Gruppe gleichzeitig ein signifikanter Abfall um $-0,7 \pm 2,1$ Punkte auf $9,6 \pm 2,2$ Punkte zu verzeichnen war ($p = 0,006$). Dies bedeutete einen hochsignifikant höheren Score in der IPP-Gruppe ($p < 0,001$).

Bezüglich der kardialen Medikation waren nach 6 Monaten mehrere Unterschiede festzustellen: die Therapie mit P2Y₁₂-ADP-Rezeptorantagonisten wurde seit der Randomisation bei $n = 4$ Probanden der Usual-Care-Gruppe (3,3%) beendet (diese Probanden waren alle mit Prasugrel vorbehandelt), in der IPP-Kohorte unverändert fortgeführt ($p = 0,045$). Die häufigere Verordnung von β -Blockern in der Usual-Care-Kohorte war wie bereits bei Randomisation auch zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite zu beobachten. Wiederum wurden Probanden der IPP-Kohorte signifikant häufiger mit Diuretika behandelt ($n = 27$ [23,1%] in der IPP-Kohorte, $n = 12$ [10%] in der UC-Kohorte; $p = 0,003$). Die übrige Medikation unterschied sich statistisch nicht signifikant.

3.3.2. Cholesterinsenkende Therapie zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite

Mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer wurden zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite $n = 114$ Probanden der IPP-Kohorte (97,4%) und $n = 116$ Probanden der UC-Kohorte (96,7%) behandelt ($p = 0,5$; vergleiche *Tabelle VII*, S. 78). Der Anteil an Probanden in der IPP-Kohorte, die mit einem Statin behandelt wurden, war somit unverändert zur Randomisationsvisite, während in der UC-Kohorte ein Zuwachs um $n = 3$ Probanden (2,7%) zu verzeichnen war. In der UC-Kohorte war der Anteil an mit Simvastatin therapierten Probanden signifikant höher, während entsprechend der Anteil der mit Atorvastatin behandelten Probanden kleiner war (vergleiche *Tabelle VIII*, S. 79). Im Vergleich zur Randomisation zeigte sich dabei netto ein Rückgang um $n = 9$ Probanden in der IPP-Kohorte bezüglich der Einnahme von Simvastatin (Reduktion um 11,1%, $p = 0,003$), in der UC-Kohorte wiederum um $n = 5$ Probanden (5,9%; $p = 0,03$). Atorvastatin wurde bei der 6-

Monats-Visite von $n = 10$ IPP-Probanden mehr eingenommen (34,5% Mehreinnahme als bei Randomisation; $p = 0,03$), in der UC-Kohorte von $n = 7$ Probanden mehr (26,9%; $p = 0,04$). Insgesamt wurde zwischen der Randomisations- und der 6-Monats-Visite bei $n = 34$ Probanden der IPP-Kohorte (29,1%) und bei $n = 25$ Probanden der UC-Kohorte (20,8%) die cholesterinsenkende Medikation umgestellt ($p = 0,19$; *vergleiche Tabelle IX, S. 80*). Die Gesamtheit der Therapieänderungen zwischen Randomisation und 6-Monats-Visite führte zu einer signifikanten Reduktion des LDL-C-Spiegels in der IPP-Kohorte mit einem Abfall von initial 87 ± 29 auf 73 ± 23 mg/dl ($p = 0,045$). Gleichzeitig war durch die Medikamentenumstellungen in der UC-Kohorte lediglich eine nicht-signifikante Reduktion des LDL-C von 75 ± 30 auf 71 ± 36 mg/dl zu beobachten ($p = 0,6$). Signifikant häufiger war die Neuverordnung von Ezetimib zusätzlich zu einem Statin in der Intensive-Prevention-Gruppe ($n = 7$ [20,6%]) im Vergleich zur Usual-Care-Gruppe ($n = 2$ [8%]; $p = 0,008$).

3.3.3. Interventionen zur LDL-Cholesterinsenkung in der Intensive-Prevention-Gruppe zwischen Randomisation und 6-Monats-Visite

Aufgrund erhöhter LDL-C-Werte ≥ 70 mg/dl zum Zeitpunkt der Randomisationsvisite wurden in $n = 32$ Fällen (27,4%) seitens der Studienärzte Änderungen der cholesterinsenkenden Medikation vorgeschlagen (zusätzlich zu den oben beschriebenen Verhaltensmaßnahmen insbesondere bezüglich Ernährung und Bewegung). Fast zwei Drittel dieser Medikamentenempfehlungen (65,6%) wurden entsprechend umgesetzt. Die daraus resultierende Senkung des LDL-C-Spiegels von 100 ± 23 auf 70 ± 21 mg/dl war hochsignifikant ($p < 0,001$; *vergleiche Tabelle X, S. 81*). Bei den $n = 11$ Probanden (34,4%), bei denen der Therapievorschlag nicht umgesetzt wurde, zeigte sich entsprechend keine relevante Änderung des LDL-C im zeitlichen Verlauf (initial 81 ± 22 mg/dl, bei 6-Monats-Visite 84 ± 16 mg/dl; $p = 0,75$).

Ein Viertel der Empfehlungen (25%) betraf Dosiserhöhungen der bestehenden Statintherapie (zum Beispiel von Simvastatin 40 mg/Tag auf 80 mg/Tag). Ein Substanzwechsel von Simvastatin auf das potentere Atorvastatin wurde $n = 7$ Probanden der IPP-Kohorte vorgeschlagen (entsprechend 22% aller Medikamentenempfehlungen) und in $n = 6$ Fällen (85,7%) umgesetzt. Am häufigsten erfolgte die Empfehlung die bereits bestehende Therapie um Ezetimib zu ergänzen, wobei dies nur in 46,7% umgesetzt wurde.

Im Falle der Umsetzung konnte eine signifikante Reduktion des LDL-C zwischen Randomisations- und 6-Monats-Visite von 99 ± 18 auf 71 ± 16 mg/dl erreicht werden ($p = 0,002$). In $n = 1$ Fall (3,1%) musste aufgrund einer Statinmyopathie mit korrelierend deutlichem Anstieg der Creatinkinase die Therapie mit Atorvastatin in der Dosis reduziert werden.

Außerhalb des Studienprotokolls bzw. der Therapieempfehlungen erfolgte ambulant in $n = 13$ Fällen eine Anpassung der Therapie (*vergleiche Tabelle XI, S. 82*). Es handelte sich dabei ausschließlich um Dosisreduktionen, Therapiebeendigungen oder Substanzwechsel, d.h. alle Dosiserhöhungen der Statine oder Neuverordnungen von Ezetimib erfolgten auf Therapieempfehlung der IPP-Studienärzte. Die Gesamtheit der Therapieänderungen außerhalb der Studienempfehlungen führte zu einer signifikanten Reduktion des LDL-C-Spiegels von 89 ± 31 mg/dl bei Randomisation auf 64 ± 14 mg/dl zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite ($p = 0,002$), was durch die Patienten bedingt war, bei denen ein Substanzwechsel auf Atorvastatin durchgeführt worden war.

3.3.4. Lipidprofil bei 6-Monats-Visite

Insgesamt ergab sich zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite in der IPP-Gruppe ein mittlerer LDL-C-Spiegel von 71 ± 22 mg/dl. Gleichzeitig war in der Usual-Care-Gruppe ein Spiegel von 75 ± 26 mg/dl zu verzeichnen ($p = 0,11$; *vergleiche Tabelle 3*). Ein erhöhtes LDL-C zwischen 70 bis 99 mg/dl war dabei signifikant häufiger in der UC- als in der IPP-Gruppe zu beobachten, zudem war signifikant seltener ein LDL-C im Zielbereich <70 mg/dl erreicht worden ($n = 59$ [50,4%] versus $n = 50$ [41,7%]; $p < 0,001$).

Signifikant höhere HDL-C-Werte waren in der IPP-Kohorte im Vergleich zur UC-Kohorte zu verzeichnen, während das Gesamtcholesterin als auch die Triglyzeridwerte statistisch nicht signifikant unterschiedlich waren.

Betrachtet man die gesamte IPP-Kohorte über die ersten sechs Monate, so war der LDL-C-Spiegel zwischen Randomisation und 6-Monats-Visite unverändert geblieben ($\pm 0 \pm 49$ mg/dl; $p = 0,83$) – hingegen war in der UC-Kohorte jedoch gleichzeitig ein Anstieg des LDL-Cs zu verzeichnen: Dieses stieg im Mittel um $+7 \pm 51$ mg/dl ($p = 0,07$; $p = 0,04$ im Gruppenvergleich), es hatten $n = 11$ Probanden weniger ein LDL-C <70 mg/dl zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite als zum Zeitpunkt der Randomisation ($p < 0,001$).

Tabelle 3: Lipidprofil bei 6-Monats-Visite

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Gesamtcholesterin mg/dl \pm SD	152 \pm 34	153 \pm 41	0,83
> 200 mg/dl n (%)	6 (5,1)	7 (5,8)	0,85
LDL-C mg/dl \pm SD*	71 \pm 22	75 \pm 26	0,11
> 115 mg/dl n (%)	5 (4,3)	6 (5)	0,44
100-115 mg/dl n (%)	7 (6)	10 (8,3)	0,2
70-99 mg/dl n (%)	41 (35)	50 (41,7)	<0,001
< 70 mg/dl n (%)	59 (50,4)	50 (41,7)	<0,001
HDL-C mg/dl \pm SD	50 \pm 15	46 \pm 12	0,03
Non-HDL-C mg/dl \pm SD [†]	191 \pm 88	242 \pm 173	0,31
Triglyceride mg/dl \pm SD	160 \pm 141	180 \pm 306	0,51
> 400 mg/dl n (%)	5 (4,3)	4 (3,3)	0,46

SD: Standard Deviation; LDL-C: LDL-Cholesterin; HDL-C: HDL-Cholesterin, *n=112 (IPP) bzw. n=116 (UC); [†]n=5 (IPP) bzw. n=4 (UC)

3.4. 12-Monats-Visite

Im folgenden Abschnitt sollen Details bezüglich der weiteren Entwicklung der Patientencharakteristika, der Medikation sowie der Lipidwerte und entsprechenden Interventionen im Zeitraum zwischen der 6- und der 12-Monats-Visite dargestellt werden.

3.4.1. Patientencharakteristika bei der 12-Monats-Visite

Auch bei Abschluss des Präventionsprogramms zeigte sich ein deutlich niedrigerer Anteil an Rauchern in der IPP- im Vergleich zur UC-Gruppe (*vergleiche Tabelle XII, S. 83*). Die wöchentliche Freizeitaktivität war nach 12 Monaten in der IPP-Kohorte mit im Median 2065 kcal/Woche (quart. 549; 2920) hochsignifikant höher im Vergleich zur UC-Kohorte mit 969 kcal/Woche (0; 1350; p <0,001). Insgesamt war dabei jedoch nur eine geringe, nicht signifikante Verbesserung im Vergleich zu den 6-Monats-Daten in der IPP-Kohorte zu verzeichnen (im Median Anstieg um +65 kcal/Woche [quart. -994; 1346]; p = 0,8), während in der UC-Kohorte gleichzeitig ein nicht-signifikanter Rückgang um im Median -55 kcal/Woche (-626; 397) zu beobachten war (p = 0,74). Neu eingestellt seit der 6-Monats-Visite hatte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils an Probanden mit einem Gelegenheitsblutdruck <140 mmHg systolisch: es wiesen nur noch n = 25 IPP-Probanden (21,4%) einen erhöhten Blutdruck auf im Vergleich zu n = 43 UC-Probanden (35,8%; p = 0,007). Der BMI bzw. Anteil an Probanden mit Übergewicht/Adipositas war,

ebenso wie die anderen einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren, nach einem Jahr nicht signifikant unterschiedlich. Insgesamt konnte in der IPP-Kohorte mit $11,5 \pm 2,1$ Punkten im IPP-PS versus $9,4 \pm 2,4$ Punkten in der UC-Kohorte nach 12 Monaten ein hochsignifikant besserer Wert erreicht werden ($p < 0,001$).

Bezüglich der Medikation war wie bereits bei der 6-Monats-Visite die häufigere Einnahme von β -Blockern in der UC-Kohorte zu beobachten, ebenso die mehr als doppelt so häufige Verwendung von Diuretika in der IPP-Kohorte. Neu war ein statistisch signifikant seltenerer Einsatz von ACE-Hemmern bzw. AT1-Antagonisten in der IPP-Kohorte ($n = 101$ Probanden der IPP-Gruppe [86,3%] versus $n = 111$ Probanden der UC-Gruppe [92,5%]; $p = 0,02$).

3.4.2. Cholesterinsenkende Therapie zum Zeitpunkt der 12-Monats-Visite

Mit einem Statin wurden zum Zeitpunkt der 12-Monats-Visite alle $n = 117$ Probanden der Intensive-Prevention-Gruppe und $n = 111$ Probanden der Usual-Care-Gruppe (92,5%) behandelt ($p = 0,01$; vergleiche *Tabellen XII und XIII, S. 83 f.*). Dies bedeutete eine Mehrbehandlung von $n = 3$ Probanden (2,6%) im Vergleich zur 6-Monatsvisite in der IPP-Kohorte ($p = 0,3$), während gleichzeitig in der UC-Kohorte bei $n = 5$ Probanden (4,3%; $p = 0,01$) die Therapie beendet worden war. Es wurde in beiden Gruppen weiterhin in über der Hälfte der Fälle Simvastatin eingesetzt, dabei signifikant häufiger in der UC-Kohorte. Atorvastatin wurde signifikant häufiger in der IPP-Kohorte eingesetzt. Im Vergleich zur 6-Monats-Visite war in beiden Kohorten ein Rückgang in der Verordnung von Simvastatin zugunsten der Verordnung von Atorvastatin zu beobachten.

Ezetimib zusätzlich zur Statintherapie erhielten nach einem Jahr $n = 18$ IPP-Probanden (15,4%), während dies nur bei $n = 6$ UC-Probanden (5%) der Fall war ($p < 0,001$). Damit war seit der 6-Monats-Visite ein 80%-iger Zugewinn an Behandlungen mit Ezetimib in der IPP-Kohorte erreicht worden ($p = 0,002$), während der Zugewinn von $n = 3$ Probanden in der UC-Kohorte (100%) keinen statistisch signifikanten Unterschied bedeutete ($p = 0,08$). Während $n = 8$ Probanden der UC-Kohorte (6,7%) nach 12 Monaten keinerlei cholesterinsenkende Therapie mehr erhielten, war in der IPP-Gruppe kein Proband unbehandelt ($p = 0,002$).

In der IPP-Gruppe erfolgte zwischen 6- und 12-Monatsvisite bei 30,8% der Probanden ($n = 36$) eine Änderung der cholesterinsenkenden Therapie, in der Usual-Care-Gruppe

gleichzeitig bei 17,5% (n = 21; p = 0,04; *vergleiche Tabelle XIV, S. 85*). Dies spiegelte sich in einem signifikant niedrigeren LDL-C zur 12-Monatsvisite im Vergleich zu den 6-Monats-Daten in der IPP-Kohorte wider mit einem Abfall von zuvor 87 ± 23 auf 67 ± 22 mg/dl (p <0,001), während in der UC-Kohorte keine signifikante Reduktion zu erwirken war (von zuvor 78 ± 28 auf 75 ± 26 mg/dl; p = 0,69). Ausschlaggebend hierfür war zum einen der statistisch signifikant häufigere Wechsel von Simvastatin auf Atorvastatin in der IPP-Kohorte als auch die im Trend häufigere Neuverordnung von Ezetimib.

3.4.3. Interventionen zur LDL-Cholesterinsenkung in der Intensive-Prevention-Gruppe zwischen 6- und 12-Monats-Visite

Von den insgesamt n = 36 Änderungen der cholesterinsenkenden Therapie (30,8%) in der IPP-Kohorte zwischen der 6- und 12-Monatsvisite entfielen n = 18 (50%) auf Interventionsempfehlungen seitens des Studienteams, während die andere Hälfte außerhalb des Programms durch die ambulant betreuenden Ärzte vorgenommen wurde. Insgesamt waren zwischen der 6- und 12-Monatsvisite n = 34 Interventionsempfehlungen ausgesprochen worden (entsprechend 29% der IPP-Kohorte), von denen jedoch n = 16 (47,1%) nicht oder andersartig umgesetzt wurden (*vergleiche Tabelle XV, S. 86*). Bei den n = 18 Probanden, bei denen der Therapievorschlag umgesetzt wurde (52,9% der Interventionsempfehlungen), war eine signifikante Senkung des LDL-C von im Mittel 99 ± 22 auf 62 ± 20 mg/dl zwischen 6- und 12-Monatsvisite zu beobachten (p <0,001), während bei Nichtumsetzung entsprechend konstant erhöhte LDL-C-Werten resultierten. Dabei vermochten sowohl Dosiserhöhungen, Substanzwechsel, der Neueinsatz von Ezetimib als auch der Wiederbeginn einer zwischenzeitlich pausierten Statintherapie den LDL-C-Spiegel signifikant zu senken.

Therapieänderungen außerhalb der Präventionsempfehlungen waren in 44,4% (n = 8) durch Dosiserniedrigungen bedingt und resultierten in einem konstant moderat erhöhten LDL-C-Spiegel zwischen 6- und 12-Monatsvisite (*vergleiche Tabelle XVI, S. 87*). Auch anderweitige Änderungen resultierten nicht in einem statistisch signifikant besseren LDL-Spiegel.

3.4.4. Lipidprofil bei 12-Monats-Visite

Das LDL-Cholesterin war mit 66 ± 20 mg/dl in der IPP-Kohorte im Vergleich zur UC-Kohorte mit 76 ± 29 mg/dl nach einem Jahr signifikant niedriger ($p = 0,003$; *vergleiche Tabelle 4*). Es lag in der IPP-Kohorte im Mittel um -5 ± 28 mg/dl niedriger als zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite ($p = 0,12$), in der UC-Kohorte dagegen um $+1 \pm 30$ mg/dl höher ($p = 0,81$).

In der IPP-Kohorte wies noch $n = 1$ Proband (0,9%) ein $LDL-C > 115$ mg/dl auf; dies entsprach einem Rückgang um $n = 4$ Probanden (80%) seit der 6-Monats-Visite ($p = 0,05$). In der UC-Kohorte lag gleichzeitig bei $n = 6$ Probanden (5%) ein $LDL-C > 115$ mg/dl vor ($p = 0,03$ im Gruppenvergleich). Ein statistischer Trend war auch bezüglich eines niedrigeren Anteils an Probanden mit einem $LDL-C$ zwischen 100 und 115 mg/dl in der IPP-Kohorte zu beobachten. Somit war der Anteil an Probanden mit einem erreichten Ziel- $LDL-C$ -Spiegel von <70 mg/dl mit $n = 71$ Probanden (60,7%) in der IPP-Kohorte hochsignifikant höher als in der UC-Kohorte ($n = 54$ [45%]; $p = 0,008$). Seit der 6-Monats-Visite hatten $n = 12$ Probanden mehr der IPP-Kohorte einen Ziel- $LDL-C$ -Spiegel <70 mg/dl erreicht, was einen Zuwachs um 20,3% bedeutete und einem starken statistischen Trend entsprach ($p = 0,06$). In der UC-Kohorte war im gleichen Zeitintervall bei $n = 4$ Probanden mehr ein Spiegel <70 mg/dl erreicht worden (Zuwachs um 8%; $p = 0,3$).

Das Gesamtcholesterin zum Zeitpunkt der 12-Monats-Visite war in der IPP-Kohorte signifikant niedriger im Vergleich zur UC-Kohorte. Es war im Vergleich zu den 6-Monats-Daten in der IPP-Kohorte um im Mittel -8 ± 38 mg/dl gesunken ($p = 0,06$), in der UC-Kohorte dagegen unverändert geblieben ($\pm 0 \pm 34$ mg/dl; $p = 0,97$). Das HDL-Cholesterin lag in der IPP-Kohorte mit 50 ± 15 mg/dl signifikant höher im Vergleich zur UC-Kohorte mit 47 ± 12 mg/dl ($p = 0,04$). Zudem lagen die Triglyzeridwerte der IPP-Probanden bei 12-Monats-Visite signifikant niedriger als in der UC-Kohorte. Die Veränderungen seit der 6-Monats-Visite waren dabei in beiden Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 4: Lipidprofil bei 12-Monats-Visite

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Gesamtcholesterin mg/dl ± SD	144 ± 26	153 ± 35	0,02
> 200 mg/dl n (%)	5 (4,3)	11 (9,2)	0,07
LDL-C mg/dl ± SD	66 ± 20	76 ± 29	0,003
> 115 mg/dl n (%)	1 (0,9)	6 (5)	0,03
100-115 mg/dl n (%)	5 (4,3)	11 (9,2)	0,07
70-99 mg/dl n (%)	39 (33,3)	44 (36,7)	0,3
< 70 mg/dl n (%)	71 (60,7)	54 (45)	0,008
HDL-C mg/dl ± SD	50 ± 15	47 ± 12	0,04
Non-HDL-C mg/dl ± SD*	168	200 ± 79	
Triglyzeride mg/dl ± SD	136 ± 72	172 ± 171	0,04
> 400 mg/dl n (%)	1 (0,9)	5 (4,2)	0,05

SD: Standard Deviation; LDL-C: LDL-Cholesterin; HDL-C: HDL-Cholesterin, *n=116 (IPP) bzw. n=115 (UC); [†]n=1 (IPP) bzw. n=5 (UC)

3.5. Vergleich der Endpunkte zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite

Die Ergebnisse der 12-Monats-Visite stellen den primären Endpunkt (LDL-C) als auch die sekundären Endpunkte der vorliegenden Untersuchung dar und werden ebenso wie die Entwicklung der Patientencharakteristika und der Medikation anhand des Vergleichs zwischen Randomisations- und 12-Monats-Daten verdeutlicht.

