

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und
Gesundheitsökonomie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss eines Compliance-fördernden Programms auf die
gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit
Hypercholesterinämie in Deutschland
im Rahmen der ORBITAL-Studie
(Open Label Primary Care Study: Rosuvastatin Based
Compliance Initiatives To Achievements of LDL-Goals)

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Celia Maria Marx

aus Saarbrücken

Datum der Promotion: 4. März 2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	ii
Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	iv
Abstracts.....	vii
1. EINLEITUNG.....	1
1.1. Hypercholesterinämie.....	1
1.2. Compliance	2
1.3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität	5
1.4. Selbstwirksamkeit.....	8
1.5. Die ORBITAL-Studie	8
1.6. Fragestellung.....	11
2. METHODIK	12
2.1. Studiendesign.....	12
2.2. Ethische und datenschutzrechtliche Belange	13
2.3. Ein- und Ausschlusskriterien	14
2.4. Studienablauf	15
2.5. Das Compliance Programm	16
2.6. Die Fragebögen.....	18
2.7. Datenmanagement und statistische Analyse.....	20
3. ERGEBNISSE	22
3.1. Soziodemografische und anamnestische Merkmale	22
3.2. Lebensqualität bei Studieneinschluss.....	23
3.3. Assoziationen zwischen den Lebensqualitätsmaßen	28
3.4. Faktorenanalyse	29
3.5. Veränderungen der Lebensqualität im Verlauf	32
3.6. Einfluss des Compliance Programms auf die Lebensqualität.....	34
4. DISKUSSION	41

4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse	41
4.2. Stärken und Limitationen	41
4.3. Interpretation der Ergebnisse	43
4.3.1. Studienpopulation	43
4.3.2. Korrelationen mit gesundheitsbezogener Lebensqualität	46
4.3.3. Beurteilung der Verteilung der Lebensqualitätsmaße	49
4.3.4. Bedeutung der Assoziationen zwischen den Lebensqualitätsmaßen ...	50
4.3.5. Begründung der Faktorenanalyse: ein neuer Quality-of-Life Score	52
4.3.6. Einfluss des Compliance Programms direkt auf die Lebensqualität.....	55
4.4. Schlussfolgerung.....	57
LITERATURVERZEICHNIS.....	59
Eidesstattliche Versicherung	67
Lebenslauf.....	69
Danksagung	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign und Datenerhebungspunkte (X) der ORBITAL-Studie .	12
Abbildung 2: Bestandteile und Ablauf des Complianceprogramms der Orbitalstudie (Willich 2004).....	17
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der vorkommenden Einzelwerte der körperlichen Summenskala des SF-12 vor Beginn der Studie (Baseline).....	26
Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der vorkommenden Einzelwerte der psychischen Summenskala des SF-12 vor Beginn der Studie (Baseline).....	26
Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der vorkommenden Einzelwerte der visuellen Analogskala des EQ-5D vor Beginn der Studie (Baseline).....	27
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der vorkommenden Einzelwerte des Nutzwertes des EQ-5D vor Beginn der Studie (Baseline)	28
Abbildung 7: relative Distanzen der einzelnen Lebensqualitätsmaße zueinander	31
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der vorkommenden Einzelwerte des Quality-of-Life Score vor Beginn der Studie (Baseline).....	32

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sozioökonomische und anamnestische Baseline-Charakteristika von Patienten mit Hypercholesterinämie der ORBITAL-Studie nach Randomisierung in eine Interventionsgruppe (Rosuvastatin plus Compliance Programm) versus Kontrollgruppe (Rosuvastatin	22
Tabelle 2: Baseline-Werte der einzelnen Lebensqualitätsskalen (Quality-of-Life Score – QoL-Score, Körperliche Summenskala des SF-12 – SF-12 KSS, Psychische Summenskala des SF-12 – SF-12 PSS, Visuelle Analogskala des EuroQoL – EQ-5D VAS, Nutzwert/Time-T Trade-Off des EuroQoL – EQ-5D TTO) von Patienten mit Hypercholesterinämie der ORBITAL-Studie je nach Risiko-Stratum.....	24
Tabelle 3: Weitere mit den Baseline-Werten der einzelnen Lebensqualitätsskalen (Quality-of-Life Score – QoL-Score, Körperliche Summenskala des SF-12 – SF-12 KSS, Psychische Summenskala des SF-12 – SF-12 PSS,	

Visuelle Analogskala des EuroQoL – EQ-5D VAS, Nutzwert/Time-Trade-Off des EuroQoL – EQ-5D TTO) korrelierten Baseline-Charakteristika bei Patienten mit Hypercholesterinämie der ORBITAL-Studie	25
Tabelle 4: Korrelationen zwischen den einzelnen Lebensqualitätsmaßen	29
Tabelle 5: Faktorenanalyse	29
Tabelle 6: Kommunalitäten der einzelnen Lebensqualitätsmaße (Extraction), Wichtung der einzelnen Lebensqualitätsmaße im neuen QoL-Score (Koeffizient), Werte geeigneter Koordinatenachsen bei möglicher Zweidimensionalität von Lebensqualität (Komponente 1 und 2)	30
Tabelle 7: Veränderung der Lebensqualität nach 6 und 12 Monaten	33
Tabelle 8: Wechselbeziehung der Veränderung der Lebensqualität nach 6 Monaten	33
Tabelle 9: Wechselbeziehung der Veränderung der Lebensqualität nach 12 Monaten	34
Tabelle 10: Veränderung der Lebensqualität (QoL-Score) nach 6 Monaten mit und ohne Compliance Programm, adjustiert nach Lipidwerten (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler)	35
Tabelle 11: Veränderung der Lebensqualität (QoL-Score) nach 12 Monaten mit und ohne Compliance Programm, adjustiert nach Lipidwerten (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler)	35
Tabelle 12: Veränderung der Lebensqualität (körperliche Summenskala des SF-12) nach 6 Monaten mit und ohne Compliance Programm, adjustiert nach Lipidwerten (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler) .	36
Tabelle 13: Veränderung der Lebensqualität (körperliche Summenskala des SF-12) nach 12 Monaten mit und ohne Compliance Programm, adjustiert nach Lipidwerten (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler) .	36
Tabelle 14: Veränderung der Lebensqualität (psychische Summenskala des SF-12) nach 6 Monaten mit und ohne Compliance Programm (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler)	37
Tabelle 15: Veränderung der Lebensqualität (psychische Summenskala des SF-12) nach 12 Monaten mit und ohne Compliance Programm (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler)	37
Tabelle 16: Stratifizierung nach Erhalt des Compliance Programms	38

Tabelle 17: Veränderung der Lebensqualität je nach Erhalt des Compliance Programms nach 6 Monaten (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler).....	39
Tabelle 18: Veränderung der Lebensqualität je nach Erhalt des Compliance Programms nach 12 Monaten (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler).....	40

Abstracts

(deutsch)

Hintergrund: Die Hypercholesterinämie gehört zu den wichtigsten Risikofaktoren von Herz-Kreislaufkrankungen, welche wiederum die häufigste Todesursache weltweit darstellen. Obwohl die Hypercholesterinämie mit einem entsprechenden Lebensstil und Medikamenten gut zu behandeln ist, erreicht nur ein Bruchteil der Patienten die jeweils individuellen Cholesterinziele. Dies liegt zum Großteil an den häufig missachteten Behandlungsempfehlungen, weshalb Compliance-fördernde Programme Patienten unterstützen sollen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) ist dabei neben dem Erreichen der Cholesterinziele ein weiterer wichtiger Outcome. Anderorts veröffentlicht, konnte das Compliance-fördernde Programm im Rahmen der ORBITAL-Studie keinen signifikanten Effekt auf die Lipidwerte verzeichnen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist demnach, den Effekt eines Compliance-fördernden Programms auf die HRQoL von Patienten mit Hypercholesterinämie unter Statinbehandlung zu untersuchen, auch unabhängig der Lipidwerte.

Methoden: Patienten mit Hypercholesterinämie und mindestens einem weiteren Risikofaktor für Herz-Kreislaufkrankungen wurden über 1961 Hausarztpraxen deutschlandweit eingeschlossen und randomisiert in eine Interventions- (Rosuvastatin plus Compliance Programm) und Kontrollgruppe (Rosuvastatin ohne Compliance Programm). Die HRQoL wurde mit den Fragebögen des Short Form 12 (SF-12) und des EuroQoL (EQ-5D) zu Beginn der Studie, nach 6 und nach 12 Monaten erhoben. Außerdem wurde anhand der jeweiligen Subskalen des SF-12 und EQ-5D mittels einer explorativen Faktorenanalyse ein eindimensionaler latenter Quality-of-Life Score (QoL-Score) entwickelt, mit dem sich Häufigkeitsverteilungen und Veränderungsmessungen besonders vorteilhaft darstellen ließen.