3.5.1. Änderung der Patientencharakteristika zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite

Mehrere Risikofaktoren zeigten durch das 12-monatige Präventionsprogramm eine deutliche Besserung: so konnte der Anteil an Nichtrauchern in der IPP-Kohorte relativ konstant gehalten werden, während in der UC-Kohorte n = 11 Probanden wieder mit dem Rauchen begonnen (*vergleiche Tabelle XVII, S. 88*). Signifikant mehr Probanden der IPP-Kohorte konnten einen Zielblutdruck <140 mmHg systolisch und <90 mmHg diastolisch erreichen, zudem war in der IPP-Kohorte eine signifikante Zunahme der Alltagsaktivität um im Median +705 kcal/Woche (quart. -297; +1536) zu beobachten (p = 0,004), während in der UC-Kohorte ein nicht signifikanter Rückgang um -167 kcal/Woche (-455; +377) zu verzeichnen war (p = 0,45; p <0,001 im Gruppenvergleich). Bezüglich des HbA1c als auch des BMI hatten sich zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite keine signifikanten

Änderungen ergeben. Zusammenfassend resultierten die Veränderungen in einem hochsignifikanten Anstieg des IPP-Prevention-Scores um im Mittel $+1,1 \pm 2$ Punkte in der IPP-Kohorte ($p < 0,001$), während in der UC-Kohorte ein hochsignifikanter Abfall um -1 ± 2 Punkte zu beobachten war ($p < 0,001$; $p < 0,001$ im Gruppenvergleich).

Die Therapie mit P2Y₁₂-ADP-Rezeptorantagonisten war nach einem Jahr bei der Mehrheit der Probanden abgesetzt worden. Eine signifikante Reduktion der Therapie mit ACE-Hemmern bzw. AT1-Rezeptorantagonisten als auch eine signifikante Mehrbehandlung mit Diuretika war in der IPP-Kohorte über die Zeit zu beobachten, während sich gleichzeitig in der UC-Kohorte nur insignifikante Änderungen ergaben.

3.5.2. Änderung der Cholesterinsenkenden Therapie zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite

Die generelle Behandlung mit Statinen erfuhr im Vergleich zwischen Randomisation und 12-Monatsvisite nur geringe, statistisch nicht signifikante Änderungen (*vergleiche Tabelle XVII, S. 88*). Allerdings zeigt der Vergleich zwischen Randomisations- und 12-Monats-Daten in beiden Kohorten einen signifikanten Rückgang in der Verordnung von Simvastatin zugunsten der Mehreinnahme von Atorvastatin (*vergleiche Tabelle XVIII, S. 89*). Dabei wurde in der IPP-Kohorte signifikant häufiger Atorvastatin in einer Dosis von 40 mg/Tag neu eingenommen (Zuwachs um 65% [$n = 13$] im Vergleich zu 12,5% in der UC-Kohorte [$n = 2$]; $p = 0,02$). Zudem war in beiden Kohorten eine signifikante Mehrbehandlung mit Ezetimib zu verzeichnen: die zwischenzeitliche Neuverordnung bei $n = 15$ Probanden der IPP-Kohorte entsprach einem Zuwachs von 500% ($p < 0,001$), die von $n = 5$ Probanden in der UC-Kohorte einem Zuwachs von immerhin 250% ($p = 0,045$); dabei war die häufigere Verordnung in der IPP-Kohorte statistisch signifikant ($p = 0,008$). Keinerlei lipidsenkende Therapie erhielten nach einem Jahr $n = 8$ Probanden der UC-Kohorte (6,7%), während alle Probanden der IPP-Kohorte entsprechend behandelt wurden ($p = 0,002$).

Insgesamt erfolgten zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite in der IPP-Kohorte $n = 70$ Änderungen der Cholesterinsenkenden Therapie bei $n = 61$ Probanden (52,1%; entsprechend hatten $n = 9$ Probanden zweimalig Therapieempfehlungen erhalten), während in der UC-Kohorte bei $n = 42$ Probanden (35%) insgesamt $n = 46$ Änderungen

erfolgten (hier hatten entsprechend somit $n = 4$ Probanden zweimalig eine Änderung des Therapieregimes erfahren; *vergleiche Tabelle XIX, S. 90*). Dies bedeutete einen statistischen Trend zu mehr Therapieänderungen in der IPP-Kohorte ($p = 0,06$) bei statistisch nicht signifikant unterschiedlichem Ausgangs-LDL-C von 81 ± 25 mg/dl in der IPP- und 72 ± 23 mg/dl in der UC-Kohorte ($p = 0,14$). Durch die Gesamtheit der Therapieänderungen konnte nach 12 Monaten eine signifikante Änderung des LDL-C auf im Mittel 66 ± 20 mg/dl in der IPP-Kohorte erzielt werden ($p = 0,002$), während die Änderungen in der UC-Kohorte zu keiner signifikanten Änderung führten mit einem LDL-C von 74 ± 29 mg/dl nach 12 Monaten ($p = 0,75$).

Während bei Baseline lediglich 13,4% der IPP-Kohorte ($n = 15$) und 7,8% der UC-Kohorte ($n = 9$) einen LDL-C-Spiegel <70 mg/dl aufwiesen ($p = 0,32$), konnte dieser Anteil bis zur 12-Monats-Visite in der IPP-Kohorte auf 60,7% ($n = 71$) gesteigert werden, in der UC-Kohorte lediglich auf 45% ($n = 54$); somit konnten den primären Endpunkt eines LDL-C <70 mg/dl signifikant mehr Probanden der IPP- als der UC-Kohorte erreichen ($p = 0,008$; *vergleiche Tabelle 5*).

Tabelle 5: Probanden mit einem LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl im Studienverlauf

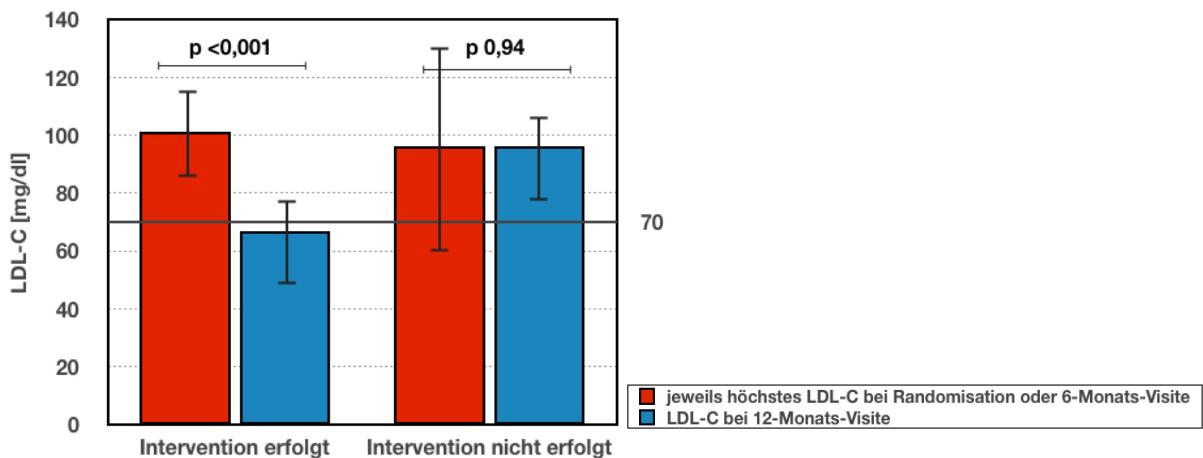
	Intensive Prev. (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Baseline n (%)	15 (13,4)	9 (7,8)	0,32
Randomisation n (%)	62 (53)	61 (50,8)	0,32
6-Monats-Visite n (%)	59 (50,4)	50 (41,7)	<0,001
12-Monats-Visite n (%)	71 (60,7)	54 (45)	0,008

3.5.3. Interventionen zur LDL-Cholesterinsenkung in der Intensive-Prevention-Gruppe zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite

Insgesamt erfolgten im einjährigen Interventionszeitraum $n = 66$ Therapieempfehlungen bei $n = 54$ Probanden der IPP-Kohorte (46,1% des Kollektivs); entsprechend erhielten $n = 12$ Probanden zwei Therapieempfehlungen innerhalb der 12 Monate (*vergleiche Tabelle XX, S. 91*). Insgesamt wurden $n = 39$ dieser Empfehlungen umgesetzt (59,1%). Betrachtet man den jeweils höchsten gemessenen LDL-C-Wert bei Randomisations- bzw. 6-Monats-Visite, so zeigte sich bei befolgter Interventionsempfehlung eine hochsignifikante

Reduktion des LDL-C von zuvor 101 ± 16 auf 67 ± 17 mg/dl ($p < 0,001$), während bei Nichtbefolgen ein anhaltend hohes LDL-C von 96 ± 34 mg/dl im Studienverlauf und 96 ± 19 mg/dl bei 12-Monats-Visite zu beobachten war ($p = 0,94$; *vergleiche Abbildung 1*). Dabei vermochten sowohl Dosiserhöhungen, Substanzwechsel von Simvastatin auf Atorvastatin, Neuverordnungen im Falle pauserter bzw. abgesetzter Medikation als auch die Hinzunahme von Ezetimib das LDL-C signifikant zu senken.

Abbildung 1: Entwicklung des LDL-C durch Interventionen



Außerhalb der Interventionsempfehlungen des Studienteams erfolgten zusätzlich in $n = 31$ Fällen Therapieanpassungen bei $n = 30$ Probanden der IPP-Kohorte (25,6%; *vergleiche Tabelle XXI, S. 92*). Insgesamt konnte auch bei diesen Probanden eine signifikante Reduktion des LDL-C erreicht werden bei Höchstwerten bei Randomisation bzw. 6-Monats-Visite von 86 ± 27 auf 67 ± 25 mg/dl nach 12 Monaten ($p = 0,009$), wobei die einzelnen Arten von Therapieänderungen jedoch keine Signifikanz erreichten.

3.5.4 Gründe für die Nichtumsetzung von Therapieempfehlungen oder fehlende Therapieempfehlungen

Gründe für die Nichtumsetzung von insgesamt $n = 27$ Therapieempfehlungen (40,9% der insgesamt $n = 66$ Änderungsvorschläge) waren vielfältig: in $n = 8$ Fällen (29,6%) wurden seitens des ambulant behandelnden Arztes nach Eigenermessung stattdessen andersartige Änderungen unternommen, zudem wurde bei moderat erhöhten LDL-C-Werten zwischen 70 bis 80 mg/dl nach Befundbesprechung von $n = 6$ Probanden (22,2%) stattdessen

zunächst ein diätetischer Therapieversuch präferiert. Von n = 6 Probanden (22,2%) wurden die Therapieempfehlungen nicht umgesetzt, das heißt sie haben sich mit den Empfehlungen nicht haus-/fachärztlich vorgestellt, obwohl sie bei Nichtumsetzen nach ≥4 Wochen telefonisch und sekundär auch schriftlich kontaktiert worden waren. Bei n = 3 Probanden (11,1%) wurde die Therapieempfehlung seitens des ambulant behandelnden Arztes nicht umgesetzt. Diese Ablehnung betraf jeweils den Einsatz von Ezetimib; nach telefonischer Rücksprache wurde jeweils angegeben, dass die Studienlage für den Einsatz des Medikaments unzureichend sei, obwohl jeder Proband mit Empfehlung zur Eskalation auf eine Kombinationstherapie mit Ezetimib ein Schreiben erhalten hatte, in dem auf die IMPROVE-IT-Studie hingewiesen worden war (10). Probandenseits wurde zudem von n = 4 Personen (14,8%) angegeben, dass eine Therapieeskalation aufgrund einer Statinmyopathie nicht möglich sei, sodass jeweils nur eine Niedrigdosis eines Statins, in n = 1 Fall (25%) kombiniert mit Ezetimib, eingenommen wurde. Eine relevante Auslenkung der Creatinkinase zeigte lediglich n = 1 Proband (25%), bei den anderen wurde die Diagnose allein klinisch gestellt. Kein Proband wurde mit PCSK-9-Inhibitoren behandelt, bei n = 1 Proband (25%) war dies aber zumindest in Planung. Eine maximal mögliche konventionelle Therapie (entsprechend eines Statins in Maximaldosis kombiniert mit Ezetimib) erhielt kein einziger Proband dieser Subgruppe.

Wie bereits oben erwähnt, hatten n = 46 IPP-Probanden (39,3%) das Ziel-LDL-C <70 mg/dl zur 12-Monats-Visite nicht erreicht. Von diesen hatten n = 27 Probanden (58,7%) zuvor Empfehlungen zur Therapieumstellung erhalten. Der Grund für eine nicht erfolgte Therapieempfehlung war in den meisten Fällen, dass das LDL-C zuvor gut eingestellt gewesen war und es somit keine Indikation zur Therapieumstellung gab (n = 12 [63,2%]). Ein kleinerer Teil der Probanden (n = 3 [15,8%]) hatte bereits kurz zuvor durch den niedergelassenen Arzt eine Therapieumstellung erfahren, sodass kurzfristig eine erneute Umstellung der Medikation nicht sinnvoll erschien. Bei n = 1 Proband (5,3%) bestand bereits eine maximale konventionelle Therapie mit einem Statin in Maximaldosis plus Ezetimib, bei n = 1 Proband (5,3%) war wegen glaubhafter Statinmyopathie von einer Eskalation abgesehen worden, n = 2 Probanden (10,5%) lehnten zudem von Vornherein im Rahmen der 6-Monats-Visite eine Therapieempfehlung aufgrund erhöhter LDL-C-Werte ab, sodass bei moderater Erhöhung (73 bzw. 77 mg/dl) und unauffälligen Werten bei der

Randomisation von einer Medikamentenintervention entsprechend des Probandenwunsches Abstand genommen wurde.

3.6. 24-Monats-Visite

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der 24-Monats-Visite und damit ein Jahr nach Beendigung des intensiven Präventionsprogramms veranschaulicht.

3.6.1. Patientencharakteristika bei der 24-Monats-Visite

Bei der 24-Monats-Visite zeigte sich weiterhin ein signifikant höherer Anteil an Nichtrauchern in der IPP-Kohorte im Vergleich zu UC-Kohorte, während die Effekte bezüglich eines besser eingestellten systolischen und diastolischen Blutdrucks ebenso wie die einer vermehrten Freizeitaktivität verloren gingen (*vergleiche Tabelle XXII, S. 93*).

Neu zu beobachten war ein statistischer Trend bezüglich eines geringeren Anteils an Probanden mit einem erhöhten HbA1c >7 %Hb in der IPP-Kohorte, ebenso wie ein statistisch signifikant geringerer Anteil an Probanden mit einem BMI zwischen 25 und 29,9 kg/m² im Vergleich zur UC-Kohorte, wobei der mittlere HbA1c und BMI sich nicht signifikant unterschieden.

Daten bezüglich des HbA1c als auch des aktuellen Blutdrucks lagen bei 24-Monats-Visite von n = 105 IPP-Probanden und n = 108 UC-Probanden vor (89,7% bzw. 90%), die übrigen Probanden stimmten bezüglich der Abschlussvisite nur in eine Telefonvisite ein, sodass hier entsprechende valide Daten nicht verfügbar waren.

Der IPP-PS war in der IPP-Kohorte seit der 12-Monats-Visite signifikant um im Mittel $-1 \pm 2,4$ Punkte abgefallen ($p = 0,002$) und betrug bei Abschlussvisite $10,5 \pm 2,5$ Punkte. In der UC-Kohorte zeigte sich in der gleichen Zeit keine signifikante Änderung ($\pm 0 \pm 1,9$ Punkte; $p = 0,97$) mit einem abschließenden Wert von $9,4 \pm 2,4$ Punkten - weiterhin lag der IPP-PS in der IPP-Kohorte jedoch hochsignifikant höher als in der UC-Kohorte ($p < 0,001$).

3.6.2. Cholesterinsenkende Therapie zum Zeitpunkt der 24-Monats-Visite

Mit einem Statin wurden nach 24 Monaten noch $n = 113$ Probanden der IPP-Kohorte (96,6%) und damit $n = 4$ Probanden weniger (3,4%) als zum Zeitpunkt der 12-Monats-Visite behandelt ($p = 0,02$). In der UC-Kohorte erhielten netto $n = 2$ Probanden (1,8%) mehr ein Statin ($p = 0,3$), sodass $n = 113$ Probanden (94,2%) entsprechend therapiert waren ($p = 0,19$; vergleiche Tabelle XXII, S. 93). Die am häufigsten verordneten Statine waren dabei weiterhin Simvastatin und Atorvastatin, wobei in der IPP-Kohorte verhältnismäßig signifikant häufiger Atorvastatin und seltener Simvastatin als in der UC-Kohorte eingenommen wurde (vergleiche Tabelle XXIII, S. 94). Ezetimib erhielten $n = 5$ Probanden mehr als noch bei 12-Monats-Visite (Zuwachs um 27,8%; $p = 0,2$). In der UC-Kohorte war ein Zuwachs um $n = 4$ Probanden (57,1%) zu verzeichnen ($p = 0,16$), sodass nach 24 Monaten signifikant mehr Probanden der IPP- im Vergleich zur UC-Kohorte mit Ezetimib therapiert wurden ($p = 0,005$). In $n = 20$ Fällen der IPP-Kohorte (17,1%) und $n = 27$ Fällen der UC-Kohorte (22,5%) wurde die Cholesterinsenkende Therapie zwischen 12- und 24-Monats-Visite abgeändert ($p = 0,1$; vergleiche Tabelle XXIV, S. 95).

3.6.3. Lipidprofil bei 24-Monats-Visite

Abschließende Lipidwerte bei der 24-Monats-Visite waren von $n = 105$ bzw. $n = 108$ Probanden erhältlich.

Das LDL-C war zur 24-Monats-Visite in der IPP-Kohorte auf 71 ± 25 mg/dl gestiegen und lag damit im Mittel um $+5 \pm 23$ mg/dl höher als bei 12-Monats-Visite ($p = 0,07$). In der UC-Kohorte war gleichzeitig keine relevante Änderung ($\pm 0 \pm 24$ mg/dl) mit einem 24-Monats-Wert von 76 ± 27 mg/dl zu beobachten ($p = 0,95$). Bezuglich der Höhe des mittleren LDL-C bei 24-Monats-Visite bestand somit kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den Kohorten ($p = 0,21$; vergleiche Tabelle 6). Ebenso zeigten TC, HDL-C als auch Triglyzeride abschließend keine relevanten Unterschiede mehr.

Tabelle 6: Lipidprofil bei 24-Monats-Visite

	Intensive Prevention (n = 105)	Usual Care (n = 108)	p-Wert
Gesamtcholesterin mg/dl ± SD	151 ± 33	154 ± 32	0,53
> 200 mg/dl n (%)	5 (4,8)	11 (10,2)	0,07
LDL-C mg/dl ± SD*	71 ± 25	76 ± 27	0,21
> 115 mg/dl n (%)	5 (4,8)	7 (6,5)	0,2
100-115 mg/dl n (%)	5 (4,8)	12 (11,1)	0,41
70-99 mg/dl n (%)	38 (36,2)	32 (29,6)	0,12
< 70 mg/dl n (%)	53 (50,5)	53 (49,1)	0,1
HDL-C mg/dl ± SD	51 ± 15	48 ± 13	0,19
Non-HDL-C mg/dl ± SD [†]	154 ± 74	140 ± 52	0,77
Triglyceride mg/dl ± SD	168 ± 216	165 ± 130	0,9
> 400 mg/dl n (%)	4 (3,8)	4 (3,7)	0,12

SD: Standard Deviation; LDL-C: LDL-Cholesterin; HDL-C: HDL-Cholesterin, *n=101 (IPP) bzw. n=104 (UC); [†]n=4 (IPP) bzw. n=4 (UC)

4. Diskussion

Das intensive Präventionsprogramm über 12 Monate führte durch Schulungsmaßnahmen als auch Medikamenteninterventionen zu einem signifikant niedrigeren LDL-Cholesterin nach 12 Monaten von 66 ± 20 mg/dl in der IPP-Kohorte im Vergleich zu 76 ± 29 mg/dl in der UC-Kohorte ($p = 0,003$). Dabei zeigte vor allem der Wechsel von Simva- auf Atorvastatin signifikante Effekte mit einem Abfall des mittleren LDL-C von 107 ± 18 mg/dl auf 62 ± 16 mg/dl nach 12 Monaten ($p < 0,001$); zudem führte der signifikant häufigere Einsatz von Ezetimib als Kombinationstherapie ($n = 15$ [21,4% der Therapieänderungen] versus $n = 5$ [10,9%]; $p = 0,008$) zu einem signifikant niedrigeren LDL-C nach einem Jahr. Durch die Therapieänderungen konnten zur 12-Monats-Visite signifikant mehr Probanden der IPP-Kohorte den primären Endpunkt eines Ziel-LDL-C < 70 mg/dl erreichen als in der UC-Kohorte ($n = 71$ [60,7%] versus $n = 54$ [45%]; $p = 0,008$).

4.1. Besonderheiten des Präventionsprogramms

Wie eingangs dargestellt wurde in vielen Präventionsprogrammen mit unterschiedlichen Behandlungszielen und Endpunkten versucht kardiovaskuläre Risikofaktoren positiv zu beeinflussen. Obwohl das LDL-C als einer dieser Risikofaktoren mit breiter Evidenz etabliert ist und entsprechende Zielwerte in internationalen Leitlinien klar vorgegeben sind, fokussierten in der Vergangenheit nur wenige Studien auf das LDL-C als primären (oder kombinierten) Endpunkt. So wurde in der oben beschriebenen EUROACTION-Studie (82) das Erreichen eines Gesamtcholesterins von unter 192 mg/dl (5 mmol/l) als Endpunkt definiert, nicht jedoch das LDL-C, das nach aktuellen und vorausgegangenen Leitlinien das primäre Therapieziel zur Behandlung der Hypercholesterinämie darstellt (11). In der oben ebenfalls erläuterten RESPONSE-2-Studie, in der der Einfluss kommerzieller „Lifestyle“-Programme auf eine positive Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht wurde, war eine Reduktion des LDL-C ebenfalls nicht in den Endpunkten definiert (49). Bisher hat einzig die im Vorjahr veröffentlichte OPTICARE-Studie systematisch die Beeinflussung durch Präventionsstrategien auf das LDL-C untersucht - hierbei konnten zwar signifikante Effekte nachgewiesen werden (LDL-C nach 18 Monaten bei 31% versus 21% im Zielbereich; $p=0,012$), dennoch zeigen diese Ergebnisse eine insgesamt unbefriedigende

Einstellung des LDL-C - es hatten 69% der Probanden den Zielwert eines LDL-C <70 mg/dl nicht erreicht (74). Die Zahlen decken sich weitestgehend mit den zuletzt veröffentlichten Daten aus EUROASPIRE V, in der 71% nicht leitliniengerecht eingestellt waren (39) - letztlich wiesen die OPTICARE-Probanden trotz zusätzlicher präventiver Maßnahmen also ähnliche Werte wie in einer Beobachtungsstudie ohne jegliche Interventionen auf. Zudem beinhaltete das OPTICARE-Präventionsprogramm lediglich Schulungsmodule; zusätzliche Maßnahmen, wie zum Beispiel eine Beeinflussung der Medikation im Studienverlauf, waren nicht vorgesehen.