Ergebnisse: 7640 Patienten wurden eingeschlossen, 7299 mit vollständigen Daten zu HRQoL für die Analyse berücksichtigt. Die Kontrollgruppe ohne Compliance Programm unterschied sich in der Zusammensetzung nicht von der Gruppe mit Compliance Programm. Die Häufigkeitsverteilungen der vier Lebensqualitätssubskalen (SF-12 KSS, SF-12 PSS, EQ-5D VAS, EQ-5D TTO) zu Studienbeginn waren nicht gleichförmig. Außerdem zeigten diese Lebensqualitätsmaße eine größere Assoziation zu den Ausgangswerten der einzelnen

Patienten als zu den Veränderungen im Verlauf. Mit dem QoL-Score konnte gezeigt werden, dass sich die HRQoL signifikant durch ein Compliance-förderndes Programm positiv beeinflusst zeigt, auch unabhängig der Lipidwerte. Dieser Effekt konnte ebenso mit der SF-12 KSS nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Die Etablierung eines Compliance Programms im ambulanten Setting für Patienten mit Hypercholesterinämie ist hinsichtlich des positiven Effekts auf die HRQoL unabhängig und zusätzlich zu Compliance- und Lipidzielen zu empfehlen. Es ist weitere Forschung notwendig bezüglich der spezifischen Wirkung der Compliance-fördernden Elemente auf die HRQoL sowie auf Faktoren, welche mit HRQoL korrelieren, im Sinne der Konstruktvalidierung. Bei der Veränderungsmessung der HRQoL kann ein latenter Faktor (Quality-of-Life Score) methodisch hilfreich sein, alternativ scheint in diesem Zusammenhang der SF-12 gegenüber dem EuroQoL überlegen.

(englisch)

Background: Hypercholesterolemia is an important risk factor of cardiovascular disease, which again is the leading cause of death worldwide. Although hypercholesterolemia is well treatable with appropriate lifestyle and medication, only a fraction of patients achieve their individual cholesterol goals. This is largely due to disregarded treatment recommendations. Therefore compliance-enhancing programs are designed to support patients. Health-related quality of life (HRQoL) is an important outcome in addition to the achievement of cholesterol goals. Published elsewhere, the compliance-enhancing program of the ORBITAL-study did not show a significant effect on lipid levels. Thus, the aim of the present work is to investigate the effect of a compliance-enhancing program on HRQoL of patients with hypercholesterolemia under statin treatment, independent of lipid levels.

Methods: Patients with hypercholesterolemia and at least one other risk factor for cardiovascular disease were included via 1961 family practices in Germany and divided into an intervention (Rosuvastatin plus compliance program) and control group (Rosuvastatin without compliance program). HRQoL was assessed using the Short Form 12 (SF-12) and EuroQoL (EQ-5D) questionnaires at baseline, 6 and 12 months. In addition, a one-dimensional latent Quality-of-Life Score (QoL-Score) was developed

with the respective subscales of the SF-12 and EQ-5D using exploratory factor analysis, which was particularly beneficial for representing frequency distributions and measures of change.

Results: 7640 patients were included, 7299 with complete HRQoL data were considered for analysis. The control group without the compliance program did not differ in composition from the intervention group with compliance program. The frequency distributions of the four QoL subscales (SF-12 PCS, SF-12 MCS, EQ-5D VAS, EQ-5D TTO) at baseline were not even. Also, these QoL measures showed greater association with each patient's baseline scores than with changes during follow-up. Using the QoL-Score, HRQoL was shown to be significantly positively affected by a compliance-enhancing program, even independent of lipid levels. This effect could also be demonstrated with the SF-12 PCS.

Conclusion: Considering the positive effect on HRQoL, establishing a compliance program in the outpatient setting for patients with hypercholesterolemia is recommended independently of and in addition to compliance and lipid goals. Further research is needed concerning the specific effect of compliance-enhancing elements on HRQoL, or factors that correlate with HRQoL, in terms of construct validation. When measuring change in HRQoL, a latent factor (Quality-of-Life Score) may be methodologically helpful; alternatively, the SF-12 seems superior to the EuroQol in this context.