Dies unterstützt die Bedeutung der Untersuchung und Etablierung zusätzlicher Präventionsstrategien, um Patienten nach Myokardinfarkt mit einer Hypercholesterinämie und Indikation zur LDL-C-Senkung alle verfügbaren und praktikablen Methoden zukommen zu lassen, den definierten Zielwert eines LDL-C <70 mg/dl (bzw. eine Reduktion um mindestens 50% bei einem Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl) zu erreichen.

Besonderheit der IPP-Studie ist somit der multimodale Ansatz: durch unterschiedliche Strategien, die einerseits auf „Lifestyle“-Maßnahmen fokussierten, wie z.B. Ernährungsverhalten oder körperliche Aktivität, andererseits aber auch Medikamenteninterventionen vorsahen, wurde die Beeinflussung der Gesamtheit der etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Übergewicht und Bewegungsmangel) untersucht - ganz wesentlicher Faktor war dabei auch der regelmäßige Kontakt zum Probanden, der über spezifisch geschulte Präventionsassistentinnen (Study Nurses) hergestellt wurde. Das Konzept der Präventionsassistentin, die als nicht-ärztliche primäre Ansprechpartnerin für Patienten dient, ist ein wichtiges Unterscheidungskriterium zu den „Disease Management Programmen“, die in Deutschland von Ärzten angeboten werden und nur alle 3 Monate ärztliche Kontakte zur Langzeit-Prävention vorsehen. Offensichtlich ist der intensive, wiederholte, persönliche Kontakt der Präventionsassistentinnen zu den Patienten im Rahmen der IPP-Studie effektiver als die „Disease Management Programme“, an denen die Hälfte der Patienten der UC-Gruppe teilnahmen.

Ein weiteres wichtiges Merkmal von IPP war die Implementierung moderner Technologien, wie der Einsatz von Schrittzählern/Activity Trackern sowie Online-Kontakten zum Studienzentrum und zu der betreuenden Präventionsassistentin.

Die vorliegende Substudie hat das Erreichen eines Ziel-LDL-C <70 mg/dl durch die multimodalen Präventionsmaßnahmen von IPP untersucht, wie es bisher durch keine Studie erfolgt ist.

4.2. Wirksamkeit der präventiven Strategien

Dass durch die umgehende Einleitung einer Statintherapie als auch durch eine Rehabilitationsmaßnahme nach akutem Myokardinfarkt das LDL-C effektiv gesenkt werden kann, wird durch den Abfall des medianen LDL-C von initial 123 ± 41 mg/dl in der IPP- und 124 ± 36 mg/dl in der UC-Kohorte auf 71 ± 25 bzw. 69 ± 23 mg/dl zwischen Baseline und Randomisation deutlich. Dennoch zeigen die Daten, dass hierdurch nur rund die Hälfte der Probanden im untersuchten Kollektiv den Zielwert <70 mg/dl erreichte; 47% (n = 55) bzw. 49,2% (n = 59) waren zunächst noch unbefriedigend eingestellt. Auch verdeutlicht die Entwicklung der Usual-Care-Gruppe in den folgenden 12 bzw. 24 Monaten, dass regelmäßige Patientenkontakte und LDL-Kontrollen sowie eine Überprüfung von Lebenswandel und Medikation erforderlich sind, um einerseits diesen Status zu halten und andererseits mehr Patienten in den etablierten Zielbereich zu überführen. So sank in der UC-Kohorte nach der Randomisation der Anteil an Probanden mit einem LDL <70 mg/dl von n = 61 (50,8%) auf zunächst n = 50 (41,7%) zur 6-Monatsvisite ab (p <0,001) und blieb dann mit n = 54 (45%) bzw. n = 53 (49,1%) bei 12- bzw. 24-Monatsvisite relativ konstant (p = 0,12 im Vergleich Randomisation versus 12-Monats-Visite). Gleichzeitig stieg das LDL-C von 69 ± 23 mg/dl bei Randomisation kontinuierlich an bis auf 76 ± 29 mg/dl bei 12-Monatsvisite (p = 0,07). In der IPP-Kohorte konnte wiederum das LDL-C um im Mittel -5 ± 26 mg/dl zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite gesenkt werden (p = 0,08) und der Anteil von Probanden mit einem LDL-C <70 mg/dl auf n = 71 (60,7%) gesteigert werden (p = 0,12 im Vergleich Randomisation versus 12-Monats-Visite). Auch wenn die numerischen Unterschiede klein erscheinen und innerhalb der Kohorten die Änderung des medianen LDL-C lediglich einen statistischen Trend bedeutet sowie der absolute Anteil an Probanden mit einem LDL-C <70 mg/dl zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite statistisch sogar nicht signifikant ist, so sind diese Unterschiede im Kohortenvergleich hochsignifikant (p <0,001 für LDL-C, p = 0,008 für LDL-C <70 mg/dl). Der Effekt präventiver Strategien in der vorliegenden Untersuchung äußert sich somit weniger in einer aggressiven weiteren

Senkung des LDL-C nach initialer Etablierung einer entsprechenden Therapie als vielmehr in einer erhaltenden Funktion des in der Frühphase nach Myokardinfarkt Erreichten und einer moderaten weiteren Besserung.

Welchen Effekt dabei „Lifestyle“-modifizierende Maßnahmen und welchen Einfluss medikamentöse Strategien haben, kann hierbei nicht klar differenziert werden, da jeder Proband der IPP-Kohorte im gleichen multimodalen Präventionsansatz geführt wurde. So konnten signifikante Effekte auf eine „Lifestyle“-Beeinflussung z.B. durch die deutliche Steigerung der Alltagsaktivität von durchschnittlich +705 kcal/Woche (quart. -297; +1536; $p = 0,004$) in der IPP-Kohorte im Vergleich zu Usual Care (-167 [-455; +377]; $p = 0,45$; $p < 0,001$ im Kohortenvergleich) im zwölfmonatigen Interventionszeitraum nachgewiesen werden. Ein Effekt dieser zusätzlichen körperlichen Aktivität auf das LDL-C scheint möglich, entsprechend wird in den Leitlinien regelmäßiges körperliches Ausdauertraining empfohlen. Eine signifikante Beeinflussung des Körpergewichts, die zusätzlich einen cholesterinsenkenden Effekt gehabt haben könnte, gelang im Präventionszeitraum von 12 Monaten nicht. Ob sich durch die oben beschriebenen Module „Kochen“ und „Einkaufstraining“ eine mediterrane Ernährungsweise, wie sie im Rahmen der Studie propagiert wurde, etablieren ließ, wurde nicht systematisch erfasst.

Mutmaßlich größeren Einfluss, insbesondere bei deutlich erhöhten LDL-Werten > 80 mg/dl, hatten Änderungen des medikamentösen Therapieregimes - dass „Lifestyle“-Maßnahmen bedingt durch die endogene Cholesterinproduktion nur mäßigen Einfluss haben, wurde eingangs bereits erläutert (*vergleiche Abschnitt 1.3.*).

Die $n = 39$ befolgten Vorschläge zur Therapieänderung zwischen Randomisation und 12-Monatsvisite führten zu einer hochsignifikanten Senkung des medianen LDL-C von 101 ± 16 mg/dl (jeweils höchstes LDL-C im Studienverlauf) auf 67 ± 17 mg/dl nach 12 Monaten ($p < 0,001$). Dabei waren alle Behandlungsschemata (Dosiserhöhung, Substanzwechsel auf ein potenteres Statin, Neubeginn im Falle einer pausierten/beendeten Therapie, Neuverordnung von Ezetimib) gleichermaßen effektiv. Unter anderem vermochte der Wechsel von Simvastatin auf Atorvastatin in der IPP-Kohorte das LDL-C hochsignifikant von 107 ± 18 auf 62 ± 16 mg/dl zu senken ($p < 0,001$), während die gleiche Strategie in der UC-Kohorte zu keinem signifikanten Effekt führte (von 82 ± 22 auf 77 ± 14 mg/dl; $p = 0,45$).

Dies mag zum einen von einem insgesamt niedrigeren Ausgangswert herrühren, zum anderen aber muss hier hinterfragt werden, warum im Falle einer Therapieumstellung keine adäquate Dosis gewählt wurde: von $n = 21$ IPP-Probanden, die im Studienverlauf auf Atorvastatin umgestellt wurden, erhielten rund zwei Drittel ($n = 13$ [65%]) eine Dosis von 40 mg/Tag, während es in der UC-Kohorte bei $n = 10$ Probanden ($p = 0,09$) nur 12,5% ($n = 2$) waren, der größte Teil erhielt eine niedrigere Dosis von 20 mg/Tag.

Hervorzuheben ist der signifikant häufigere Einsatz von Ezetimib in der IPP-Kohorte (Zuwachs um $n = 15$ [500%] in der IPP- und um $n = 5$ Probanden [250%] in der UC-Kohorte bis zur 12-Monats-Visite; $p = 0,008$). Im Falle der Neuverordnung im Rahmen der studienseitigen Therapieempfehlungen konnte das LDL-C hochsignifikant von 99 ± 18 auf 65 ± 12 mg/dl gesenkt werden ($p < 0,001$). Probanden, bei denen die Therapieempfehlung nicht umgesetzt wurde, zeigten konstant erhöhte Werte von 97 ± 11 bzw. 84 ± 23 mg/dl ($p = 0,13$). Dies unterstreicht die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie (10). Mutmaßlich hätten noch mehr Probanden den primären Endpunkt eines LDL-C < 70 mg/dl erreichen können, wäre die Therapieempfehlung nicht nur in 37,9% ($n = 11$) umgesetzt worden.

Diese relativ niedrige Quote der Umsetzung als auch die der insgesamt abgegebenen Empfehlungen (40,9% [$n = 27$] wurden trotz dokumentiert unbefriedigend eingestellter LDL-C-Werte aus verschiedenen Gründen nicht umgesetzt) verdeutlicht, dass bezüglich der medizinischen Alltagsbetreuung kardiovaskulär erkrankter Patienten Verbesserungsbedarf besteht. Wie in der vorliegenden Studie praktiziert, wäre eine Betreuung durch spezifisch geschultes (nicht ärztliches) Präventionspersonal, dass fokussiert entsprechende Patienten betreut und bei medizinischen Problemen mit kooperierenden Ärzten konferiert, eine Option die Alltagsversorgung zu verbessern.

4.3. Baseline und Randomisation

Die Baseline-Charakteristika waren insgesamt ausgeglichen (*vergleiche Tabelle I, S. 73*). Fast alle Probanden waren mit einer dualen Plättchenaggregationshemmung und Statintherapie entlassen worden. Der Anteil an Probanden, der mit einem ACE-Hemmer/AT₁-Antagonisten behandelt wurde, war insgesamt hoch, der geringere Anteil an Probanden mit einer β -Blocker-Therapie erklärt sich durch den Anteil von lediglich 18% in IPP ($n = 21$) bzw. 23,3% ($n = 28$) mit einer EF $< 50\%$ sowie einer moderaten

Ruheherzfrequenz von 72 ± 13 bzw. 73 ± 10 /min bei Studieneinschluss und gerade erst erfolgtem Therapiebeginn ($p = 0,77$).

Dass sich bis zur Randomisation einige statistische Unterschiede zwischen den dann per verblindetem Losverfahren zugeteilten Gruppen einstellten, lässt sich nur durch Zufälle erklären: so war einerseits bei Randomisation der Raucheranteil in der IPP-Kohorte signifikant kleiner ($n = 10$ [8,5%] versus $n = 21$ [17,5%]; $p = 0,04$), andererseits zeigte diese Kohorte einen zunächst schlechter eingestellten arteriellen Hypertonus ($n = 42$ [35,9%] versus $n = 26$ [21,7%] mit einem Gelegenheitsblutdruck >140 mmHg systolisch; $p = 0,004$) - bedingt sein könnte dies durch den signifikant selteneren Einsatz von β -Blockern ($n = 68$ [58,1%] versus $n = 87$ [72,5%]), der den einzige statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten im Hinblick auf die Medikation darstellte ($p = 0,02$). Die Ruhe-Herzfrequenz war dabei mit 67 ± 11 bzw. 67 ± 9 /min bei Randomisation nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,95$) und könnte darauf hinweisen, dass entsprechend bei weniger Probanden der IPP-Kohorte einer β -Blockade bei dieser Ruheherzfrequenz möglich war.

Probanden, die zwischen Baseline und Randomisation eine Änderung ihrer Cholesterinsenkenden Therapie erfahren hatten ($n = 28$ [23,9%] in IPP und $n = 25$ [20,8%] in UC; $p = 0,68$; vergleiche Tabelle VI, S. 77) wiesen fast durchweg eine signifikante Senkung des medianen LDL-C auf. Dass allerdings so kurzfristig nach Entlassung bereits eine Änderung des Therapieregimes bei über einem Fünftel der Probanden erfolgte, scheint insofern fraglich, als dass maximale Effekte bei erst kurzzeitiger Therapie eventuell noch gar nicht eingetreten waren (schließlich handelte es sich in über 90% um eine gerade erst vorgenommene Ersteinstellung). Es wurden immerhin $n = 9$ bzw. $n = 7$ Dosiserniedrigungen und $n = 2$ bzw. $n = 5$ Therapiebeendigungen vorgenommen (entsprechend 39,3% bzw. 48% aller Änderungen). Bei diesen Probanden waren entsprechend die bei Randomisation bestimmten LDL-C-Werte eventuell noch nicht dem maximalen Therapieeffekt entsprechend (sowohl bezüglich eines Abfalls als auch Anstiegs des LDL-C), sodass im darauffolgenden Zeitraum zwischen Randomisation und 6-Monats-Visite gegebenenfalls andere Medikationsempfehlungen ausgesprochen worden wären.

4.4. 6-Monats-Visite

Zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Raucheranteils (7,7% vs. 25,8%, $p < 0,001$), der in der IPP-Gruppe konstant blieb, aber in der UC-Gruppe anstieg. Der ehemals höhere Anteil an Probanden mit arterieller Hypertonie in der IPP-Kohorte konnte sich zwischenzeitlich der UC-Kohorte angleichen. Bedingt wird dies durch einerseits Effekte der „Lifestyle“-Maßnahmen (etwa doppelt so hohe Freizeitaktivität in der IPP- im Vergleich zur UC-Kohorte), andererseits durch insbesondere im Rahmen des Präventionsprojekts erfolgte leitliniengerechte Änderungen der antihypertensiven Medikation, die sich in einer signifikant höheren Einnahme von Diuretika, insbesondere Hydrochlothiazid (HCT), äußerte ($n = 27$ [23,1%] versus $n = 12$ [10%]; $p = 0,003$), nicht jedoch in einer relevanten Mehrverordnung von β -Blockern (*vergleiche Tabelle VII, S. 78*).

Der Anstieg des LDL-C von im Median $+7 \pm 51$ mg/dl in der UC-Kohorte zwischen Randomisation und 6-Monats-Visite ($p = 0,07$) bei gleichzeitig konstanten Werten in der IPP-Kohorte ($\pm 0 \pm 49$ mg/dl; $p = 0,83$) beweist bereits erste Effekte des Präventionsprogramms ($p = 0,04$ im Kohortenvergleich bezüglich einer Änderung des LDL-C zwischen Baseline und Randomisation) und verdeutlicht noch einmal, dass die Effekte weniger aus einer aggressiven LDL-C-Senkung resultieren sondern vielmehr daraus, dass (zunächst) eine Verschlechterung des bereits Erreichten vermieden wurde - so änderte sich der Anteil an Probanden mit einem erreichten Ziel-LDL < 70 mg/dl in der IPP-Kohorte zunächst nicht signifikant, fiel im Trend sogar leicht ab ($n = 62$ [53%] bei Randomisation, $n = 59$ [50,4%] bei 6-Monats-Visite; $p = 0,08$), in der UC-Kohorte war aber gleichzeitig ein hochsignifikanter Verlust von $n = 11$ Probanden (18%) zu verzeichnen ($p < 0,001$).

Hierdurch zeigt sich auch, dass weniger die Menge von Therapieänderungen, die sich statistisch in diesem Zeitraum nicht relevant unterschied (n = 34 [29,1%] in IPP versus n = 25 [20,8%] in UC; $p = 0,19$), entscheidend ist, sondern vielmehr die Art der Änderung und die richtige Indikationsstellung. Das mediane LDL-C konnte so bei diesen IPP-Probanden signifikant von 87 ± 29 auf 73 ± 23 mg/dl gesenkt werden ($p = 0,045$), nicht aber in der UC-Kohorte (von 75 ± 30 auf 71 ± 36 mg/dl; $p = 0,6$; *vergleiche Tabelle IX, S. 80*) - betrachtet man nur die Änderungen innerhalb der Präventionsempfehlungen (n = 21 [61,8%]), so wird

dieser Effekt sogar noch deutlicher (von 100 ± 23 auf 70 ± 21 mg/dl; $p < 0,001$; vergleiche *Tabelle X, S. 81*). Durchweg lässt sich dabei beobachten, dass auch einzelne Therapieänderungen eine signifikante Änderung des LDL-C zur Folge hatten, insofern sie umgesetzt wurden, und dass nicht befolgte Änderungsvorschläge in konstant erhöhten LDL-Spiegeln resultierten.

Therapieänderungen in der UC-Kohorte waren durchweg ineffektiv - durch keine Maßnahme waren statistisch relevante Änderungen des LDL-C zu beobachten (vergleiche *Tabelle IX, S. 80*). Diese Ineffektivität zu interpretieren ist insofern schwierig, als dass Indikationsstellungen für Therapieänderungen in der UC-Kohorte nicht systematisch erfasst wurden. Es lässt sich nur feststellen, dass offensichtlich mehrheitlich Änderungen ohne entsprechende Erfolgskontrolle oder ohne erneute Reaktion auf unbefriedigende Ergebnisse in der Folgekontrolle stattfanden. Dies mag in dem Zeitraum der 6-Monats-Visite auch auf die Einbestellung nach Behandlungsquartalen im ambulanten Bereich zurückzuführen sein, sodass einige Patienten eventuell erst später zur ambulanten Kontrolluntersuchung vorgesehen waren.

4.5. 12-Monats-Visite

Während die meisten kardiovaskulären Risikofaktoren zwischen 6- und 12-Monats-Visite nur insignifikante Änderungen erfuhren, konnte ein signifikant niedrigerer Anteil an Probanden mit einem Gelegenheitsblutdruck > 140 mmHg in der IPP- im Vergleich zur UC-Kohorte nach 12 Monaten festgestellt werden und damit eine Umkehr im Verhältnis seit Randomisation. Ein wesentlicher beitragender Effekt dürfte (wie bereits bei der 6-Monats-Visite erläutert) die deutlich höhere körperliche Freizeitaktivität in der IPP-Gruppe sein, die mit einem Median von 2065 verbrauchten kcal/Woche hochsignifikant über dem Wert der UC-Gruppe (969 verbrauchte kcal/Woche) lag (vergleiche *Tabelle XII, S. 83*).

Dass ansonsten zwischen 6- und 12-Monats-Visite bezüglich der Risikofaktoren und damit einhergehend mit dem IPP-PS nur geringfügige Änderungen auftraten, darf nicht als Misserfolg verstanden werden, denn wie bereits anhand der Entwicklung des LDL-C verdeutlicht, muss auch die Erhaltung des Erreichten (also das Fehlen einer Verschlechterung) als Erfolg gedeutet werden - auch wenn sich somit z.B. der IPP-PS zwischen 6- und 12-Monats-Visite in der IPP-Kohorte nur nicht relevant um $+0,4 \pm 1,9$

Punkte verbesserte ($p = 0,17$), so bedeutete dies im Gegensatz zu einem insignifikanten Abfall von $-0,2 \pm 1,7$ Punkten in der UC-Kohorte ($p = 0,47$) im Kohortenvergleich doch einen relevanten Unterschied ($p = 0,008$). Noch deutlicher wird dies im Vergleich der Randomisations- und 12-Monats-Daten ($+1,1 \pm 2$ Punkte in IPP [$p < 0,001$], -1 ± 2 Punkte in UC [$p < 0,001$]; $p < 0,001$ im Kohortenvergleich), sodass letztlich nicht kurzfristige Erfolge, sondern eine längerfristig angelegte Risikofaktorkontrolle den Unterschied zwischen den Kollektiven ausmacht.

Während sich zwischen Randomisation und 6-Monats-Visite noch kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit der Abänderung der Cholesterinsenkenden Medikation gezeigt hatte, so ist zwischen 6- und 12-Monats-Visite nun eine durchaus häufigere Therapieänderung in der IPP-Kohorte auffällig ($n = 36$ [30,8%] versus $n = 21$ [17,5%]; $p = 0,04$; vergleiche *Tabelle XIV*, S. 85) bedingt durch studienseitige Therapievorschläge ($n = 18$ [50% aller Änderungen]). In der zweiten Jahreshälfte war in der UC-Kohorte also - trotz eines Anteils von 58,3% ($n = 70$) außerhalb des Zielbereichs - nicht einmal ein Drittel der Probanden einer Therapieänderung zugeführt worden. Während zwischen Randomisation und 6-Monats-Visite eventuell ein gewisser Anteil an Probanden wegen Quartalsbedingter Einbestellung noch hätte inadäquat therapiert sein können, so kann dies für einen nun einjährigen Beobachtungszeitraum nicht mehr geltend gemacht werden. Bei einem Patientenkollektiv, bei dem bei Teilnahme an einem solchen Projekt eine gewisse Therapiecompliance vorausgesetzt werden kann, war die leitliniengerechte Einstellung des LDL-C somit offensichtlich zu wenig im Fokus der ambulanten Standardbehandlung.

Dabei waren Therapieänderungen in der UC-Kohorte wiederum in den meisten Fällen wie auch schon zur Erhebung der 6-Monats-Daten ineffektiv. Einzig die Neuverordnung von Ezetimib zeigte positive Effekte, wobei die Aussagekraft bei $n = 3$ Neuverordnungen eingeschränkt ist (vergleiche *Tabelle XIV*, S. 85). Auffällig ist auch, dass $n = 5$ Änderungen durch ein Absetzen des Statins bedingt waren (23,8% der Änderungen), obwohl in nur $n = 1$ Fall (20%) klinisch eine Statinmyopathie angegeben wurde. Was ambulant zu derartigen Therapieentscheidungen geführt hatte, wurde (wie oben erwähnt) nicht systematisch erfasst. Eine mögliche Erklärung ist, dass durch fehlende Aufklärungsarbeit, auf die in der IPP-Gruppe großer Wert gelegt wurde, bedingt z.B. durch Zeitmangel, dem

Patientenwunsch einer Dosisreduktion oder eines Absetzens von Medikamenten eher nachgegeben wurde. Ähnliches hatte sich durch die frühzeitige Beendigung des P2Y₁₂-ADP-Rezeptorantagonisten zur 6-Monats-Visite in n = 4 Fällen (3,3%) bereits angedeutet (p = 0,045).

Zusammenfassend wurden in 12 Monaten mit einem statistischen Trend häufiger Dosiserhöhungen in der IPP-Kohorte als in der UC-Kohorte vorgenommen (n = 12 versus n = 4 [17,1% versus 8,7% aller Änderungen]; p = 0,08), andersherum seltener Therapiebeendigungen (n = 2 [2,9%] versus n = 6 [13%]; p = 0,06; *vergleiche Tabelle XIX, S. 90*), wobei bei Absetzen bei IPP-Probanden auch eine Wiedereinstellung erfolgte. Auffällig war zudem der restriktive Einsatz von Ezetimib sowohl in der UC-Kohorte (n = 5 Neuverordnungen [10,9%]) als auch in der IPP-Kohorte (n = 15 Neuverordnungen [21,4%]; p <0,001), schließlich wurde hier die Indikation zur Behandlung mit dem Cholesterinabsorptionshemmer wesentlich häufiger gestellt (von insgesamt n = 29 Empfehlungen im Studienverlauf wurden nur n = 11 [37,9%] umgesetzt; *vergleiche Tabelle XX, S. 91*). Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass im niedergelassenen Bereich noch eine gewisse Skepsis bezüglich der Substanz und eventuell eine unzureichende Erfahrung vorliegen, obwohl wie oben erwähnt bei Empfehlung zu Verordnung auf die IMPROVE-IT-Studie hingewiesen worden war (10). Gegebenenfalls spielten auch Budgetkosten eine Rolle.

Grundsätzlich wurde zudem in der IPP-Studie der Ansatz des „the lower the better“ verfolgt (48), das heißt es wurden zwar bei einem erreichten LDL-C <70 mg/dl keine weiteren Therapieeskalationen vorgenommen, bei einem LDL-C deutlich <70 mg/dl erfolgte aber auch keine Reduktion der bestehenden Medikation (lediglich in n = 1 Fall einer Statinmyopathie [1,4% aller Änderungen in IPP]; *vergleiche Tabelle XX, S. 91*). Außerhalb der Präventionsempfehlungen wurde im Falle von Dosisreduktionen (n = 15 in IPP und n = 11 in UC [21,4% bzw. 23,9% aller Änderungen] offensichtlich ein LDL-C <70 mg/dl als Zielwert genommen - hierbei zeigten sich sowohl in IPP als auch in UC mit einem medianen LDL-C von 67 ± 31 bzw. 66 ± 21 mg/dl befriedigende Werte nach 12 Monaten, sodass hier Dosisreduktionen grundsätzlich gerechtfertigt waren.

Eine 50%-ige Reduktion des LDL-C bei einem Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl war in den zu Studienbeginn gültigen Leitlinien, die erst 2016 durch die aktuell gültige Version abgelöst wurden, so noch nicht definiert und entsprechend kein Interventionsziel. Erwähnt sei, dass n = 76 IPP- und n = 84 UC-Probanden (jeweils 70%) bei Baseline ein LDL-C zwischen 70 und 135 mg/dl aufwiesen, dass bei 26,3% (n = 20) bzw. 20,2% (n = 17) um mindestens 50% reduziert werden konnte ($p = 0,2$). Dabei war nur ein geringer Anteil anhand des primären Endpunkts unbefriedigend eingestellt (n = 4 Probanden in IPP mit einem LDL-C >70 mg/dl [5,3%], n = 2 Probanden in UC [2,4%]; $p = 0,12$). Dies zeigt, dass im heutigen Alltag durchaus noch mehr Medikamenteninterventionen erforderlich wären, als sie im Rahmen des Präventionsprojektes vorgenommen wurden.

4.6. 24-Monats-Visite

Generell war nach Beendigung des zwölfmonatigen Interventionszeitraums über das folgende Jahr in der IPP-Kohorte wieder eine Verschlechterung der kardiovaskulären Risikofaktoren zu verzeichnen: der Raucheranteil nahm insignifikant um n = 3 Personen (33,3%) zu ($p = 0,25$), der Effekt eines besser eingestellten arteriellen Hypertonus ging wieder verloren, ebenso war die Freizeitaktivität im Median um -392 kcal/Woche (quart. -827; +788) gesunken und unterschied sich damit statistisch nicht mehr signifikant von der UC-Kohorte (*vergleiche Tabelle XXII, S. 93*). Dies äußerte sich in einem Abfall des IPP-PS um $-1 \pm 2,4$ Punkte in der IPP-Kohorte ($p = 0,002$) bei konstantem Niveau in der UC-Kohorte ($\pm 0 \pm 1,9$ Punkte; $p = 0,97$; $p = 0,002$ im Gruppenvergleich). Diese Veränderungen demonstrieren, dass längerfristige Präventionsstrategien erforderlich sind, um das Erreichte zu erhalten und dass Patienten langfristig immer wieder motiviert und bezüglich ihrer Risikofaktoren kontrolliert werden müssen. Dennoch wird durch einen IPP-PS von $10,5 \pm 2,5$ versus $9,4 \pm 2,4$ Punkten in IPP bzw. UC nach zwei Jahren deutlich, dass auch langfristig ein gewisser Effekt erhalten bleibt ($p < 0,001$).

Auffällig ist ein verhältnismäßig geringer Anteil von n = 20 (IPP) bzw. n = 27 Änderungen (UC) der Cholesterinsenkenden Medikation in einem gesamten Jahr (17,1% bzw. 22,5%; $p = 0,1$; *vergleiche Tabelle XXIV, S. 95*) trotz eines Anteils von 49,5% (n = 52) bzw. 50,9% (n = 55; $p = 0,1$) außerhalb des Zielbereichs <70 mg/dl. Dies spricht dafür, dass bei nunmehr

zwei Jahre zurückliegendem Infarktereignis die leitliniengerechte Risikofaktoreinstellung zunehmend aus dem Fokus rückte - so waren zum Vergleich im ersten Jahr noch $n = 70$ bzw. $n = 46$ Therapieanpassungen erfolgt; dies entspricht einem Rückgang um 71,4% bzw. 41,3%.

Im Falle erfolgter Änderungen muss wiederum die Indikation hinterfragt werden. Auch wenn keine zwischenzeitlichen Messungen vorlagen, die eine eventuelle Therapieumstellung erklärt hätten und wie oben erwähnt Gründe für Anpassungen nicht systematisch erfasst wurden, so muss zumindest festgestellt werden, dass Therapieanpassungen bei 12-Monatswerten von 65 ± 22 bzw. 89 ± 37 mg/dl und 24-Monatswerten von 75 ± 35 bzw. 81 ± 36 mg/dl in der IPP- bzw. UC-Kohorte nicht zu signifikanten Änderungen führten ($p = 0,36$ [IPP] bzw. $p = 0,46$ [UC]). Bei insgesamt kleinen Fallzahlen hatten auch die einzelnen Arten von Therapieänderungen keinen signifikanten Einfluss auf das LDL-C zur Folge (*vergleiche Tabelle XXIV, S. 95*).

Insgesamt war durch die offensichtlich rückläufige Aufmerksamkeit, was einen leitliniengerecht eingestellten LDL-C-Spiegel angeht - oder zumindest die adäquate Reaktion darauf - in der IPP-Kohorte ein Anstieg des medianen LDL-C um $+5 \pm 23$ mg/dl zu verzeichnen ($p = 0,07$) und damit auf ein Niveau wie bei Randomisation zurückgekehrt. In der UC-Kohorte blieben die Werte zumindest konstant ($\pm 0 \pm 24$ mg/dl; $p = 0,95$). Wie oben bereits ausgeführt weist eine derartige Entwicklung darauf hin, dass Patienten unter längerfristiger Kontrolle gehalten werden müssen und bei pathologischem LDL-C entsprechend gehandelt werden muss.

4.7. Limitationen

Grundvoraussetzung für derartige Präventionsmaßnahmen wie im Rahmen der IPP-Studie und der LDL-Substudie ist die Compliance seitens des Probanden. Letztlich können nur an ihrer Gesundheit interessierte und entsprechend motivierte Patienten sinnvoll in derartige Programme eingeschlossen werden. Die Teilnahme an den Schulungsmodulen war insgesamt hoch und lag bei über 80%, der Anteil an nicht umgesetzten Medikamentenempfehlungen bedingt durch den Probanden war mit $n = 6$ von insgesamt $n = 66$ Therapievorschlägen (9,1%) relativ niedrig. In der vorliegenden Analyse handelt es sich entsprechend um ein selektioniertes Patientengut, dies wird auch durch den Anteil an

n = 87 Screening-Failures (23,6%) als auch n = 20 Drop-Outs (14,5%) in der IPP-Kohorte deutlich (wobei sich dieser Anteil nicht relevant von n = 22 Drop-Outs [15,3%] in der UC-Kohorte unterschied).

Entsprechend sind die Quoten, die bezüglich eines Ziel-LDL <70 mg/dl in der IPP-Kohorte erreicht wurden, nur bedingt auf die Alltagsversorgung von Patienten übertragbar - ebenso wie für den Vergleich mit vorangegangenen Beobachtungsstudien. Auch muss betont werden, dass es sich auch bei der Usual Care- ebenso wie bei der IPP-Gruppe um ein motiviertes und entsprechend selektioniertes Patientengut handelt, sodass der Vergleich zwischen IPP und UC nicht einem Vergleich des Präventionsprogramms mit den durchschnittlich ambulant behandelten post-Infarkt-Patienten entspricht. Verdeutlicht wird dies u.a. durch einen Anteil von immerhin 45% (n = 45) mit einem leitliniengerecht eingestellten LDL-C nach einem Jahr bei Usual-Care-Behandlung - entgegen z.B. einem Anteil von 29% in EUROASPIRE-V (39). Zielgruppe entsprechender Präventionsstrategien kann also nur ein entsprechend motivierbares Patientengut sein.

Die regelmäßige Einnahme der Medikation wurde dabei nur anhand anamnestischer Angaben erfasst, Serum- oder Urinkontrollen zur Bestimmung von Metaboliten und damit der Medikamentencompliance fanden nicht statt.

Das Präventionsprogramm machte regelmäßige, mindestens monatliche Vorstellungen im Studienzentrum für die Module und Visiten erforderlich, sodass hier eine gewisse Mobilität seitens des Probanden und zwecks Erreichbarkeit für eine ausreichende Probandenzahl ein städtischer Raum vorausgesetzt waren. Die Übertragbarkeit eines solchen Präventionsprogramms auf weniger mobile Patienten, gegebenenfalls auch eine erweiterte Altersstruktur (Ausschlusskriterium war ein Alter über 75 Jahre) und auf einen ländlichen Raum ist also nur bedingt möglich, selbst wenn ausreichend medizinische Kapazitäten und spezifisch geschulte Präventionsassistenten/innen vorhanden wären. Zu einer diesbezüglichen Etablierung wären zudem entsprechende Kosten-/Nutzen-Analysen erforderlich.

Limitierender Faktor der vorliegenden (Sub-)Studie ist zudem, dass die dort integrierten Ärzte ausschließlich klinisch ohne ambulante Zulassung tätig waren und somit eine direkte studienseitige Neuverordnung bzw. Rezeptierung von Medikamenten nicht möglich war.

Gegebenenfalls hätte die Umsetzung von Therapieempfehlungen durch die studienseitige Rezeptierung die Umsetzungsquote verbessert. Auch wäre im Falle schwierig zu therapiender Probanden die Verordnung von PCSK9-Inhibitoren, die während der Studiendurchführung ihre Zulassung in Deutschland erhielten, vereinfacht worden - kein einziger Studienproband wurde in dem insgesamt zweijährigen Zeitraum entsprechend therapiert. Mutmaßlich hätte der Anteil an Probanden mit erreichtem Ziel-LDL hierdurch noch weiter gesteigert werden können.

Die IPP-Studie als auch die LDL-Substudie waren nicht für das Erreichen harter klinischer Endpunkte wie Tod aus jeglicher Ursache, kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall konzipiert und für derartige Analysen mit ursprünglichen $n = 138$ (IPP) bzw. $n = 144$ Probanden (UC) underpowert. Dass sich $n = 1$ Todesfall in der IPP- und $n = 2$ Todesfälle in der UC-Kohorte während des Interventionszeitraums ereigneten, wurde eingangs erwähnt und entspricht dem natürlichen 1-Jahres-Verlauf nach Myokardinfarkt.

Entsprechende Untersuchungen wären interessant, insbesondere da z.B. durch eine Statintherapie bzw. Senkung des LDL-C signifikante Effekte auf eine niedrigere kardiovaskuläre Langzeitmortalität bekannt sind (5, 21, 22) und mutmaßlich bei ausreichend großem Kollektiv auch durch ein derartiges Präventionsprogramm nachgewiesen werden könnten. Zusätzlich wäre dann ein längerer Beobachtungszeitraum vonnöten.

5. Zusammenfassung

Einführung: Die adäquate Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C) ist ein wichtiger Therapiefaktor in der Sekundärprävention bei Patienten nach Myokardinfarkt. Studien zeigen, dass in der Alltagsversorgung nur ein unzureichender Anteil der Patienten leitliniengerecht therapiert wird. Die vorliegende Arbeit untersucht, ob durch ein intensives Präventionsproramm (IPP) ein LDL-C von <70 mg/dl häufiger erreicht werden kann als durch Standardbehandlung (Usual Care [UC]).

Methoden: Das Bremer Kollektiv der IPP-Studie (Intensive longterm Prevention Program after myocardial infarction in northwest Germany trial) wurde hinsichtlich des primären Endpunkts, definiert als der Probandenanteil mit einem LDL-C <70 mg/dl nach 12 Monaten, untersucht. Die Probanden wurden dabei 1:1 zu IPP (n = 117) bzw. UC (n = 120) randomisiert. Patienten der IPP-Kohorte erhielten regelmäßige Telefon- und klinische Visiten, Schulungsmodule (u.a. zu Ernährung und Bewegung) und Medikamenteninterventionen, insofern das LDL-C nicht leitliniengerecht eingestellt war. Das Programm wurde über Study Nurses koordiniert.

Ergebnisse: In der IPP-Kohorte konnte im Vergleich zu Usual-Care der primäre Endpunkt signifikant häufiger erreicht werden (n = 71 [60,7%] versus n = 54 [45%]; p = 0,008). IPP-Probanden erhielten häufiger Steigerungen der Statindosis, Umstellungen von Simvastatin auf Atorvastatin und eine Kombinationstherapie mit Ezetimib. UC-Probanden erhielten häufiger keine Cholesterinsenkende Therapie mehr. Nach 12 Monaten bestand im Mittel ein signifikant niedrigeres LDL-C von 66 ± 20 mg/dl in der IPP-Kohorte im Vergleich zu 76 ± 29 mg/dl in der UC-Kohorte (p = 0,003). Ein Jahr nach Beendigung des Präventionsprogramms war kein signifikanter Unterschied mehr im LDL-C zwischen IPP und UC zu verzeichnen.

Diskussion: Multimodale Präventionsstrategien führen zu einem signifikant besser eingestellten LDL-C nach Myokardinfarkt als die Standardtherapie. Langzeitdaten nach Beendigung des Präventionsprogramms belegen, dass längerfristige Präventionsstrategien erforderlich sind, um Patienten leitliniengerecht einzustellen. Grundvoraussetzung und limitierender Faktor eines entsprechenden multimodalen Präventionsprogramms ist die Patientencompliance. Ob sich durch dieses Präventionsprogramm ein Einfluss auf harte Endpunkte wie die kardiovaskuläre Mortalität ergibt, kann bei kleiner Studienpopulation nicht beurteilt werden. Derartige Einflüsse als auch Machbarkeitsanalysen für eine breite Anwendung müssten in entsprechenden Studien untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

- 1 Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JL, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC: Harmonizing the metabolic syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120:1640–1645;2009
- 2 Anderson L, Taylor R: Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. CD011273;2014
- 3 Assmann G, Oberwittler W, Schulte H, Schriewer H, Funke H, Epping PH, Hauss WH: Prädiktion und Früherkennung der koronaren Herzkrankheit. Prospektive epidemiologische Studie bei Betriebsangehörigen im Raum Westfalen. *Internist* 21:446–459;1980
- 4 Blackburn D, Dobson R, Blackburn J, Wilson T, Stang M, Semchuk W: Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol*. 21:485–488;2005
- 5 Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Benoit J, Amarenco P, Pedersen TR, Larosa JC, Waters DD, Demicco DA, Simes RJ, Keech A, Colquhoun D, Hitman GA, Betteridge DJ, Clearfield MB, Downs JR, Colhoun HM, Gotto AM, Ridker PM, Grundy SM, Kastelein JJP: Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: A meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 64:485–494;2014
- 6 Boenner G: Kardiale Rehabilitation in Deutschland. *Clin Res Cardiol Suppl*. 4:89–94;2009
- 7 Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM: Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 69:30–42;1999
- 8 Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Be'gaud B: Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 19:403–414;2005
- 9 Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der

- Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Hrsg.): Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes. AWMF-Register-Nr.: nvl-001g, 1. Auflage, Version 4;2014
- 10 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM: Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 372:2387–2397;2015
- 11 Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Badimon L, Funck-Brentano C, Agewall S, Barón-Esquivias G, Borén J, Bruckert E, Cordero A, Corsini A, Giannuzzi P, Gueyffier F, Krstačić G, Lettino M, Lionis C, Lip GYH, Marques-Vidal P, Milicic D, Pedro-Botet J, Piepoli MF, Rigopoulos AG, Ruschitzka F, Tunón J, Von Eckardstein A, Vrablik M, Weiss TW, Williams B, Windecker S, Zimlichman, R: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 37: 2999-3058;2016
- 12 Chodick G, Shalev V, Gerber Y, Heymann A, Silber H, Simah V, Kokia E: Long-term persistence with statin treatment in a not-for-profit health maintenance organization: A population-based retrospective cohort study in Israel. *Clin Ther.* 30:2167–2179;2008
- 13 Danesh J, Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG: Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. *J Am Med Assoc.* 302:1993-2000;2009
- 14 Dattilo M, Kris-Etherton PM: Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins : a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 56:320–328;1992
- 15 Davidson M, Clark J, Glass L, Kanumalla A: Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol.* 97:32C-43C;2006
- 16 Davignon J: Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation* 109(suppl III):III-39-III-43;2004
- 17 Deutsche Herzstiftung (Hrsg.): Deutscher Herzbericht 2018. Frankfurt am Main;2018
- 18 Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, De Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC, Svetkey LP,

- Wadden TA, Yanovski SZ: 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 129:76-101;2014
- 19 Ergatoudes C, Thunström E, Rosengren A, Björck L, Bengtsson Boström K, Falk K, Fu M: Long-term secondary prevention of acute myocardial infarction (SEPAT) - guidelines adherence and outcome. *BMC Cardiovasc Disord.* 16:1-8;2016
- 20 Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med.* 378:e34;2018
- 21 Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration: Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 385:1397-1405;2015
- 22 Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376:1670-1681;2010
- 23 Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D: Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After Myocardial Infarction. *Arch Intern Med.* 168:2194-2204;2008
- 24 Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, Ellegård L, Jessup W, Jones PJ, Lütjohann D, Maerz W, Masana L, Silbernagel G, Staels B, Borén J, Catapano AL, De Backer G, Deanfield J, Descamps OS, Kovanen PT, Riccardi G, Tokgözoglu L, Chapman MJ: Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 232:346-360;2014
- 25 Hahmann H, Wüsten B, Nuß B, Muche R, Gaus W, Rothenbacher D, Brenner H: Intensivierte Kardiologische Reha-Nachsorge bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit - die Ergebnisse der INKA-Studie. *Perfusion* 17:71-72;2004
- 26 Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S,

- Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G: Percutaneous Coronary Angioplasty Compared with Exercise Training in Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Randomized Trial. *Circulation* 109:1371–1378;2004
- 27 Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 342:454–460;2000
- 28 Haskell W, Alderman E, Fair J, Maron D, Mackey S, Superko H: Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 89:975–990;1994
- 29 <https://www.assmann-stiftung.de/procam-tests/>. (Tag des Zugriffs: 12.06.2019)
- 30 <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (Tag des Zugriffs: 12.06.2019)
- 31 Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA: Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns - Does diet matter if they exercise? Responses in STRRIDE I. *Am Heart J.* 164:117–124;2012
- 32 Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P, Baumbach A, Bugiardini R, Coman IM, Delgado V, Fitzsimons D, Gaemperli O, Gershlick AH, Gielen S, Harjola VP, Katus HA, Knuuti J, Kolh P, Leclercq C, Lip GYH, Morais J, Neskovic AN, Neumann FJ, Niessner A, Piepoli MF, Richter DJ, Shlyakhto E, Simpson IA, Steg PG, Terkelsen CJ, Thygesen K, Windecker S, Zamorano JL, Zeymer U: 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 39:119–177;2018
- 33 Jackevicius C, Mamdani M, Tu J: Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *J Am Med Assoc.* 288:462–467;2002
- 34 Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, Grande P, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A: Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J.* 34:1826–1833;2013
- 35 Keys A: Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr.* 40:351–