1.EINLEITUNG

1.1. Hypercholesterinämie

Nach der gemeinsamen Leitlinie zur Behandlung von Dyslipidämien der European Society of Cardiology und der European Atherosclerosis Society gehören Fettstoffwechselstörungen zu den wichtigsten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Krankheiten (Catapano et al., 2016), diese gelten 2019 wiederum als häufigste Todesursache weltweit (World Health Organisation, 2021). Bei den Ursachen der primären Fettstoffwechselstörungen spielen Lebensgewohnheiten und genetische Faktoren eine entscheidende Rolle. Fettstoffwechselstörungen sind weiter durch Lebensgewohnheiten und Medikamente gut beeinflussbar (Parhofer, 2016). Die medikamentöse Behandlung der Hypercholesterinämie erfolgt in erster Linie mit HMG-CoA Reduktase Inhibitoren (Statine). Statine sind besonders effektiv im Senken von Cholesterin und kardiovaskulärer Ereignisse (Parhofer, 2016) und sind im Allgemeinen gut verträglich (Catapano et al., 2016).

Eine Hypercholesterinämie wird ab einem Messwert des Gesamtcholesterins im Serum von über 190 mg/dl definiert. Ein stark erhöhtes Gesamtcholesterin liegt vor bei Werten über 240mg/dl (Catapano et al., 2016). Laut Bundesgesundheitsblatt 2013 des Robert Koch Institut haben in Deutschland 60,5% der Frauen und 56,6% der Männer erhöhte Gesamtcholesterinwerte. Bei 20,3% der Frauen und 17,9% der Männer findet sich ein stark erhöhtes Gesamtcholesterin. Über die Hälfte der Betroffenen hat eine bislang unerkannte Fettstoffwechselstörung. Von den Personen mit bekannter Fettstoffwechselstörung nehmen etwas 30% lipidsenkende Medikamente, vor allem Statine. Ein Zusammenhang zwischen dem Sozialstatus und dem Vorliegen einer Hypercholesterinämie wurde nicht gefunden, auch nicht mit dem Behandlungsgrad, allerdings korreliert der Bekanntheitsgrad positiv mit hohem Sozialstatus. Es ist ein Rückgang des gemessenen Serumcholesterins zwischen den Surveyzeitpunkten 1997-1999 (Bundesgesundheitssurvey des RKI) und 2008-2011 (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland des RKI) zu vermerken. Prävention und Ordnungsverhalten ist international heterogen (Scheidt-Nave, 2013).

Es ist demnach besonders relevant Fettstoffwechselstörungen zu erkennen und ggf., nach Gesamteinschätzung des kardiovaskulären Risikos, zu behandeln. Die

Fettstoffwechselstörung an sich geht ohne Symptome einher, was sowohl die Erkennung als auch die Behandlungcompliance erschwert.

1.2. Compliance

Compliance (engl. Übereinstimmung, Folgebereitschaft) bezeichnet laut WHO (2003) das Ausmaß in welchem ein Patient medizinische Instruktionen befolgt. Parallel verwendet wird in der Literatur inzwischen häufig der Begriff Adhärenz. Adhärenz wird von der WHO (2003) definiert als Ausmaß in dem das Verhalten einer Person, wie die Medikamenteneinnahme, ein Diätregime oder eine Lebensstiländerung, mit den mit dem Therapeuten vereinbarten Empfehlungen übereinstimmt (Sabaté & Sabaté, 2003). Düsing beschreibt 2006 weitere Begriffe in der Literatur in dem Zusammenhang der Therapietreue: Konkordanz betont die Übereinstimmung von ärztlicher Verordnung und Patientenverhalten, und schreibt damit das Gelingen oder insbesondere dem nicht-Gelingen einer Therapieumsetzung nicht alleinig dem Patienten zu. Therapieakzeptanz äußert sich beispielsweise darin, dass eine Verordnung zunächst eingelöst wird, von Therapiepersistenz wird gesprochen, wenn die Therapie durchgehalten wird. Die Terminologie in der Beschreibung der Therapietreue ist nicht einheitlich, so wird zum Beispiel von Adhärenz als Überbegriff der Therapietreue und von Non-Compliance als alle Unregelmäßigkeiten in der Medikamenteneinnahme gesprochen (Düsing, 2006).