359;1984

- 36 Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, French BC, Phillips JA, Mucksavage ML, Wilensky RL, Mohler ER, Rothblat GH, Rader DJ: Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis. *N Engl J Med.* 364:127–135;2011
- 37 Knopfholz J, Disserol CCD, Pierin AJ, Schirr FL, Streisky L, Takito LL, Massucheto Ledesma P, Faria-Neto JR, Olandoski M, Da Cunha CLP, Bandeira AM: Validation of the friedewald formula in patients with metabolic syndrome. *Cholesterol* 2014:1-5;2014
- 38 Kolovou G, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, Perez-Martinez P, Bilianou H, Anagnostopoulou K, Panotopoulos G: Assessment and Clinical Relevance of Non-Fasting and Postprandial Triglycerides: An Expert Panel Statement. *Curr Vasc Pharmacol.* 9:1–13;2011
- 39 Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badariene J, Bruthans J, Castro Conde A, Cifkova R, Crowley J, Davletov K, Deckers J, De Smedt D, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Dzerve V, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Heuschmann P, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lalic N, Lehto S, Lovic D, Mancas S, Mellbin L, Milicic D, Mirrakhimov E, Oganov R, Pogosova N, Reiner Z, Stöerk S, Tokgözoglu L, Tsiofis C, Vulic D, Wood D on behalf of the EUROASPIRE V Study Group: Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 26:824–835;2019
- 40 Kotseva K, Wood DA, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U on behalf of the EUROASPIRE II Study Group: Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J.* 22:554–572;2001
- 41 Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U on behalf of the EUROASPIRE III Study Group: EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 16:121-137;2009
- 42 Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V,

- Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cífková R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Lucevicius A, Lehto S, Lovic D, Miličić D, Moore D, Nicolaides E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Störk S, Tokgözoglu L, Vulic D on behalf of the EUROASPIRE IV Study Group: EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 23:636–648;2016
- 43 Küpper-Nybelen J, Rothenbacher D, Hahmann H, Wüsten B, Brenner H: Veränderungen von Risikofaktoren während und ein Jahr nach stationärer Rehabilitation bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Dtsch Medizinische Wochenschrift* 128:1525–1530;2003
- 44 Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, von Eckardstein A, De Bacquer D, Borén J, Wiklund O, Laitinen P, Oosterhuis WP, Cobbaert C: Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 233:83–90;2014
- 45 Lopez-Jimenez F, Wu CO, Tian X, Connor CO, Rich MW, Burg MW, Sheps D, Somers VK, Jaffe AS: Weight Change after Myocardial Infarction - the ENRICHD Experience. *Am Heart J.* 155:478–484;2009
- 46 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caufield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsiofis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kohl P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati

- G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsiofis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA: 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 34:2159–2219;2013
- 47 Mangiapane S, Busse R: Prescription prevalence and continuing medication use for secondary prevention after myocardial infarction: the reality of care revealed by claims data analysis. *Dtsch Arztbl Int.* 108:856–862;2011
- 48 Martin S, Blumenthal R, Miller M: LDL cholesterol: the lower the better. *Med Clin North Am.* 96:3–26;2012
- 49 Minneboo M, Lachman S, Snaterse M, Jørstad HT, Ter Riet G, Boekholdt SM, Scholte Op Reimer WJM, Peters RJG; RESPONSE-2 Study Group: Community-Based Lifestyle Intervention in Patients With Coronary Artery Disease: The RESPONSE-2 Trial. *J Am Coll Cardiol.* 70:318–327;2017
- 50 Mozaffarian D, Aro A, Willett WC: Health effects of trans-fatty acids: Experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr.* 63:5–21;2009
- 51 Mozaffarian D, Micha R, Wallace S: Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 7:1-10;2010
- 52 Naci H, Brugts J, Ades T: Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 6:390 – 399;2013
- 53 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoglu L, Tybjærg-Hansen A: Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *Eur Heart J.* 31:2844–2853;2010
- 54 Ornish D, Brown S, Billings J, Scherwitz L, Armstrong W: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease?: The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 336:129–133;1990
- 55 Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, Chipkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD: Effect of statins on skeletal

- muscle function. *Circulation* 127:96–103;2013
- 56 Pederson TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Isson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendiksen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: The IDEAL study. *J Am Med Assoc.* 294:2437–2446;2005
- 57 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen MJ, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, Van Der Worp HB, Van Dis I, Verschuren WMM, Binno S, De Backer G, Roffi M, Aboyans V, Bachl N, Carerj S, Cho L, Cox J, De Sutter J, Egidi G, Fisher M, Fitzsimons D, Franco OH, Guenoun M, Jennings C, Jug B, Kirchhof P, Kotseva K, Lip GYH, Mach F, Mancia G, Bermudo FM, Mezzani A, Niessner A, Ponikowski P, Rauch B, Stauder A, Turc G, Wiklund O, Windecker S, Zamorano JL, Achenbach S, Badimon L, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Bax JJ, Dean V, Erol Ç, Gaemperli O, Kohl P, Lancellotti P, Nihoyannopoulos P, Torbicki A, Carneiro AV, Metzler B, Najafov R, Stelmachok V, De Maeyer C, Dilić M, Gruev I, Milićić D, Vaverkova H, Gustafsson I, Attia I, Duishvili D, Ferrières J, Kostova N, Klimiashvili Z, Hambrecht R, Tsiofis K, Szabados E, Andersen K, Vaughan C, Zafrir B, Novo S, Davletov K, Jashari F, Kerimkulova A, Mintale I, Saade G, Petrušionienė Z, Delagardelle C, Magri CJ, Rudi V, Oukerraj L, Çölkesen BE, Schirmer H, Dos Reis RP, Gherasim D, Nedogoda S, Zavatta M, Giga V, Filipova S, Padial LR, Kiessling A, Mahdhaoui A, Ural D, Nesukay E, Gale C: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 37:2315–2381;2016
- 58 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P: 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J.* 37:2129–2200;2016
- 59 Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna MS, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, Koren MJ, Lepor NE, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, Kastelein JJP: Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 372:1489–1499;2015

- 60 Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S: 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 37:267–315;2016
- 61 Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, Neeland IJ, Yuhanna IS, Rader DR, de Lemos JA, Shaul PW: HDL Cholesterol Efflux Capacity and Incident Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 37:2383–2393;2014
- 62 Rothenbacher D, Reitinger A, Hahmann H, Nischan P, Brenner H: Auswirkungen einer stationären Reha-Maßnahme auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit und prognostische Bedeutung in Bezug auf gesundheitsbedingte Frühberentung und Sterblichkeit: Ergebnisse einer Kohortenstudie. *DRV-Schriftenreihe.* 26:324–325;2001
- 63 Rye K, Barter P: Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res.* 55:168–179;2014
- 64 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR: Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 376:1713–1722;2017
- 65 Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA: Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 372:1500–1509;2015
- 66 Schedlbauer A, Davies P, Fahey T: Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev.* CD004371;2010
- 67 Schlitt A, Wischmann P, Wienke A, Hoepfner F, Noack F, Silber RE, Werdan K: Anschlussheilbehandlung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit: Erhebung der Teilnahmerate und prognostische Bedeutung der Rehabilitationsmaßnahme. *Dtsch Arztbl Int.* 112:527–534;2015
- 68 Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Niebauer J: Regular Physical Exercise and Low-Fat Diet Effects on Progression of Coronary Artery Disease. *Clin Investig (Lond).* 86:1–11;1992
- 69 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman

- SG, Hanotin C, Harrington RA, Jukema JW, Lecorps G: Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 379:2097-2107;2018
- 70 Shah ND, Dunlay SM, Ting HH, Montori VM, Thomas RJ, Wagie AE, Roger VL: Long-term Medication Adherence after Myocardial Infarction: experience of a community. *Am J Med.* 25:713-724;2015
- 71 Shaw KA, Gennat HC, O'Rourke P, Del Mar C: Exercise for overweight or obesity (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* CD003817;2009
- 72 Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, De Graaf J, Furberg CD: A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein b as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4:337-345;2011
- 73 Statistisches Bundesamt (Destatis [Hrsg.]): Krankheitskosten 2015 in Deutschland nach Diagnosen, Einrichtungen, Alter und Geschlecht. *Statistisches Bundesamt, Fachserie 12 Reihe 7.2.1,2015*;2017
- 74 Sunamura M, ter Hoeve N, van den Berg-Emans RJG, Geleijnse ML, Haverkamp M, Stam HJ, Boersma E, van Domburg RT: Randomised controlled trial of two advanced and extended cardiac rehabilitation programmes. *Heart* 104:430-437;2018
- 75 Twardella D, Merx H, Hahmann H, Wüsten B, Rothenbacher D, Brenner H: Long term adherence to dietary recommendations after inpatient rehabilitation: prospective follow up study of patients with coronary heart disease. *Heart* 92:635-640;2006
- 76 Urbinati S, Olivari Z, Gonzini L, Savonitto S, Farina R, Del Pinto M, Valbusa A, Fantini G, Mazzoni A, Maggioni AP: Secondary prevention after acute myocardial infarction: drug adherence, treatment goals, and predictors of health lifestyle habits. The BLITZ-4 Registry. *Eur J Prev Cardiol.* 22:1548-1556;2015
- 77 Van Acker R, De Bourdeaudhuij I, De Cocker K, Klesges L, Cardon G: The impact of disseminating the whole-community project „10,000 Steps“: a RE-AIM analysis. *BMC Public Health* 11:1-11;2011
- 78 Weng TC, Yang YHK, Lin SJ, Tai SH: A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther.* 35:139-151;2010
- 79 Wienbergen H, Fach A, Meyer S, Meyer J, Stehmeier J, Backhaus T, Michel S, Krämer K, Osteresch R, Schmucker J, Haase H, Härle T, Elsässer A, Hambrecht R: Effects of an intensive long-term prevention programme after myocardial infarction – a

- randomized trial. *Eur J Prev Cardiol.* 26:522-530;2019
- 80 Wienbergen H, Hambrecht R: Physical exercise and its effects on coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol.* 13:218–225;2013
- 81 Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Keil U, Pyorala K on behalf of the EUROASPIRE Study Group: EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J.* 19:356–357;1998
- 82 Wood D, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier TM, De Backer G, Faergeman O: Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 371:1999–2012;2008
- 83 Zhou Q, Liao JK: Pleiotropic Effects of Statins. *Circ J.* 74:818–826;2010

7. Anhang

Abbildung A:
Studiendesign der IPP-Studie

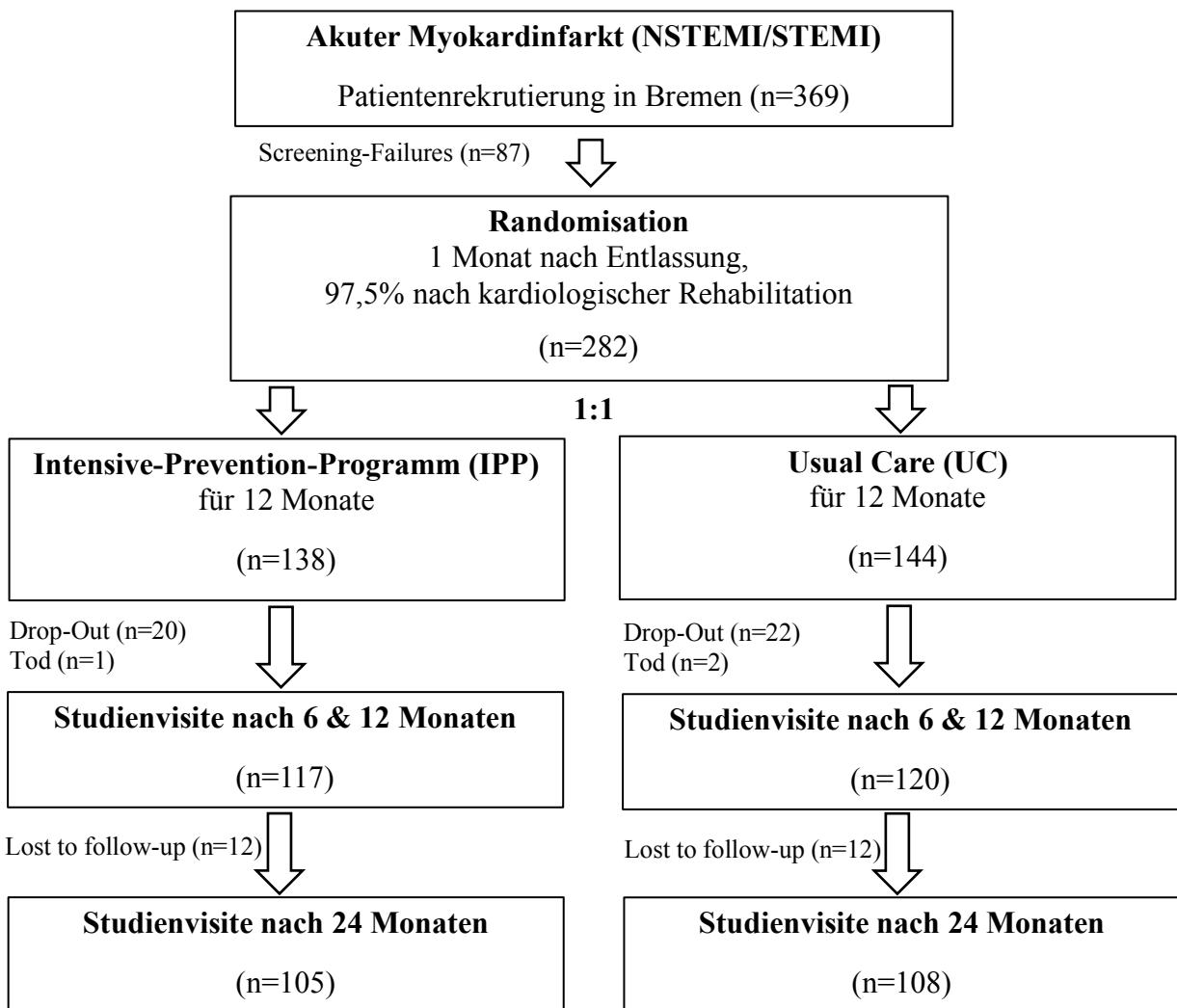


Abbildung B:
IPP-Prevention-Score (IPP-PS)

Risikofaktor	Wert	Punkte
Raucherstatus	Nichtraucher* <i>*anamnestisch und Cotinin < 14 ng/ml</i>	3
	Raucher	0
LDL-Cholesterin (mg/dl)	<70	3
	70 - 100	2
	101 - 115	1
	>115	0
Blutdruck (mmHg)	<140/90*	2
	<i>*oder <130/80mmHg bei 24-Std.-Messung</i>	
	140/90 - 159/99#	1
	<i>#oder 130/80 - 149/89 bei 24-Std.-Messung</i>	
Körperliche Aktivität (kcal/Woche)	≥160/100 ⁺	0
	<i>oder ≥150/90 bei 24-Std.-Messung</i>	
	>2000	3
	1501 - 2000	2
Body-Mass-Index (kg/m ²)	1001 - 1500	1
	≤1000	0
	<25	2
HbA1c (%Hb)	25 - 29,99	1
	≥30	0
	<7%	2
	7 - 7,9	1
	≥8	0
Maximaler Wert		15 Punkte

Abbildung C:

IPP-Interventionsschema bei LDL-Cholesterin (LDL-C) ≥ 70 mg/dl

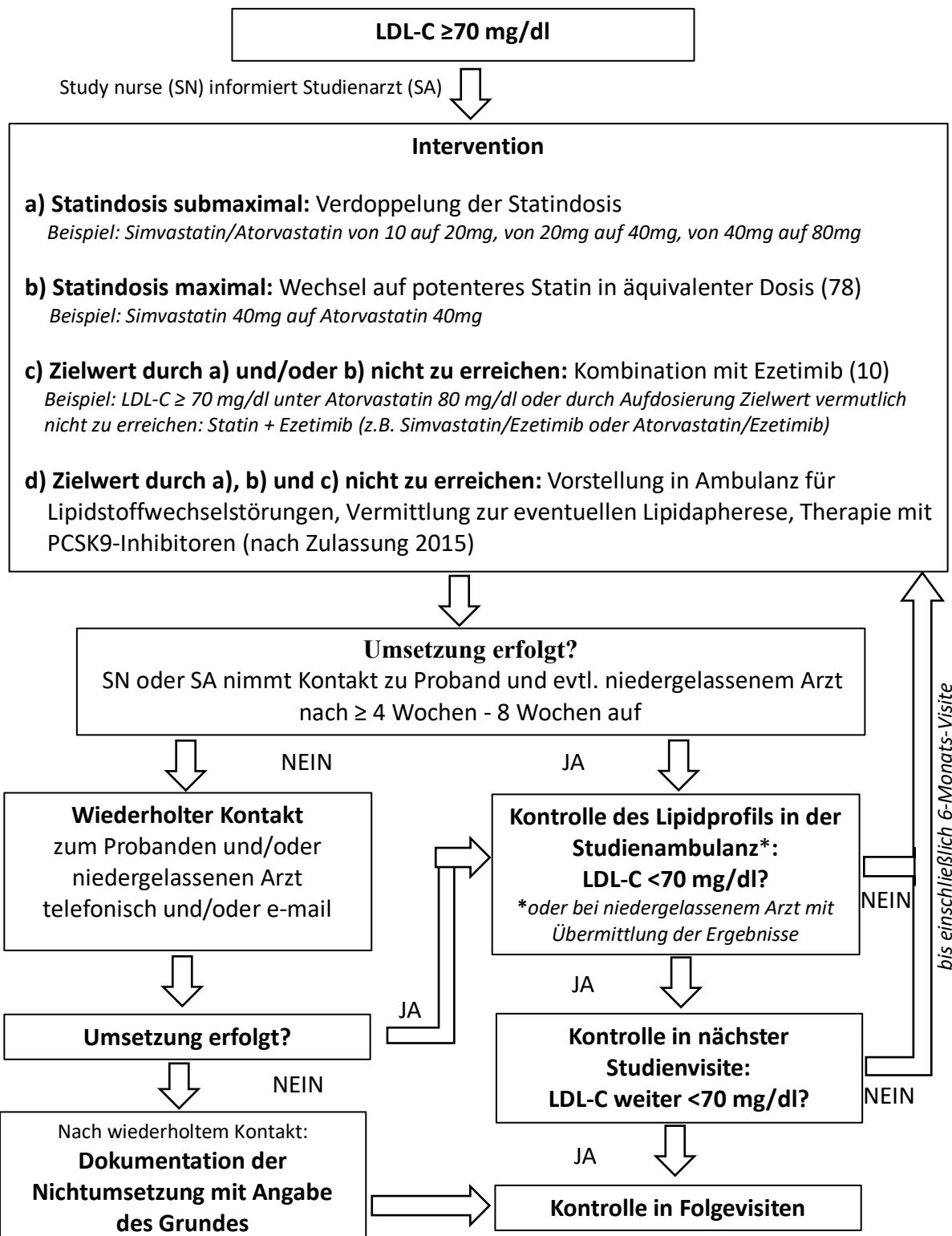


Tabelle I:
Baseline-Charakteristika

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Alter MV ± SD	56,1 ± 9,8	56,3 ± 8,7	0,85
Männliches Geschlecht n (%)	97 (82,9)	96 (80,7)	0,66
STEMI n (%)	80 (68,4)	88 (73,9)	0,47
Koronare 3-Gefäßkrankheit n (%)	24 (20,5)	18 (15)	0,39
Bekannte koronare Herzkrankheit n (%)	7 (6)	9 (7,5)	0,83
EF MV ± SD	54 ± 7	53 ± 7	0,12
HFrEF n (%)	1 (0,9)	4 (3,3)	0,22
HFmrEF n (%)	20 (17,1)	24 (20)	0,33
Risikofaktoren (LDL-C siehe Tabelle 1; S. 25)			
Aktive/r Raucher/in n (%)	55 (47)	60 (50)	0,81
Diabetes mellitus n (%)	12 (10,3)	17 (14,3)	0,35
HbA1C %Hb ± SD	5,9 ± 1,1	5,8 ± 0,6	0,44
HbA1C > 7 %Hb n (%)	8 (6,8)	4 (3,3)	0,37
Systolischer Blutdruck mmHg ± SD	127,9 ± 19	129,2 ± 16,8	0,57
> 140 mmHg n (%)	25 (21,4)	30 (25)	0,9
Diastolischer Blutdruck mmHg ± SD	77,1 ± 11,5	77,9 ± 10,8	0,57
> 90 mmHg n (%)	14 (12)	11 (9,2)	0,41
BMI kg/m² ± SD	28,5 ± 3,9	28,5 ± 3,9	0,95
25 - 29,9 kg/m² n (%)	59 (50,4)	64 (53,3)	0,66
30 - 34,9 kg/m² n (%)	30 (25,6)	29 (24,2)	0,79
35 - 39,9 kg/m² n (%)	6 (5,1)	6 (5)	1
≥ 40 kg/m² n (%)	1 (0,9)	1 (0,8)	0,49
Freizeitaktivität kcal/Woche med. (quart.)	889 (0; 1232)	635 (0; 657)	0,23
IPP-Prevention-Score Punkte MV ± SD	7,8 ± 2,9	7,5 ± 2,3	0,3
Medikation bei Entlassung			
ASS n (%)	116 (99,1)	120 (100)	0,32
P2Y₁₂-ADP-Rezeptorantagonisten n (%)	117 (100)	120 (100)	0,42
Clopidogrel n (%)	3 (2,6)	2 (1,7)	0,35
Ticagrelor n (%)	38 (32,5)	30 (25)	0,09
Prasugrel n (%)	76 (65)	88 (73,3)	0,23
ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist n (%)	104 (88,9)	113 (94,2)	0,18
β-Blocker n (%)	60 (51,3)	79 (65,8)	0,05
Diuretika n (%)	32 (27,4)	30 (25)	0,25
Statin n (%) *	115 (98,3)	118 (98,3)	0,85
davon Vortherapie n (%)	11 (9,4)	11 (9,2)	0,96
Orale Antikoagulation n (%)	3 (2,6)	1 (0,8)	0,15
Quality of Life MV ± SD	69,9 ± 17,2	69,4 ± 18,1	0,84
Depression MV ± SD	5 ± 4,5	5,4 ± 4,5	0,51