Die WHO schreibt (2003) der Therapietreue bei Langzeitbehandlungen chronischer Erkrankungen weltweit eine beachtliche Bedeutung zu; die allgemeine Adhärenz liegt bei etwa 50% in den Industriestaaten (Sabaté & Sabaté, 2003). In der Behandlung der Hypercholesterinämie mit Statinen kann in zahlreichen Studien eine geringe Compliance gezeigt werden. Die Zahl der Non-Compliers liegt, je nach Studie, zwischen 22% und 57% (Bueno Gomez et al., 2008). Ebenso konnte gezeigt werden, dass die mangelhafte Compliance nicht nur assoziiert ist mit schlechterem Abschneiden bezüglich der optimalen Cholesterin-Zielwerte (Parris et al., 2005), sondern auch schlechtere Outcomes aufweist bezüglich des Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Gehi et al., 2007), Krankenhauseinweisungen (Mongkhon et al., 2018), Sterblichkeit (Morisky et al., 1983) und Kostenentstehung (Gehi et al., 2007).

1. Einleitung

Auf der Suche nach Ursachen für die geringe Compliance in der Statintherapie konnten verschiedene Faktoren bislang festgehalten werden. Die asymptomatische Natur der Hypercholesterinämie trägt zu der niedrigen Compliance bei (Reiner et al., 2011). Andere mögliche Faktoren sind die fehlende Wahrnehmung des gesundheitlichen Risikos durch erhöhte Cholesterinwerte oder die vernachlässigte Teilhabe an der Entscheidung zur Therapie (Reiner, 2010). Verschiedene Studien beobachteten, dass die geringe Compliance in über der Hälfte der Fälle auf Vergesslichkeit zurückzuführen ist (Gil-Guillen et al., 2009). Weitere Gründe für eine Non-Compliance sind eher beabsichtigt seitens des Patienten und umfassen Dinge wie reelle, angenommene oder befürchtete Nebenwirkungen, fehlende Krankheits- und Behandlungseinsicht oder Experimentierfreudigkeit (Düsing, 2006). An Patienten mit arterieller Hypertonie konnte gezeigt werden, dass eigene Kontrollüberzeugungen eine Rolle bei der Medikamenten-Adhärenz spielen (Hong et al., 2006). In einer Metaanalyse von Mann et al. (2010) zur Untersuchung der Indikatoren einer geringeren Compliance in der Statintherapie wurden einige soziodemographische, medizinische und gesundheitssystemassoziierte Merkmale gefunden: Das Alter weist eine U-Form auf, sowohl jüngere (unter 50 Jahre) als auch ältere (über 70 Jahre) Patienten sind weniger compliant, auch das weibliche Geschlecht und ein niedriger sozioökonomischer Status sind mit geringerer Compliance assoziiert. Die zusätzlich bestehenden Erkrankungen Diabetes oder arterielle Hypertonie sind mit besserer Compliance assoziiert sowie scheinbar häufigeres Testen der Cholesterinwerte und niedrigere Zuzahlung der Behandlung (Mann et al., 2010). Die WHO (2003) beschreibt 5 Dimensionen der Adhärenz: 1.) soziodemographische Faktoren, 2.) Gesundheitssystembezogene Faktoren, 3.) Erkrankungsbezogene Faktoren, 4.) Therapiebezogene Faktoren und 5.) Patientenbezogene Faktoren. Letztere umfassen Ressourcen, Kenntnisse, Einstellungen, Überzeugungen, Wahrnehmungen und Erwartungen (Sabaté & Sabaté, 2003).

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Beeinflussbarkeit der patientenbezogenen Faktoren der Compliance. Viele Maßnahmen zielen darauf ab, die Vergesslichkeit zu reduzieren. Gegen kalkulierte Non-Compliance helfen Information, Aufklärung, motivationale Gespräche durch den Arzt so wie Wiederholung dieser Maßnahmen (Düsing, 2006). Alleinige telefonische Abfrage der Statin-Compliance bei Hypercholesterinämie konnte eine Verbesserung der Medikamenten-Compliance aufweisen, nicht aber eine Veränderung des Lebensstils oder der

1. Einleitung

Cholesterinwerte (Marquez Contreras et al., 2004). In der Behandlung der arteriellen Hypertonie konnte gezeigt werden, dass kombinierte Interventionen (Gruppenaustausch, schriftliche Informationen und Erinnerungsanrufe) die besten Ergebnisse erzielen (Marquez Contreras et al., 2006). Nach einer Übersichtsarbeit über Interventionen zur Förderung der Medikamentenadhärenz (2014) scheinen auch komplexe und kombinierte Intervention nur teilweise effektiv (Nieuwlaat et al. 2014). Dennoch wird insgesamt davon ausgegangen, dass eine Kombination von gemeinschaftsbasierten Interventionen zum Erfahrungsaustausch, Informationsgewinn und Förderung der Patientenverantwortung einen positiven Effekt auf die Compliance haben (Parraga-Martinez et al., 2015).

In dem Zusammenhang der Beeinflussbarkeit von Compliance spielt das Konzept des sogenannten Empowerment eine zunehmend große Rolle. Empowerment wurde von der WHO (1998) beschrieben als ein Prozess, durch den Menschen ermöglicht wird, größere Kontrolle über Entscheidungen und Handlungen, welche ihre Gesundheit betreffen, zu gewinnen (Nutbeam, 1998). In der Diabetesbehandlung konnte die Effektivität von strukturierten Bildungsprogrammen im Sinne der Patienten Empowerment im Rahmen der Compliance Förderung wiederholt nachgewiesen werden (Loveman et al., 2008; Norris et al., 2002). So findet sich der Aspekt der Patienten Empowerment in dem seit 2002 in Deutschland gültigen Disease Management Programm wieder. Bei der Behandlung von psychischen Erkrankungen hat die sogenannte Psychoedukation mit der Vermittlung von Kenntnissen und Fertigkeiten zur Ermöglichung eines gesundheitsförderlichen Lebensstils seit Anfang des 20. Jahrhundert eine deutlich längere Tradition (Müller, 2001). Neuere Studien zeigen, psychoedukative Maßnahmen alleine ohne unterstützende Verhaltensbegleitung sind wenig effektiv bei der Medikamenten Adhärenz von Schizophrenie. Mit beispielsweise zusätzlichen motivationalen Gesprächen und Erinnerungshilfen sowie regelmäßigen Auffrischungen sind die Maßnahmen durchaus vielversprechend (Zygmunt et al., 2002).

Nach Düsing (2006) gibt verschiedene Methoden Medikamenten-Compliance zu erfassen, alle welche Vor-und Nachteile haben. Das elektronische Medikamentenmonitoring zeichnet auf wann die Medikamentenschachtel geöffnet wird. So können verschiedene Einnahmemuster erfasst werden und daraus weitere mögliche Ursachen der Non-Compliance erforscht werden sowie entsprechende

Programme zur Förderung der Compliance entwickelt werden. Solche elektronischen Systeme sind kostenintensiv und nicht für jedes Studiensetting geeignet. Medikamentenmonitoring mittels Spiegelkontrollen oder mit Hilfe eines Markers im Blut sind gute Indizien für Compliance wenn auch aufwendig. Je nach individuellem Stoffwechsel und Pharmakokinetik sowie Kontrollintervalle kann sich ein inkomplettes und auch falsches Bild des Einnahmeverhaltens ergeben (Düsing, 2006).

Die WHO berichtet 2003, häufig verwendet in der Evaluation der Medikamenten-Compliance sind Angaben über Medikamentenverordnungen und Einreichen in der Apotheke, sowie sogenannte Pill-Counts, bei denen verbleibende Medikamente in den Blisterverpackungen gezählt werden. Die so ermittelte Compliance kann jedoch nicht erfassen, ob die Medikamente auch wirklich genommen wurden, geschweige denn zur vorgesehenen Zeit. Die einfachste und gängigste Methode der Compliance Messung ist die Selbsteinschätzung von Patienten mittels Fragebögen. Die Ergebnisse können ungenau sein bei einem längeren und zurückliegenden Beobachtungszeitpunkt sowie bei den Angaben abweichender Compliance. Insgesamt unterliegt die Erhebung der Medikamenten-Compliance einer Reihe methodischer Schwierigkeiten. Die scheinbar beste Möglichkeit der Messung ist die Kombination mehrerer standardisierter Methoden (Sabaté & Sabate, 2003).

Da es sich bei der Compliance um eine Angelegenheit des Patientenalltags handelt, ist es sinnvoll die Compliance in dem entsprechenden, meist ambulanten Setting zu erfassen, zum Beispiel im Rahmen der hausärztlichen Versorgung. Die Ergebnisse von Untersuchungen der Adhärenz unter stationären Bedingungen werden für die ambulante Versorgung als irrelevant eingestuft (Bouchard et al., 2007). Eine Verzerrung der Ergebnisse von Compliance-Studien, die beim Hausarzt durchgeführt werden, kann entstehen, da alleinig der regelmäßige Besuch des Hausarztes mit einer besseren Compliance assoziiert ist (Sachverständigenrat Gesundheit, 2009).