MV: Mean Value; SD: Standard Deviation; STEMI: ST-segment-Elevation-Myocardial-Infarction; EF: Ejektionsfraktion; HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFmrEF: Heart Failure with mild reduced Ejection Fraction; KOF: Körperoberfläche; LDL-C: LDL-Cholesterin; BMI: Body-Mass-Index; ASS: Acetylsalicylsäure; *Details siehe Tabelle II

Tabelle II:
Lipidsenkende Therapie bei Entlassung

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Simvastatin n (%)	94 (80,3)	97 (80,8)	0,87
20 mg n (%)	5 (5,3)	3 (3,1)	0,91
40 mg n (%)	89 (94,7)	93 (95,9)	0,87
80 mg n (%)	0	1 (1)	0,95
Atorvastatin n (%)	19 (16,2)	19 (15,8)	0,92
20 mg n (%)	1 (5,3)	3 (15,8)	0,6
40 mg n (%)	11 (57,9)	11 (57,9)	0,92
80 mg n (%)	7 (36,8)	5 (26,3)	0,56
Andere Statine n (%)	2 (1,7)	2 (1,7)	0,31
Andere lipidsenkende Therapie n (%)	3 (2,6)	2 (1,7)	0,35
Ezetimib 10 mg n (%)	3 (2,6)	1 (0,8)	0,15
Monotherapie n (%)	1 (33,3)	1 (100)	0,49
mit Simvastatin 20 mg n (%)	1 (33,3)	0	
mit Simvastatin 40 mg n (%)	1 (33,3)	0	
Colesevelam 625 mg n (%)	0	1 (0,8)	0,16
Keine lipidsenkende Therapie n (%)	1 (0,9)	0	0,16
Vortherapie n (%)	11 (9,4)	11 (9,2)	0,96
Simvastatin n (%)	7 (63,6)	10 (90,9)	0,07
10 mg n (%)	0	1 (10)	
20 mg n (%)	2 (28,6)	4 (40)	0,33
40 mg n (%)	5 (71,4)	5 (50)	0,2
Atorvastatin n (%)	2 (18,2)	1 (9,1)	0,28
10 mg n (%)	1 (50)	0	
20 mg n (%)	1 (50)	1 (100)	
Andere Statine n (%)	2 (18,2)	0	0,08

Tabelle III:
Lipidprofil im Akutaufenthalt bei vorbehandelten Patienten

	Intensive Prevention (n = 11)	Usual Care (n = 11)	p-Wert
Gesamtcholesterin mg/dl ± SD	165 ± 37	164 ± 39	0,15
> 200 mg/dl n (%)	1 (9,1)	1 (9,1)	0,5
LDL-C mg/dl ± SD	79 ± 33	98 ± 40	0,04
> 115 mg/dl n (%)	0	2 (18,2)	0,08
100-115 mg/dl n (%)	2 (18,2)	3 (27,3)	0,67
70-99 mg/dl n (%)	4 (36,4)	3 (27,3)	0,51
< 70 mg/dl n (%)	5 (45,5)	3 (27,3)	0,51
HDL-C mg/dl ± SD	46 ± 12,9	39 ± 14,5	0,63
Triglyzeride mg/dl ± SD	167 ± 72	158 ± 178	0,21

SD: Standard Deviation; LDL-C: LDL-Cholesterin; HDL-C: HDL-Cholesterin

Tabelle IV:
Patientencharakteristika bei Randomisation

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
EF MV ± SD*	57 ± 7	55 ± 7	0,13
HFrEF n (%)	0	1 (1,6)	0,16
HFmrEF n (%)	8 (13,1)	10 (16,1)	0,49
Risikofaktoren (LDL-C siehe Tabelle 2; S. 28)			
Aktive/r Raucher/in n (%)	10 (8,5)	21 (17,5)	0,04
HbA1C %Hb ± SD	5,7 ± 0,5	5,8 ± 0,6	0,12
HbA1C > 7 %Hb n (%)	5 (4,3)	4 (3,3)	0,43
Systolischer Blutdruck mmHg ± SD	136 ± 16,3	133,1 ± 16,5	0,79
> 140 mmHg n (%)	42 (35,9)	26 (21,7)	0,004
Diastolischer Blutdruck mmHg ± SD	80,5 ± 10,5	81 ± 10,3	0,76
> 90 mmHg n (%)	20 (17,1)	14 (11,7)	0,25
BMI kg/m² ± SD	28,2 ± 3,8	27,9 ± 3,8	0,52
25 - 29,9 kg/m² n (%)	61 (52,1)	71 (59,2)	0,28
30 - 34,9 kg/m² n (%)	30 (25,6)	22 (18,3)	0,18
35 - 39,9 kg/m² n (%)	4 (3,4)	5 (4,2)	0,7
≥ 40 kg/m² n (%)	1 (0,9)	1 (0,8)	0,49
Freizeitaktivität kcal/Woche med. (quart.)	1360 (216; 1728)	1136 (0; 1693)	0,38
IPP-Prevention-Score Punkte MV ± SD	10,4 ± 2,1	10,4 ± 2	0,95
Medikation			
ASS n (%)	115 (98,3)	120 (100)	0,16
P2Y₁₂-ADP-Rezeptorantagonisten n (%)	117 (100)	120 (100)	
Clopidogrel n (%)	5 (4,3)	1 (0,8)	0,09
Ticagrelor n (%)	38 (32,5)	31 (25,8)	0,26
Prasugrel n (%)	74 (63,2)	88 (73,3)	0,1
ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist n (%)	106 (90,6)	111 (92,5)	0,14
β-Blocker n (%)	68 (58,1)	87 (72,5)	0,02
Diuretika n (%)	21 (17,9)	20 (16,7)	0,8
Statin n (%)⁺	114 (97,4)	113 (94,2)	0,32
Andere lipidsenkende Therapie n (%)⁺	3 (2,6)	2 (1,7)	0,63
Keine lipidsenkende Therapie n (%)	3 (2,6)	5 (4,2)	0,44
Orale Antikoagulation n (%)	2 (1,7)	0	0,08
Quality of Life MV ± SD	78 ± 14,6	79 ± 12,7	0,6
Depression MV ± SD	4,1 ± 4,1	3,8 ± 3,5	0,5

MV: Mean Value; SD: Standard Deviation; EF: Ejektionsfraktion; HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFmrEF: Heart Failure with mild reduced Ejection Fraction; LDL-C: LDL-Cholesterin; BMI: Body-Mass-Index; ASS: Acetylsalicylsäure; *n=61 (IPP) bzw. n=62 (UC); ⁺für weitere Differenzierung siehe Tabelle V

Tabelle V:
Cholesterinsenkende Therapie bei Randomisation

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Simvastatin n (%)			
10 mg n (%)	81 (69,2)	85 (70,8)	0,42
20 mg n (%)	1 (1,2)	0	0,15
40 mg n (%)	8 (9,9)	7 (8,2)	0,49
60 mg n (%)	72 (88,9)	77 (90,6)	0,14
80 mg n (%)	0	1 (1,2)	0,15
Atorvastatin n (%)			
10 mg n (%)	29 (24,8)	26 (21,7)	0,62
20 mg n (%)	2 (6,9)	0	0,09
40 mg n (%)	3 (10,3)	7 (26,9)	0,55
60 mg n (%)	20 (69)	16 (61,5)	0,72
80 mg n (%)	1 (3,4)	0	0,17
3 (10,3)	3 (11,5)	0,38	
Andere Statine n (%)	4 (3,4)	2 (1,7)	0,89
Andere lipidsenkende Therapie n (%)	3 (2,6)	2 (1,7)	0,63
Ezetimib 10 mg n (%)	3 (2,6)	1 (0,8)	0,15
Monotherapie n (%)	0	1 (100)	
mit Simvastatin 40 mg n (%)	2 (66,7)	0	
mit Pravastatin 40 mg n (%)	1 (33,3)	0	
Colesevelam 625 mg n (%)	0	1 (0,8)	
Keine lipidsenkende Therapie n (%)	3 (2,6)	5 (4,2)	0,44

Tabelle VI:

Änderungen der Cholesterinsenkenden Therapie und des LDL-Cholesterins zwischen Baseline und Randomisation

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Änderungen insgesamt n (%)	28 (23,9)	25 (20,8)	0,68
LDL-Cholesterin bei Baseline mg/dl ± SD	106 ± 30	103 ± 25	0,69
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	77 ± 25	76 ± 20	0,87
p-Wert Baseline versus Randomisation	<0,001	<0,001	
Dosiserhöhung n (%)	3 (10,7)	1 (4)	0,18
LDL-Cholesterin bei Baseline mg/dl ± SD	76 ± 34	154	
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	71 ± 31	106	
p-Wert Baseline versus Randomisation	0,88		
Dosiserniedrigung n (%)	9 (32,1)	7 (28)	0,5
LDL-Cholesterin bei Baseline mg/dl ± SD	107 ± 36	99 ± 44	0,17
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	72 ± 25	67 ± 21	0,75
p-Wert Baseline versus Randomisation	0,03	0,002	
Substanzwechsel n (%)	14 (50)	12 (48)	0,48
LDL-Cholesterin bei Baseline mg/dl ± SD	110 ± 24	107 ± 29	0,84
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	73 ± 25	76 ± 20	0,76
p-Wert Baseline versus Randomisation	<0,001	0,008	
von Simvastatin auf Atorvastatin n (%)	12 (85,7)	9 (75)	0,44
LDL-Cholesterin bei Baseline mg/dl ± SD	107 ± 33	117 ± 40	0,04
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	76 ± 20	81 ± 23	0,75
p-Wert Baseline versus Randomisation	0,01	0,002	
von Atorvastatin auf Simvastatin n (%)	1 (7,1)	1 (8,3)	0,47
LDL-Cholesterin bei Baseline mg/dl ± SD	120	79	
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	38	34	
Andere Substanzwechsel	1 (7,1)	2 (16,7)	0,25
LDL-Cholesterin bei Baseline mg/dl ± SD	94	74 ± 29	
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	90	69 ± 8	
p-Wert Baseline versus Randomisation		0,81	
Therapiebeendigung n (%)	2 (7,1)	5 (20)	0,07
LDL-Cholesterin bei Baseline mg/dl ± SD	111 ± 34	89 ± 26	0,22
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	111 ± 21	84 ± 27	0,11
p-Wert Baseline versus Randomisation	0,97	0,62	

SD: Standard Deviation

Tabelle VII:

Patientencharakteristika bei der 6-Monats-Visite

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
EF MV ± SD*	57 ± 5	56 ± 8	0,35
HFrEF n (%)	0	3 (2,5)	0,08
HFmrEF n (%)	3 (2,6)	2 (1,7)	0,81
Risikofaktoren (LDL-C siehe Tabelle 3; S. 32)			
Aktive/r Raucher/in n (%)	9 (7,7)	31 (25,8)	<0,001
HbA1C %Hb ± SD	5,8 ± 0,6	5,9 ± 0,6	0,36
HbA1C > 7 %Hb n (%)	4 (3,4)	6 (5)	0,2
Systolischer Blutdruck mmHg ± SD	134,4 ± 15,7	135,6 ± 17,2	0,57
> 140 mmHg n (%)	31 (26,5)	37 (30,8)	0,23
Diastolischer Blutdruck mmHg ± SD	81,2 ± 10,3	82,5 ± 11,2	0,36
> 90 mmHg n (%)	17 (14,5)	24 (20)	0,13
BMI kg/m² ± SD	28,2 ± 4,1	27,9 ± 3,9	0,54
25 - 29,9 kg/m² n (%)	58 (49,6)	72 (60)	0,05
30 - 34,9 kg/m² n (%)	29 (24,8)	24 (20)	0,19
35 - 39,9 kg/m² n (%)	5 (4,3)	4 (3,3)	0,35
≥ 40 kg/m² n (%)	1 (0,9)	1 (0,8)	0,49
Freizeitaktivität kcal/Woche med. (quart.)	2000 (552; 2848)	1024 (0; 1447)	<0,001
IPP-Prevention-Score Punkte MV ± SD	11,1 ± 2,4	9,6 ± 2,2	<0,001
Medikation			
ASS n (%)	115 (98,3)	120 (100)	0,16
P2Y₁₂-ADP-Rezeptorantagonisten n (%)	117 (100)	116 (96,7)	0,045
Clopidogrel n (%)	7 (6)	3 (2,6)	0,19
Ticagrelor n (%)	38 (32,5)	31 (26,7)	0,26
Prasugrel n (%)	72 (61,5)	82 (70,7)	0,28
ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist n (%)	109 (93,2)	114 (95)	0,12
β-Blocker n (%)	67 (57,3)	92 (76,7)	0,002
Diuretika n (%)	27 (23,1)	12 (10)	0,003
Statin n (%)⁺	114 (97,4)	116 (96,7)	0,5
Andere lipidsenkende Therapie n (%)⁺	10 (8,5)	4 (3,3)	0,04
Keine lipidsenkende Therapie n (%)	3 (2,6)	3 (2,5)	0,24
Orale Antikoagulation n (%)	2 (1,7)	0	0,16
Quality of Life MV ± SD	77,9 ± 13,5	77,3 ± 16,4	0,75
Depression MV ± SD	3,8 ± 3,5	4 ± 4,1	0,78

MV: Mean Value; SD: Standard Deviation; EF: Ejektionsfraktion; HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFmrEF: Heart Failure with mild reduced Ejection Fraction; LDL-C: LDL-Cholesterin; BMI: Body-Mass-Index; ASS: Acetylsalicylsäure; *n=42 (IPP) bzw. n=41 (UC); ⁺für weitere Differenzierung siehe Tabelle IX

Tabelle VIII:

Cholesterinsenkende Therapie zum Zeitpunkt der 6-Monats-Visite

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Simvastatin n (%)			
10 mg n (%)	72 (61,5)	80 (66,7)	0,004
20 mg n (%)	2 (2,8)	2 (2,5)	0,49
40 mg n (%)	9 (12,5)	11 (13,8)	0,47
60 mg n (%)	61 (84,7)	64 (80)	0,19
80 mg n (%)	0	1 (1,3)	0,17
	0	2 (2,5)	0,09
Atorvastatin n (%)			
10 mg n (%)	39 (33,3)	33 (27,5)	0,01
20 mg n (%)	2 (5,1)	0	0,1
30 mg n (%)	5 (12,8)	10 (30,3)	0,004
40 mg n (%)	0	1 (3)	0,14
60 mg n (%)	27 (69,2)	17 (51,5)	<0,001
80 mg n (%)	1 (2,6)	1 (3)	0,45
	4 (10,3)	4 (12,1)	0,16
Andere Statine n (%)	3 (2,6)	3 (2,5)	0,37
Andere lipidsenkende Therapie n (%)	10 (8,5)	4 (3,3)	0,04
Ezetimib 10mg n (%)	10 (8,5)	3 (2,5)	0,04
Monotherapie n (%)	0	0	
mit Simvastatin 10mg n (%)	1 (10)	0	
mit Simvastatin 20mg n (%)	1 (10)	0	
mit Simvastatin 40mg n (%)	3 (30)	1 (33,3)	
mit Atorvastatin 20mg n (%)	1 (10)	1 (33,3)	
mit Atorvastatin 40mg n (%)	3 (30)	1 (33,3)	
mit Pravastatin 20mg n (%)	1 (10)	0	
Colesevelam 625mg	0	1 (0,8)	
Keine lipidsenkende Therapie n (%)	3 (2,6)	3 (2,5)	0,24

Tabelle IX:

Änderungen der Cholesterinsenkenden Therapie und des LDL-Cholesterins zwischen Randomisation und 6-Monats-Visite

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Änderungen insgesamt n (%)			
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	34 (29,1) 87 ± 29	25 (20,8) 75 ± 30	0,19 0,15
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	73 ± 23	71 ± 36	0,75
p-Wert Randomisation versus 6-Monats-Visite	0,045	0,6	
Dosiserhöhung n (%)			
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	6 (17,6) 91 ± 12	3 (12) 74 ± 23	0,38 0,08
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	65 ± 21	71 ± 22	0,28
p-Wert Randomisation versus 6-Monats-Visite	0,03	0,91	
Dosiserniedrigung n (%)			
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	8 (23,5) 66 ± 21	5 (20) 65 ± 24	0,79 0,91
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	87 ± 21	68 ± 26	0,11
p-Wert Randomisation versus 6-Monats-Visite	0,07	0,8	
Substanzwechsel n (%)			
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	10 (29,4) 99 ± 32	11 (44) 81 ± 30	0,7 0,2
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	67 ± 15	64 ± 16	0,61
p-Wert Randomisation versus 6-Monats-Visite	0,01	0,14	
von Simvastatin auf Atorvastatin n (%)			
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	10 (29,4) 101 ± 25	7 (28) 75 ± 23	0,7 0,31
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	67 ± 23	59 ± 24	0,43
p-Wert Randomisation versus 6-Monats-Visite	0,047	0,26	
von Atorvastatin auf Simvastatin n (%)			
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	0	1 (4) 77	0,12
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD		73	
Andere Substanzwechsel			
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	0	3 (12) 101 ± 21	0,07
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD		76 ± 25	
p-Wert Randomisation versus 6-Monats-Visite		0,4	
Therapiebeendigung n (%)			
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	2 (5,9) 64 ± 30	1 (4) 112	0,38
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	95 ± 4	148	
p-Wert Randomisation versus 6-Monats-Visite	0,38		
Therapiebeginn n (%)			
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	1 (2,9) 113	3 (12) 58 ± 32	0,09
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	102	79 ± 27	
p-Wert Randomisation versus 6-Monats-Visite	0,49		
Ezetimib neu n (%)			
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	7 (20,6) 99 ± 18	2 (8) 84 ± 33	0,008 0,82
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	71 ± 16	65 ± 29	0,74
p-Wert Randomisation versus 6-Monats-Visite	0,002	0,59	

Tabelle X:

Änderungen der Cholesterinsenkenden Therapie zwischen Randomisation und 6-Monats-Visite innerhalb des Präventionsprogramms (n = 117)

	Randomisation	6-Monats-V.	p-Wert
Änderungsvorschläge insgesamt n (%)	32 (27,4)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	96 ± 23	70 ± 21	<0,001
Änderungen insgesamt erfolgt n (%)	21 (65,6)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	100 ± 23	70 ± 21	<0,001
Änderungen insgesamt nicht erfolgt n (%)	11 (34,4)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	81 ± 22	84 ± 16	0,75
Dosiserhöhung n (%)	8 (25)		
Dosiserhöhung erfolgt n (%)	6 (75)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	91 ± 12	65 ± 21	0,03
Dosiserhöhung nicht erfolgt	2 (25)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	87 ± 21	66 ± 21	0,17
Dosiserniedrigung n (%)	1 (3,1)		
Dosiserniedrigung erfolgt n (%)	1 (100)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	84	58	
Substanzwechsel n (%)	7 (22)		
Substanzwechsel erfolgt n (%)	6 (85,7)		
<i>von Simvastatin auf Atorvastatin n (%)</i>	6 (100)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	103 ± 17	75 ± 30	0,06
Substanzwechsel nicht erfolgt n (%)	1 (14,3)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	81	81	
Therapiebeginn n (%)	1 (3,1)		
Therapiebeginn erfolgt n (%)	1 (100)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	113	102	
Ezetimib neu n (%)	15 (46,9)		
Ezetimib neu erfolgt n (%)	7 (46,7)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	99 ± 18	71 ± 16	0,002
Ezetimib neu nicht erfolgt n (%)	8 (53,3)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	75 ± 12	89 ± 7	0,11

Tabelle XI:

Änderungen der Cholesterinsenkenden Therapie zwischen Randomisation und 6-Monats-Visite außerhalb des Präventionsprogramms in der IPP-Kohorte (n = 117)

	Randomisation	6-Monats-V.	p-Wert
Änderungen insgesamt n (%)	13 (11,1)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	89 ± 31	64 ± 14	0,002
Dosiserhöhung n (%)	0		
Dosiserniedrigung n (%)	7 (53,8)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	64 ± 18	77 ± 20	0,36
Substanzwechsel n (%)	4 (30,8)		
<i>von Simvastatin auf Atorvastatin n (%)</i>	3 (75)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	100 ± 43	65 ± 6	0,11
<i>von Pravastatin auf Atorvastatin n (%)</i>	1 (25)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	83	74	
Therapiebeginn n (%)	0		
Therapiebeendigung n (%)	2 (15,4)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	64 ± 30	95 ± 4	0,38
Ezetimib neu n (%)	0		

SD: Standard Deviation

Tabelle XII:

Patientencharakteristika bei der 12-Monats-Visite

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
EF MV ± SD*	57,6 ± 5,4	55,9 ± 8,1	0,22
HFrEF n (%)	1 (2,1)	3 (6)	0,18
HFmrEF n (%)	2 (4,3)	3 (6)	0,42
Risikofaktoren (LDL-C siehe Tabelle 4; S. 36)			
Aktive/r Raucher/in n (%)	9 (7,7)	32 (26,7)	<0,001
HbA1C %Hb ± SD	5,9 ± 0,6	6 ± 0,8	0,22
HbA1C > 7 %Hb n (%)	6 (5,1)	10 (8,3)	0,16
Systolischer Blutdruck mmHg ± SD	132,4 ± 13,7	135 ± 18,6	0,1
> 140 mmHg n (%)	25 (21,4)	43 (35,8)	0,007
Diastolischer Blutdruck mmHg ± SD	80,3 ± 9,1	82 ± 12,3	0,11
> 90 mmHg n (%)	11 (9,4)	20 (16,7)	0,09
BMI kg/m² ± SD	28,2 ± 4,1	28,3 ± 4,1	0,92
25 - 29,9 kg/m² n (%)	62 (53)	70 (58,3)	0,2
30 - 34,9 kg/m² n (%)	22 (18,8)	24 (20)	0,41
35 - 39,9 kg/m² n (%)	7 (6)	8 (6,7)	0,41
≥ 40 kg/m² n (%)	1 (0,9)	1 (0,8)	0,49
Freizeitaktivität kcal/Woche med. (quart.)	2065 (549; 2920)	969 (0; 1350)	< 0,001
IPP-Prevention-Score Punkte MV ± SD	11,5 ± 2,1	9,4 ± 2,4	< 0,001
Medikation			
ASS n (%)	114 (97,4)	120 (100)	0,14
P2Y₁₂-ADP-Rezeptorantagonisten n (%)	36 (30,8)	38 (31,7)	0,14
Clopidogrel n (%)	4 (3,4)	1 (0,8)	0,08
Ticagrelor n (%)	13 (11,1)	10 (8,3)	0,23
Prasugrel n (%)	19 (16,2)	27 (22,5)	0,11
ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist n (%)	101 (86,3)	111 (92,5)	0,02
β-Blocker n (%)	68 (58,1)	88 (73,3)	0,008
Diuretika n (%)	32 (27,4)	14 (11,7)	0,001
Statin n (%)⁺	117 (100)	111 (92,5)	0,01
Andere lipidsenkende Therapie n (%)⁺	18 (15,4)	7 (5,8)	< 0,001
Keine lipidsenkende Therapie n (%)	0	8 (6,7)	0,002
Orale Antikoagulation n (%)	2 (1,7)	0	0,08
Quality of Life MV ± SD	79,4 ± 14,6	77,9 ± 12,9	0,43
Depression MV ± SD	3,5 ± 3,6	4,3 ± 3,4	0,09

MV: Mean Value; SD: Standard Deviation; EF: Ejektionsfraktion; HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFmrEF: Heart Failure with mild reduced Ejection Fraction; LDL-C: LDL-Cholesterin; BMI: Body-Mass-Index; ASS: Acetylsalicylsäure; *n=47 (IPP) bzw. n=50 (UC); ⁺für weitere Differenzierung siehe Tabelle XIV

Tabelle XIII:

Cholesterinsenkende Therapie zum Zeitpunkt der 12-Monats-Visite

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Simvastatin n (%)			
10 mg n (%)	62 (53)	72 (60)	0,001
20 mg n (%)	2 (3,2)	1 (1,4)	0,24
40 mg n (%)	9 (14,5)	14 (19,4)	0,02
60 mg n (%)	50 (80,6)	54 (75)	0,04
80 mg n (%)	0	1 (1,4)	0,18
	1 (1,6)	2 (2,8)	0,33
Atorvastatin n (%)			
10 mg n (%)	50 (42,7)	36 (30)	< 0,001
20 mg n (%)	5 (10)	1 (2,8)	0,02
30 mg n (%)	8 (16)	12 (33,3)	0,04
40 mg n (%)	0	1 (2,8)	0,12
60 mg n (%)	33 (66)	18 (50)	< 0,001
80 mg n (%)	0	1 (2,8)	0,12
	4 (8)	3 (8,3)	0,39
Andere Statine n (%)			
Andere lipidsenkende Therapie n (%)			
Ezetimib 10mg n (%)	5 (4,3)	3 (2,5)	0,37
Monotherapie n (%)	18 (15,4)	7 (5,8)	< 0,001
mit Simvastatin 10mg n (%)	18 (100)	6 (85,7)	< 0,001
mit Simvastatin 20mg n (%)	0	0	
mit Simvastatin 40mg n (%)	2 (11,1)	0	
mit Atorvastatin 10mg n (%)	5 (27,8)	1 (16,7)	
mit Atorvastatin 20mg n (%)	0	1 (16,7)	
mit Atorvastatin 40mg n (%)	2 (11,1)	2 (33,3)	
mit Atorvastatin 80mg n (%)	5 (27,8)	1 (16,7)	
mit Pravastatin 10mg n (%)	1 (5,6)	0	
mit Pravastatin 40mg n (%)	2 (11,1)	0	
Colesevelam 625mg	1 (5,6)	1 (16,7)	
	0	1 (14,3)	
Keine lipidsenkende Therapie n (%)	0	8 (6,7)	0,002

Tabelle XIV:

Änderungen der Cholesterinsenkenden Therapie und des LDL-Cholesterins zwischen 6- und 12-Monats-Visite

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Änderungen insgesamt n (%)	36 (30,8)	21 (17,5)	0,04
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	87 ± 23	78 ± 28	0,18
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	67 ± 22	75 ± 26	0,2
p-Wert 6- versus 12-Monats-Visite	< 0,001	0,69	
Dosiserhöhung n (%)	6 (16,7)	1 (4,8)	0,16
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	83 ± 19	94	
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	67 ± 17	82	
p-Wert 6- versus 12-Monats-Visite	0,13		
Dosiserniedrigung n (%)	8 (22,2)	6 (28,6)	0,13
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	71 ± 21	57 ± 25	0,1
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	71 ± 19	60 ± 30	0,11
p-Wert 6- versus 12-Monats-Visite	1	0,84	
Substanzwechsel n (%)	11 (30,6)	6 (28,6)	0,04
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	86 ± 22	86 ± 23	0,97
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	68 ± 19	76 ± 28	0,16
p-Wert 6- versus 12-Monats-Visite	0,06	0,49	
von Simvastatin auf Atorvastatin n (%)	9 (25)	4 (19)	0,04
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	94 ± 22	87 ± 23	0,63
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	68 ± 19	72 ± 25	0,33
p-Wert 6- versus 12-Monats-Visite	0,01	0,24	
von Atorvastatin auf Simvastatin n (%)	1 (2,8)	1 (4,8)	
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	54	54	
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	61	57	
Andere Substanzwechsel	1 (2,8)	1 (4,8)	
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	46	112	
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	71	115	
Therapiebeendigung n (%)	0	5 (23,8)	
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD		99 ± 24	
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD		104 ± 28	
p-Wert 6- versus 12-Monats-Visite		0,66	
Therapiebeginn n (%)	3 (8,3)	0	
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	125 ± 20		
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	70 ± 18		
p-Wert 6- versus 12-Monats-Visite	0,009		
Ezetimib neu n (%)	8 (22,2)	3 (14,3)	0,06
LDL-Cholesterin bei 6-Monats-Visite mg/dl ± SD	87 ± 22	79 ± 20	0,14
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	65 ± 20	57 ± 20	0,15
p-Wert 6- versus 12-Monats-Visite	0,04	0,02	

Tabelle XV:

Änderungen der Cholesterinsenkenden Therapie zwischen 6- und 12-Monats-Visite innerhalb des Präventionsprogramms (n = 117)

	6-Monats-V.	12-Monats-V.	p-Wert
Änderungsvorschläge insgesamt n (%)	34 (29)		
LDL-Cholesterin mg/dl \pm SD	94 \pm 23	74 \pm 20	< 0,001
Änderungen insgesamt erfolgt n (%)	18 (52,9)		
LDL-Cholesterin mg/dl \pm SD	99 \pm 22	62 \pm 20	< 0,001
Änderungen insgesamt nicht erfolgt n (%)	16 (47,1)		
LDL-Cholesterin mg/dl \pm SD	88 \pm 23	85 \pm 20	0,57
Dosiserhöhung n (%)	10 (29,5)		
Dosiserhöhung erfolgt n (%)	6 (60)		
LDL-Cholesterin mg/dl \pm SD	90 \pm 21	61 \pm 16	0,003
Dosiserhöhung nicht erfolgt	4 (40)		
LDL-Cholesterin mg/dl \pm SD	80 \pm 17	72 \pm 11	0,5
Dosiserniedrigung n (%)	0		
Substanzwechsel n (%)	7 (20,6)		
Substanzwechsel erfolgt n (%)	5 (71,4)		
von Simvastatin auf Atorvastatin n (%)	5 (100)		
LDL-Cholesterin mg/dl \pm SD	99 \pm 14	56 \pm 20	0,005
Substanzwechsel nicht erfolgt n (%)	2 (28,6)		
LDL-Cholesterin mg/dl \pm SD	106 \pm 35	91 \pm 24	0,68
Therapiebeginn n (%)	3 (8,8)		
Therapiebeginn erfolgt n (%)	3 (100)		
LDL-Cholesterin mg/dl \pm SD	125 \pm 4	70 \pm 13	0,009
Ezetimib neu n (%)	14 (41,2)		
Ezetimib neu erfolgt n (%)	4 (28,6)		
LDL-Cholesterin mg/dl \pm SD	99 \pm 11	68 \pm 10	0,006
Ezetimib neu nicht erfolgt n (%)	10 (71,4)		
LDL-Cholesterin mg/dl \pm SD	88 \pm 6	85 \pm 23	0,63

Tabelle XVI:

Änderungen der Cholesterinsenkenden Therapie zwischen 6- und 12-Monats-Visite außerhalb des Präventionsprogramms (n = 117)

	6-Monats-V.	12-Monats-V.	p-Wert
Änderungen insgesamt n (%)	18 (15,4)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	74 ± 23	71 ± 28	0,74
Dosiserhöhung n (%)	0		
Dosiserniedrigung n (%)	8 (44,4)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	71 ± 21	71 ± 19	1
Substanzwechsel n (%)	6 (33,3)		
<i>von Simvastatin auf Atorvastatin n (%)</i>	4 (66,7)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	76 ± 8	84 ± 18	0,16
<i>von Atorvastatin auf Simvastatin n (%)</i>	1 (16,7)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	54	61	
Andere n (%)	1 (16,7)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	46	71	
Therapiebeginn n (%)	0		
Therapiebeendigung n (%)	0		
Ezetimib neu n (%)	4 (22,2)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	72 ± 24	61 ± 17	0,55

Tabelle XVII:

Differenzen der Patientencharakteristika zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite

	Intensive Prevention (n = 117)	p-Wert ^a	Usual Care (n = 120)	p-Wert ^a	p-Wert ^b
ΔEF MV ± SD*	+0,6 ± 5,5	0,52	+0,9 ± 6,3	0,48	0,43
ΔHFrEF n (%)	+1		+2 (200)	0,32	0,32
ΔHFmrEF n (%)	-6 (75)	0,053	-7 (70)	0,046	0,67
Risikofaktoren (LDL-C siehe Tabelle 5; S. 38)					
ΔAktive/r Raucher/in n (%)	-1 (10)	0,41	+11 (52,4)	0,04	< 0,001
ΔHbA1C %Hb ± SD	+0,2 ± 0,7	0,1	+0,2 ± 1,2	0,4	0,27
ΔHbA1C > 7 %Hb n (%)	+1 (20)	0,52	+6 (150)	0,09	0,33
ΔSystolischer Blutdruck mmHg ± SD	-3,6 ± 17,3	0,06	+1,9 ± 20,1	0,4	0,07
Δ> 140 mmHg n (%)	-17 (40,5)	0,004	+ 17 (65,4)	0,02	0,01
ΔDiastolischer Blutdruck mmHg ± SD	-0,2 ± 10,7	0,83	+1 ± 13,3	0,46	0,67
Δ> 90 mmHg n (%)	-9 (45)	0,04	+6 (42,9)	0,09	0,1
ΔBMI kg/m² ± SD	±0 ± 1,7	0,96	+0,4 ± 1,7	0,5	0,17
Δ25 - 29,9 kg/m² n (%)	+1 (1,6)	0,49	-1 (1,4)	0,45	0,23
Δ30 - 34,9 kg/m² n (%)	-8 (26,7)	0,21	+2 (9,1)	0,74	0,41
Δ35 - 39,9 kg/m² n (%)	+3 (75)	0,18	+3 (60)	0,2	0,82
Δ≥ 40 kg/m² n (%)	±0		±0		
ΔFreizeitaktivität kcal/Woche med. (quart.)	+705 (-297;1536)	0,004	-167(-455;377)	0,45	< 0,001
ΔIPP-Prevention-Score Punkte MV ± SD	+1,1 ± 2	< 0,001	-1 ± 2	< 0,001	< 0,001
Medikation					
ΔASS n (%)	-1 (0,9)	0,33	±0		0,16
ΔP2Y₁₂-ADP-Rezeptorantagonisten n (%)	-81 (69,2)	< 0,001	-82 (68,3)	< 0,001	0,88
ΔClopidogrel n (%)	-1 (20)	0,37	±0		0,33
ΔTicagrelor n (%)	-25 (65,8)	< 0,001	-21 (67,7)	< 0,001	0,48
ΔPrasugrel n (%)	-55 (74,3)	< 0,001	-61 (69,3)	< 0,001	0,56
ΔACE-Hemmer/AT₁-Antagonist n (%)	-5 (4,7)	0,02	±0		0,35
ΔΒ-Blocker n (%)	±0		+1 (1,1)	0,43	0,5
ΔDiuretika n (%)	+11 (52,4)	0,09	-6 (30)	0,27	0,003
ΔStatin n (%)⁺	+3 (2,6)	0,32	-2 (1,8)	0,61	0,25
ΔAndere lipidsenkende Therapie n (%)⁺	+15 (500)	< 0,001	+5 (250)	0,045	0,008
ΔOrale Antikoagulation n (%)	±0		±0		
ΔQuality of Life MV ± SD	+1,4 ± 13,6	0,49	-1,1 ± 13,6	0,54	0,22
ΔDepression MV ± SD	-0,6 ± 3,4	0,22	+0,5 ± 2,8	0,29	0,008

^aInterner Kohortenvergleich Randomisation versus 12-Monats-Visite, ^bIntergruppenvergleich IPP vs. UC; MV: Mean Value; SD: Standard Deviation; EF: Ejektionsfraktion; HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFmrEF: Heart Failure with mild reduced Ejection Fraction; LDL-C: LDL-Cholesterin; BMI: Body-Mass-Index; ASS: Acetylsalicylsäure; *n=25 (IPP) bzw. n=25 (UC) mit Vergleichswerten für Randomisation versus 12-Monats-Visite; ⁺für weitere Differenzierung siehe Tabelle XIX

Tabelle XVIII:

Änderungen der Cholesterinsenkenden Therapie zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite

	Intensive Prevention (n = 117)	p-Wert ^a	Usual Care (n = 120)	p-Wert ^a	p-Wert ^b
ΔSimvastatin n (%)	-19 (23,5)	<0,001	-13 (15,3)	0,02	0,09
Δ10 mg n (%)	+1 (100)		+1		
Δ20 mg n (%)	+1 (12,5)		+7 (100)		
Δ40 mg n (%)	-22 (30,6)		-23 (29,9)		
Δ60 mg n (%)	±0		+1		
Δ80 mg n (%)	+1		+1 (100)		
ΔAtorvastatin n (%)	+21 (72,4)	<0,001	+10 (38,5)	0,005	0,09
Δ10 mg n (%)	+3 (150)		+1		
Δ20 mg n (%)	+5 (166,5)		+5 (71,4)		
Δ30 mg n (%)	±0		+1		
Δ40 mg n (%)	+13 (65)		+2 (12,5)		
Δ60 mg n (%)	-1 (100)		+1		
Δ80 mg n (%)	+1 (33,3)		±0		
ΔAndere Statine n (%)	+1 (25)	0,37	+1 (50)	0,33	0,49
ΔAndere lipidsenkende Therapie n (%)	+15 (500)	<0,001	+5 (250)	0,045	0,008
ΔEzetimib 10mg n (%)	+15 (500)		+5 (250)		
ΔColesevelam 625mg	±0		±0		
ΔKeine lipidsenkende Therapie n (%)	-3 (100)	0,32	+2 (40)	0,61	0,12

^aInterner Kohortenvergleich Randomisation versus 12-Monats-Visite, ^bIntergruppenvergleich IPP vs. UC

Tabelle XIX:

Änderungen der Cholesterinsenkenden Therapie und des LDL-Cholesterins zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Änderungen insgesamt n (%)	70 [61*] (52,1*)	46 [42*] (35*)	0,06
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	81 ± 25	72 ± 23	0,14
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	66 ± 20	74 ± 29	0,14
p-Wert Randomisation versus 12-Monats-Visite	0,002	0,75	
Dosierhöhung n (%)	12 (17,1)	4 (8,7)	0,08
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	71 ± 13	80 ± 17	0,39
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	67 ± 15	63 ± 20	0,73
p-Wert Randomisation versus 12-Monats-Visite	0,57	0,24	
Dosiserniedrigung n (%)	16 (22,9)	11 (23,9)	0,17
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	70 ± 20	58 ± 25	0,22
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	70 ± 26	66 ± 21	0,75
p-Wert Randomisation versus 12-Monats-Visite	0,96	0,41	
Substanzwechsel n (%)	21 (30)	17 (37)	0,6
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	87 ± 29	79 ± 29	0,44
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	70 ± 17	72 ± 17	0,81
p-Wert Randomisation versus 12-Monats-Visite	0,03	0,38	
von Simvastatin auf Atorvastatin n (%)	19 (27,1)	11 (23,9)	0,31
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	90 ± 31	73 ± 30	0,16
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	71 ± 19	66 ± 11	0,36
p-Wert Randomisation versus 12-Monats-Visite	0,04	0,45	
von Atorvastatin auf Simvastatin n (%)	1 (1,4)	2 (4,3)	0,46
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	66	66 ± 16	
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	61	71 ± 19	
p-Wert Randomisation versus 12-Monats-Visite		0,81	
Andere Substanzwechsel	1 (1,4)	4 (8,7)	0,75
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	78	103 ± 15	
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	70	90 ± 26	
p-Wert Randomisation versus 12-Monats-Visite		0,5	
Therapiebeendigung n (%)	2 (2,9)	6 (13)	0,06
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	103 ± 52	90 ± 31	0,79
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	78 ± 2	122 ± 45	0,14
p-Wert Randomisation versus 12-Monats-Visite	0,62	0,29	
Therapiebeginn n (%)	4 (5,7)	3 (4,3)	0,18
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	113 ± 32	58 ± 41	0,13
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	66 ± 14	73 ± 45	0,8
p-Wert Randomisation versus 12-Monats-Visite	0,05	0,69	
Ezetimib neu n (%)	15 (21,4)	5 (10,9)	< 0,001
LDL-Cholesterin bei Randomisation mg/dl ± SD	79 ± 27	72 ± 32	0,68
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	62 ± 17	64 ± 20	0,83
p-Wert Randomisation versus 12-Monats-Visite	0,03	0,72	

SD: Standard Deviation; *Anzahl bzw. Prozentsatz der Probanden, die zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite Therapieänderungen erfuhren

Tabelle XX:

Änderungen der Cholesterinsenkenden Therapie zwischen Randomisation bzw. 6-Monats-Visite (jeweils höchstes LDL-C) und 12-Monats-Visite innerhalb des Präventionsprogramms (n = 117)

	Höchstes LDL-C	12-Monats-V.	p-Wert
Änderungsvorschläge insgesamt n (%)	66 [54*] (46,1*)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	100 ± 16	72 ± 21	< 0,001
Änderungen insgesamt erfolgt n (%)	39 (59,1) [31*] (57,4*)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	101 ± 16	67 ± 17	< 0,001
Änderungen insgesamt nicht erfolgt n (%)	27 (40,9) [23*] (42,6*)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	96 ± 34	96 ± 19	0,94
Dosiserhöhung n (%)	18 (27,3)		
Dosiserhöhung erfolgt n (%)	12 (66,7)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	91 ± 8	72 ± 11	0,006
Dosiserhöhung nicht erfolgt	6 (33,3)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	93 ± 7	76 ± 14	0,05
Dosiserniedrigung n (%)	1 (1,5)		
Dosiserniedrigung erfolgt n (%)	1 (100)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	84	58	
Substanzwechsel n (%)	14 (21,2)		
Substanzwechsel erfolgt n (%)	11 (78,6)		
von Simvastatin auf Atorvastatin n (%)	11 (100)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	107 ± 18	62 ± 16	< 0,001
Substanzwechsel nicht erfolgt n (%)	3 (21,4)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	94 ± 16	79 ± 17	0,12
Therapiebeginn n (%)	4 (6,1)		
Therapiebeginn erfolgt n (%)	4 (100)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	115 ± 19	70 ± 24	0,005
Ezetimib neu n (%)	29 (43,9)		
Ezetimib neu erfolgt n (%)	11 (37,9)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	99 ± 18	65 ± 12	< 0,001
Ezetimib neu nicht erfolgt n (%)	18 (62,1)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	97 ± 11	84 ± 23	0,13

SD: Standard Deviation; *Anzahl bzw. Prozentsatz der Probanden, die zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite Therapieänderungen erfuhrten

Tabelle XXI:

Änderungen der Cholesterinsenkenden Therapie zwischen Randomisation bzw. 6-Monats-Visite (jeweils höchstes LDL-C) und 12-Monats-Visite außerhalb des Präventionsprogramms (n = 117)

	Höchstes LDL-C	12-Monats-V.	p-Wert
Änderungen insgesamt n (%)	31 [30*] (25,6*)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	86 ± 27	67 ± 25	0,009
Dosierhöhung n (%)	0		
Dosiserniedrigung n (%)	15 (48,4)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	77 ± 17	67 ± 31	0,43
Substanzwechsel n (%)	10 (32,3)		
<i>von Simvastatin auf Atorvastatin n (%)</i>	8 (80)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	92 ± 38	80 ± 14	0,39
<i>von Atorvastatin auf Simvastatin n (%)</i>	1 (10)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	66	61	
<i>Andere n (%)</i>	1 (10)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	74	93	
Therapiebeginn n (%)	0		
Therapiebeendigung n (%)	2 (6,5)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	131 ± 13	78 ± 2	0,1
Ezetimib neu n (%)	4 (12,9)		
LDL-Cholesterin mg/dl ± SD	71 ± 22	51 ± 22	0,18

SD: Standard Deviation; *Anzahl der Probanden, die zwischen Randomisation und 12-Monats-Visite Therapieänderungen erfuhren

Tabelle XXII:

Patientencharakteristika bei der 24-Monats-Visite

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
EF MV ± SD*	56,3 ± 6	57,5 ± 6,1	0,4
HFrEF n (%)	0	0	
HFmrEF n (%)	6 (5,1)	2 (1,7)	0,07
Risikofaktoren (LDL-C siehe Tabelle 6; S. 43)			
Aktive/r Raucher/in n (%)	12 (10,3)	32 (26,7)	<0,001
HbA1C %Hb ± SD⁺	5,9 ± 0,6	6 ± 0,8	0,18
HbA1C > 7 %Hb n (%)⁺	6 (5,7 ⁺)	12 (11,1 ⁺)	0,08
Systolischer Blutdruck mmHg ± SD⁺	133 ± 12,8	133,6 ± 16,3	0,74
> 140 mmHg n (%)⁺	31 (29,5 ⁺)	35 (32,4 ⁺)	0,32
Diastolischer Blutdruck mmHg ± SD⁺	81,8 ± 8,5	81,8 ± 11,9	0,99
> 90 mmHg n (%)⁺	16 (15,2 ⁺)	23 (21,3 ⁺)	0,13
BMI kg/m² ± SD	28,8 ± 4,4	28,5 ± 4	0,62
25 - 29,9 kg/m² n (%)	46 (39,3)	63 (52,5)	0,02
30 - 34,9 kg/m² n (%)	32 (27,4)	27 (22,5)	0,2
35 - 39,9 kg/m² n (%)	8 (6,8)	6 (5)	0,28
≥ 40 kg/m² n (%)	1 (0,9)	1 (0,8)	0,49
Freizeitaktivität kcal/Woche med. (quart.)	1673 (0; 2374)	1284 (0; 1414)	0,18
IPP-Prevention-Score Punkte MV ± SD⁺	10,5 ± 2,5	9,4 ± 2,4	<0,001
Medikation			
ASS n (%)	111 (94,9)	116 (96,7)	0,25
P2Y₁₂-ADP-Rezeptorantagonisten n (%)	26 (22,2)	25 (20,8)	0,4
Clopidogrel n (%)	4 (3,4)	3 (2,5)	0,34
Ticagrelor n (%)	12 (10,3)	4 (3,3)	0,01
Prasugrel n (%)	10 (8,5)	18 (15)	0,06
ACE-Hemmer/AT₁-Antagonist n (%)	104 (94)	104 (86,7)	0,29
β-Blocker n (%)	64 (54,7)	87 (72,5)	0,003
Diuretika n (%)	38 (32,5)	19 (15,8)	0,001
Statin n (%)⁺	113 (96,6)	113 (94,2)	0,19
Andere lipidsenkende Therapie n (%)[#]	23 (19,7)	11 (9,2)	0,01
Keine lipidsenkende Therapie n (%)	4 (3,4)	6 (5,1)	0,2
Orale Antikoagulation n (%)	3 (2,6)	3 (2,5)	0,49
Quality of Life MV ± SD	79,1 ± 14,3	77,1 ± 13,9	0,32
Depression MV ± SD	3,2 ± 3,4	3,9 ± 4,2	0,16

MV: Mean Value; SD: Standard Deviation; EF: Ejektionsfraktion; HFrEF: Heart Failure with reduced Ejection Fraction; HFmrEF: Heart Failure with mild reduced Ejection Fraction; LDL-C: LDL-Cholesterin; BMI: Body-Mass-Index; ASS: Acetylsalicylsäure; *n=46 (IPP) bzw. n=37 (UC); ⁺Diese Werte waren für n = 105 Probanden (IPP) bzw. n = 108 (UC) vorhanden; [#]für weitere Differenzierung siehe Tabelle XXIV

Tabelle XXIII:

Cholesterinsenkende Therapie zum Zeitpunkt der 24-Monats-Visite

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Simvastatin n (%)			
10 mg n (%)	57 (48,7)	71 (59,2)	0,05
20 mg n (%)	2 (3,5)	1 (1,4)	0,18
40 mg n (%)	7 (12,3)	15 (21,1)	0,04
60 mg n (%)	48 (84,2)	51 (71,8)	0,41
80 mg n (%)	0	2 (2,8)	0,32
	0	2 (2,8)	0,32
Atorvastatin n (%)			
10 mg n (%)	54 (46,2)	40 (33,3)	0,02
20 mg n (%)	8 (14,8)	2 (5)	0,02
40 mg n (%)	8 (14,8)	13 (32,5)	0,14
60 mg n (%)	32 (59,3)	22 (55)	0,049
80 mg n (%)	0	1 (2,5)	0,13
	6 (11,1)	2 (5)	0,07
Andere Statine n (%)	2 (1,7)	1 (0,8)	0,49
Andere lipidsenkende Therapie n (%)	23 (19,7)	11 (9,2)	0,01
Ezetimib 10mg n (%)	23 (100)	10 (90,9)	0,005
Monotherapie n (%)	0	1 (10)	
mit Simvastatin 10mg n (%)	2 (8,7)	0	
mit Simvastatin 40mg n (%)	8 (34,8)	1 (10)	
mit Simvastatin 80mg n (%)	0	1 (10)	
mit Atorvastatin 10mg n (%)	1 (4,3)	2 (20)	
mit Atorvastatin 20mg n (%)	2 (8,7)	3 (30)	
mit Atorvastatin 40mg n (%)	6 (26,1)	2 (20)	
mit Atorvastatin 80mg n (%)	2 (8,7)	0	
mit Pravastatin 10mg n (%)	1 (4,3)	0	
mit Pravastatin 40mg n (%)	1 (4,3)	0	
Colesevelam 625mg	0	1 (9,1)	
Keine lipidsenkende Therapie n (%)	4 (3,4)	6 (5,1)	0,2

Tabelle XXIV:

Änderungen der Cholesterinsenkenden Therapie und des LDL-Cholesterins zwischen 12- und 24-Monats-Visite

	Intensive Prevention (n = 117)	Usual Care (n = 120)	p-Wert
Änderungen insgesamt n (%)	20 (17,1)	27 (22,5)	0,1
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	65 ± 22	89 ± 37	0,02
LDL-Cholesterin bei 24-Monats-Visite mg/dl±SD	75 ± 35	81 ± 36	0,61
p-Wert 12- versus 24-Monats-Visite	0,38	0,46	
Dosierhöhung n (%)	3 (15)	5 (18,5)	0,38
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	44 ± 17	75 ± 20	0,07
LDL-Cholesterin bei 24-Monats-Visite mg/dl±SD	51 ± 18	71 ± 22	0,23
p-Wert 12- versus 24-Monats-Visite	0,66	0,78	
Dosiserniedrigung n (%)	1 (5)	5 (18,5)	0,09
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	52	75 ± 28	
LDL-Cholesterin bei 24-Monats-Visite mg/dl±SD	172	77 ± 20	
p-Wert 12- versus 24-Monats-Visite		0,88	
Substanzwechsel n (%)	7 (35)	7 (25,9)	0,16
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	78 ± 20	91 ± 38	0,43
LDL-Cholesterin bei 24-Monats-Visite mg/dl±SD	74 ± 21	72 ± 24	0,92
p-Wert 12- versus 24-Monats-Visite	0,7	0,31	
von Simvastatin auf Atorvastatin n (%)	5 (25)	3 (11,1)	0,12
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	78 ± 22	106 ± 45	0,39
LDL-Cholesterin bei 24-Monats-Visite mg/dl±SD	72 ± 24	69 ± 7	0,82
p-Wert 12- versus 24-Monats-Visite	0,65	0,29	
von Atorvastatin auf Simvastatin n (%)	1 (5)	1 (3,7)	
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	61	35	
LDL-Cholesterin bei 24-Monats-Visite mg/dl±SD	83	52	
Andere Substanzwechsel	1 (5)	3 (11,1)	0,11
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	93	94 ± 19	
LDL-Cholesterin bei 24-Monats-Visite mg/dl±SD	76	82 ± 37	
p-Wert 12- versus 24-Monats-Visite		0,66	
Therapiebeendigung n (%)	4 (20)	2 (7,4)	0,1
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	78 ± 32	143 ± 43	0,16
LDL-Cholesterin bei 24-Monats-Visite mg/dl±SD	91 ± 49	129 ± 30	0,15
p-Wert 12- versus 24-Monats-Visite	0,7	0,75	
Therapiebeginn n (%)	0	4 (14,8)	0,007
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD		91 ± 59	
LDL-Cholesterin bei 24-Monats-Visite mg/dl±SD		99 ± 68	
p-Wert 12- versus 24-Monats-Visite		0,86	
Ezetimib neu n (%)	5 (25)	4 (14,8)	0,37
LDL-Cholesterin bei 12-Monats-Visite mg/dl±SD	64 ± 19	108 ± 34	0,08
LDL-Cholesterin bei 24-Monats-Visite mg/dl±SD	86 ± 47	60 ± 7	0,25
p-Wert 12- versus 24-Monats-Visite	0,33	0,07	

Abkürzungsverzeichnis

ApoB	Apolipoprotein B
ACS	Acute Coronary Syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
ALKK	Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte e.V.
BIHKF	Bremer Institut für Herz- und KreislaufForschung
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CRF	Case Report Form(s)
EF	Ejektionsfraktion
e-mail	electronic mail
ENRICHD	ENhancing Recovery In Coronary Heart Disease study
ESC	European Society for Cardiology
EUROACTION	A EUROpean society of cardiology demonstration project in preventive cardiology: A Cluster randomised controlled Trial Of a multi-disciplinary preventive cardiology programme for coronary patients, asymptomatic high risk individuals and their families
EUROASPIRE	EUROpean Action on Secondary and Primary prevention by Intervention to Reduce Events study
EURO QoL 5D	EUROpean Quality Of Life Fragebogen 5D
FH	Familiäre Hypercholesterinämie
GOSPEL	GLObal Secondary Prevention strategies to limit Event recurrence After Myocardial Infarction study
HbA1c	Hämoglobin Typ A1c (Glykohämoglobin)
HCT	Hydrochlorothiazid
HDL	High-Density-Lipoprotein
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HFmrEF	Heart Failure with mild reduced Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-MethylGlutaryl-Coenzym-A
IDL	Intermediate-Density-Lipoprotein

IMPROVE-IT	IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
INKA	INTensivierte KArdiologische Reha-Nachsorge bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit Studie
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
IPP	Intensive longterm Prevention Program after myocardial infarction in northwest Germany trial; <i>synonym verwendet für</i> Interventionsgruppe der IPP-Studie
IPP-PS	Intensive longterm Prevention Program after myocardial infarction in northwest Germany trial - Prevention Score
KAROLA	Langzeiterfolge der KARdiOLogischen Anschlussheilbehandlung Studie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LP(a)	Lipoprotein(a)
NO	Stickstoffmonoxid
Non-HDL	Non-High-Density-Lipoprotein
Non-HDL-C	Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
NSTEMI	Non-ST-segment-Elevation Myocardial Infarction (Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt)
OMT	Optimale Medikamentöse Therapie
OPTICARE	OPTimal CArdiac REhabilitation trial
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9
PREDIMED	PREvención con Dleta MEDiterránea study
PROCAM	PROspective CArdiovascular Munster study
RESPONSE	Randomised Evaluation of Secondary Prevention by Outpatient Nurse SpEcialists
SA	StudienArzt
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SN	Study Nurse
STEMI	ST-segment-Elevation Myocardial Infarction (ST-Strecken-Hebungsinfarkt)

STOMP	The effect of STatins On skeletal Muscle function and Performance study
TC	Total Cholesterol (Gesamt-Cholesterin)
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TG	Triglycerid(e)
u.a.	unter anderem
UC	Usual Care
VAS	Visuelle Analogskala
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

Ethikvotum



Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn

Prof. Dr. med. Harm Wienbergen
Institut für Herz- und Kreislaufforschung (BIHKF) am
Klinikum Links der Weser
Senator-Weßling-Straße 1
28277 Bremen

nachrichtlich:
EK der ÄK Bremen, Fax: 0421/3404-209

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 17-260
Datum: 31. August 2017

Antrag vom 23. August 2017

Antragsteller: Herr Prof. Wienbergen

Intensives langfristiges Präventionsprogramm nach Herzinfarkt in Nordwestdeutschland (IPP-Studie)

Sehr geehrter Herr Prof. Wienbergen,

am 31. August 2017 hat sich die Ethik-Kommission mit der o.g. Studie befasst und erteilt eine zustimmende Bewertung..

Die Prüfung bezieht sich auf folgende Unterlagen:

- Basisformular vom 27. August 2017
- Deutsche Zusammenfassung
- Studienprotokoll und Aufklärungsmaterialien
- CRF
- Unterlagen zum Prüfer
- Schreiben Deutsche Herzstiftung an die Klinik für Kardiologie vom 22. Juli 2014 bezüglich Förderantrag
- Zustimmendes Votum der federführenden Ethik-Kommission der Ärztekammer Bremen vom 23. Januar 2015 zum Amendment
- Checkliste
- sowie das zustimmende Votum der federführenden Ethik-Kommission der Ärztekammer Bremen vom 17. September 2013.

Die Ethik-Kommission schließt sich dem zustimmenden Votum an.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen.

Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.drks.de).

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Mit freundlichem Gruß



Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

8. Danksagung

Mein Dank gilt dem gesamten Studienteam der IPP-Studie am Bremer Institut für Herz- und Kreislaufforschung, durch deren Unterstützung die Durchführung der vorliegenden Substudie erst möglich wurde. Besonders hervorheben möchte ich dabei die Arbeit von Frau Janina Stehmeier, die als Präventionsassistentin die Probandenbetreuung mehr als vorbildlich übernahm. Ich danke außerdem den Sponsoren, die uns im Rahmen der IPP-Studie unterstützten: der Stiftung Bremer Herzen, der Deutschen Herzstiftung e.V., der Stiftung Versorgungsforschung der ALKK e.V., der Handelskrankenkasse Bremen sowie der Stiftung Bremer Wertpapierbörse.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Harm Wienbergen als auch Herrn Prof. Dr. med. Rainer Hambrecht, Chefarzt des Klinikums Links der Weser und Vorstandsvorsitzender der Stiftung Bremer Herzen. Beide haben mich stets gefordert und intensiv gefördert sowie mir mit konstruktiver Kritik kontinuierlich beiseite gestanden.

Im Privaten danke ich meiner Mutter als auch meinem zukünftigen Ehemann für ihre bedingungslose Unterstützung.

9. Lebenslauf



Persönliche Daten:

Name: Stephan Michel
Geburtsdatum: 18. November 1983
Geburtsort: Bassum, Niedersachsen

Schule, Studium und Beruf:

1990 - 2004 Besuch der Grundschule Syke, der Orientierungsstufe Syke sowie des Gymnasiums Syke, 2004 Abitur als Jahrgangsbester
2005 - 2011 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg, Universitäts-Klinikum Hamburg Eppendorf
Okt. 2011 2. Staatsexamen mit Endnote 1,5 und ärztliche Approbation
seit Dez. 2011 Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin II am Klinikum Links der Weser, Bremen unter Prof. Dr. R. Hambrecht (Klinik für Innere Medizin II; Kardiologie, Angiologie & internistische Intensivmedizin)
Juli 2018 Erwerb des Facharztes für Innere Medizin
März 2019 Ernennung zum Oberarzt

Wissenschaft

2012 – 2013 Begleitung des RAID-HF-Registers (Registry Analysis of Iron Deficiency in Heart Failure)

Wienbergen H, Hochadel M, **Michel S**, von Scheidt W, Pauschinger M, Senges J, Hamrecht R: Prädiktoren, Verlauf und Therapie eines Eisenmangels herzinsuffizienter Patienten im klinischen Alltag. Daten des multizentrischen RAID-HF Registers; Poster auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2015
Wienbergen H; Pfister O; Hochadel M; **Michel S**; Bruder O; Remppis BA; Maeder MT; Strasser R; von Scheidt W; Pauschinger M; Senges J; Hambrecht R; RAID-HF (Registry Analysis of Iron Deficiency–Heart Failure) REGISTRY Study Group: Usefulness of Iron Deficiency Correction in Management of Patients With Heart Failure [from the

Registry Analysis of Iron Deficiency-Heart Failure (RAID-HF) Registry].

Am J Cardiol. 118:1875-1880;2016

Tätigkeiten und Publikationen im Rahmen der Doktorarbeit

- 2013 - 2018 Studienarzt der IPP-Studie (Intensive longterm Prevention Program after myocardial infarction in Northwest Germany) mit Schwerpunkt auf Interventionen der Lipidtherapie in Bremen;
Mitorganisation der Gesamtstudie und Vertretung des Studienleiters Prof. H. Wienbergen in Bremen;
- 2015 Wienbergen H, Seide S, Stehmeier J, Bünger S, Härle T, Meyer J, Haase H, Krämer K, **Michel S**, Elsässer A, Hambrecht R: Hochsensitiver Score zur globalen Erfassung leitliniengerecht eingestellter kardiovaskulärer Risikofaktoren nach Myokardinfarkt. Methodik und erste Daten der IPP-Studie; Poster auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2015
- 2016 - 2018 Datenanalysen der IPP-Studie sowie der vorliegenden Substudie nach Abschluss der Randomisation (März 2016), 6-Monats- (Oktober 2016), 12-Monats- (März 2017) und 24-Monats-Visiten (März 2018)
- 2016 Wienbergen H, Stehmeier J, Backhaus T, **Michel S**, Krämer K, Kühl M, Bünger S, Meyer J, Meyer S, Baumbach C, Remppis A, Elsässer A, Hambrecht R: Erfassung und Kontrolle körperlicher Aktivität mit Schrittzählern und Online-Dokumentation in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt; freier Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2016
Wienbergen H, Backhaus T, Stehmeier J, **Michel S**, Krämer K, Siemer M, Bünger S, Meyer J, Meyer S, Baumbach C, Remppis A, Elsässer A, Hambrecht R: Objektivierte Kontrolle kardiovaskulärer

Risikofaktoren nach Myokardinfarkt mittels Cotinin, Schrittzählern und standardisierten Blutdruckmessungen: Risikofaktoren werden subjektiv unterschätzt; Poster auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2016

- 2017 Wienbergen H, Backhaus T, Mata Marin LA, Fach A, Bünger S, Stehmeier J, Garstka D, **Michel S**, Hambrecht R: Junge Patienten nach ST-Hebungs-Myokardinfarkt – Ist die Sekundärprävention im klinischen Alltag so gut, wie sie sein sollte?; Poster auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2017
- Bünger S, Stehmeier J, Backhaus T, **Michel S**, Kühl M, Krämer K, Martel-Coll A, Siemer M, Mata Marin LA, Fach A, Wienbergen H, Hambrecht R: Lipidtherapie in der Sekundärprävention junger Herzinfarktpatienten: Wird dieser Risikofaktor langfristig optimal therapiert?; Poster auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2017
- 2018 - 2019 Erweiterte Datenanalysen der IPP-Studie, der vorliegenden Substudie und Verfassung der vorliegenden Dissertation bis Juni 2019
- 2018 **Michel S**, Backhaus T, Meyer S, Fach A, Schmucker J, Osteresch R, Stehmeier J, Wettwer T, Haase H, Elsässer A, Hambrecht R, Wienbergen, H: Intensive Prevention Program after myocardial infarction: How can LDL-Cholesterol be reduced and how long are intensive prevention efforts needed?; moderiertes und prämiertes Poster auf der Jahrestagung der European Society for Cardiology München 2018
- Backhaus T, **Michel S**, Meyer S, Fach A, Schmucker J, Osteresch R, Stehmeier J, Wettwer T, Haase H, Elsässer A, Hambrecht R, Wienbergen H: Which role plays social economic status (SES) in

effectiveness of prevention after myocardial infarction?; moderiertes Poster auf der Jahrestagung der European Society for Cardiology München 2018

- 2019 Wienbergen H, Fach A, Meyer S, Meyer J, Stehmeier J, Backhaus T, **Michel S**, Krämer K, Osteresch R, Schmucker J, Haase H, Härle T, Elsässer A, Hambrecht R: Effects of an intensive long-term prevention programme after myocardial infarction – a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol.* 26:522-530;2019
- Michel S**, Retzlaff T, Meyer S, Meyer J, Schmucker J, Osteresch R, Fach A, Wettwer T, Härle T, Haase H, Elsässer A, Hambrecht R, Wienbergen H: Working patients show a worse long-term risk factor control after myocardial infarction than retired patients – a call for better work-accompanying prevention strategies. Results from the randomized IPP study; freier Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2019
- Wienbergen H, Retzlaff T, Erdmann J, **Michel S**, Mata Marin LA, Wettwer T, Schmucker J, Osteresch R, Munz M, Fach A, Hambrecht R: How to improve long-term prevention after myocardial infarction in young patients? The Intensive Prevention Program in the Young (IPP-Y); freier Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2019
- Wienbergen H, Retzlaff T, **Michel S**, Meyer S, Meyer J, Krämer K, Schmucker J, Osteresch R, Fach A, Wettwer T, Härle T, Haase H, Elsässer A, Hambrecht R: How long do the beneficial effects of a 12-months intensive prevention program after myocardial infarction persist? Results of the IPP long-term follow-up study; freier Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2019
- Elbaroudi M, Retzlaff T, **Michel S**, Meyer S, Fach A, Osteresch R, Wettwer T, Haase H, Elsässer A, Hambrecht R, Wienbergen H: Gibt es Unterschiede in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt bei

Patienten mit hohem versus niedrigen SYNTAX-Score?; freier Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2019

Weitere wissenschaftliche Arbeit und Publikationen:

Michel S, Wienbergen H, Fach A, Schmucker J, Fiehn E, Garstka D, Bünger S, Stehmeier J, Hambrecht R: Anaemia and ST-segment elevation myocardial infarction: 'High-risk'-patients with significant increased mortality, even after adjustment for age and comorbidities; freier Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2017

Wettwer T, Dierks P, Boelsen J, **Michel S**, Retzlaff T, Fach A, Steckenborn M, Meining S, Hambrecht R, Wienbergen H: Außerklinisch reanimierte Patienten, die in ein PCI-Zentrum gebracht werden: Wie häufig ist eine Laienreanimation? Wie oft erfolgt eine PCI? Aktuelle Daten eines Reanimations-Registers; freier Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2019

Bremen, den 19.06.2019

Stephan Michel