1.3. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Begriff Lebensqualität wurde erstmals durch den Wirtschaftswissenschaftler Arthur Cecil Pigou in seinem Werk „The Economics of Welfare“ 1920 erwähnt. Er stellt dar, dass die Art und Weise *wie* man seinen Lebensunterhalt verdient maßgeblich zum Wohlbefinden beiträgt, und dass sich Wohlbefinden nicht ausschließlich durch

1. Einleitung

materiellen Wohlstand erfassen lässt (Pigou, 1920). Inzwischen bildet Lebensqualität ein zentrales Thema unter anderem in der Philosophie, Religion, Soziologie, Ökologie, Wirtschaft, Politik und nicht zuletzt in der Medizin. Die verschiedenen Bereiche entwickelten parallel Konzepte der Lebensqualität in ihrem jeweiligen Kontext, sodass eine allgemeingültige Definition kaum zu fassen ist. Häufig wird eine subjektive Bewertung hervorgehoben und die Betonung auf die qualitative Einschätzung im Gegensatz zu quantifizierbaren Merkmalen gelegt. Die Sozialwissenschaften und Philosophie binden hierbei soziale Vergleichsprozesse, nutzentheoretische Aspekte und Werthaltungstheorien mit ein (Bullinger, 2000). Die WHO definiert Lebensqualität seit den 90-er Jahren als die subjektive Wahrnehmung eines Individuums über ihre Stellung im Leben in Relation zur Kultur und Wertsystemen, in denen sie lebt und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen (WHO, 1993).

Im Zeitgeist des 20. Jahrhundert erfuhr auch das Gesundheitsverständnis einen Wandel, was sich in der 1948 von der WHO neu formulierten Definition von Gesundheit widerspiegelt: Gesundheit ist ein Zustand völligen psychischen, physischen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur das Freisein von Krankheit und Gebrechen. In der Gesundheitsforschung wird darüber hinaus betont, dass es sich um einen dynamischen Zustand des Gleichgewichts zwischen Anforderungen und Bewältigung handelt (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2018; Hurrelmann & Richter (Hrsg.), 2013). Der Gesundheitszustand kann sowohl einen Bereich von Lebensqualität darstellen als auch weitere Bereiche der Lebensqualität (wechselseitig) beeinflussen (Karimi & Brazier, 2016).

In der Medizin bildet das Streben nach dem, was wir inzwischen unter gesundheitsbezogener Lebensqualität verstehen, schon immer einen selbstverständlichen Kern des ärztlichen Handelns (Troidl, Wood-Dauphine & Williams (Hrsg.), 1980). Die Frage nach der empirischen Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat im Laufe des letzten Jahrhunderts bis heute exponentiell zugenommen (National Library of Medicine, 2021). Erklärungen hierfür beruhen zum einen auf dem wachsenden Bedarf einen Therapieerfolg nicht nur nach Kriterien wie Symptome, klinische Daten oder Sterblichkeit zu beurteilen, sondern im Sinne des gewandelten Gesundheitsverständnisses um die Perspektive des Patienten und der Funktionalität zu ergänzen. Dieser Bedarf ist besonders anschaulich bei der Notwendigkeit die immer mehr zu Verfügung stehenden radikalen nebenwirkungsreichen Behandlungsmöglichkeiten abzuwägen sowie bei der

1. Einleitung

Behandlung von chronischen Erkrankungen in einer immer älter werdenden Gesellschaft. Abgesehen von dieser klinischen Perspektive entstehen zum anderen weitere Anwendungsgebiete der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wie in der Epidemiologie, der Gesundheitsökonomie (Kosten-Nutzen-Analyse) und in der Gesundheitspolitik (Bullinger, 2013).

Trotz der häufigen und im Zusammenhang bedeutsamer Anwendung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gibt es auch hier keine einheitliche Definition, insbesondere in Abgrenzung an die Begriffe der allgemeinen Lebensqualität und des Gesundheitszustands (Karimi & Brazier, 2016). Wenn man berücksichtigt, was die meisten Messinstrumente zu gesundheitsbezogener Lebensqualität erfassen, dann kann man unter gesundheitsbezogener Lebensqualität die subjektive Bewertung des Gesundheitszustands verstehen, also die erlebte Gesundheit (Karimi & Brazier, 2016; Bullinger, 2013). Das deckt sich mit Auffassungen des Robert Koch Instituts (RKI, 2020) und der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA, 2020).

Inzwischen ist ein internationaler Konsensus darüber zu verzeichnen, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität am ehesten operational definieren lässt. Es soll sich um ein multidimensionales Konstrukt handeln, bei dem meistens psychische, körperliche und soziale Komponenten von Interesse sind (Bullinger, 2000). Die WHO Quality of Life Group bezieht bei dem Konstrukt 1995 beispielsweise die folgenden 6 Domänen mit ein: körperlich, psychologisch, sozial, funktional, umweltbezogen und werterhaltungsbezogen, was sich auch in dem entsprechenden Messinstrument der WHO widerspiegelt (WHOQOL, 1995).

Es wurden zahlreiche Messinstrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entwickelt, die jeweils festgelegte Dimensionen eines entsprechend definierten Konstrukts untersuchen. Es gibt ebenso eindimensionale Messinstrumente, welche sich Globalfragen und Indices gebräuchlich machen (Bullinger, 2000). Im Allgemeinen werden generische Instrumente von Krankheitsspezifischen unterschieden. Letztere können auf spezifische Aspekte einer bestimmten Erkrankung eingehen, erstere können unabhängig vom Gesundheitszustand des Befragten eingesetzt werden. Die Wahl des Messinstruments hängt somit von der jeweiligen Fragestellung ab, wobei berücksichtigt werden sollte, dass viele Messinstrumente psychometrische Mängel aufweisen oder nicht beliebig international eingesetzt werden können (Bullinger,

2000). Auch sind die Ergebnisse verschiedener Messinstrumente nicht direkt miteinander vergleichbar, sie können sich jedoch gut ergänzen. Von 2008 bis 2018 wurden die generischen Messinstrumente, welche in dieser Arbeit zum Einsatz kommen (Short-Form 12 und dem EuroQoL inklusive der VAS), weltweit mit am häufigsten eingesetzt (Pequeno et al., 2020).

1.4. Selbstwirksamkeit

Das Konstrukt der Selbstwirksamkeit geht auf die Sozialkognitive Theorie von Albert Bandura zurück (Bandura, 1977) und beschreibt die Überzeugung, durch die eigenen Fähigkeiten u. a. Einfluss auf das eigene Leben zu haben. Die Selbstwirksamkeitserwartung gilt in ihrer Theorie als positiv beeinflussbar durch eigene Erfolgserlebnisse, Identifikation mit erfolgreichen Vorbildern, glaubhaftem Zuspruch und körperlicher Erregung (Bandura, 1977). In zahlreichen Studien konnte eine positive Korrelation zwischen Selbstwirksamkeit und Lebensqualität (Perkins et al., 2009; Brink et al., 2012; Peters et al., 2019) aufgezeigt werden, sowie auch zwischen Selbstwirksamkeit und Compliance bzw. gesundheitsbezogenem Verhalten (Martin et al., 2010).

1.5. Die ORBITAL-Studie

Die ORBITAL-Studie (Open Label Primary Care Study: Rosuvastatin Based Compliance Initiatives To Achievements of LDL-Goals) ist die erste großangelegte kontrollierte Interventionsstudie, welche die Effektivität eines Compliance Programms bei Patienten mit Herz-Kreislauf-erkrankungen unter Statintherapie über einen längeren Zeitraum im ambulanten Setting untersucht, insbesondere auch unter gesundheitsökonomischen Aspekten (Willich et al., 2004). Es wurde die Medikamenteneinnahme alleine (Kontrollgruppe) mit der Medikamenteneinnahme in Kombination eines Compliance Programms (Interventionsgruppe) mittels Pillenzählung und Patientenbefragung verglichen. So konnte der direkte Effekt des Compliance Programms ermittelt werden. Die Daten für die vorliegende Arbeit wurden im Rahmen der ORBITAL-Studie erhoben und befassen sich mit dem Effekt des

1. Einleitung

Compliance Programms auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dient der Erhebung eines zusätzlichen Outcomes, welches im Gegensatz zur Erfassung der weiteren Outcomes, die subjektive Einschätzung und Bewertung des Gesundheitszustands des Patienten betont, ganz im Sinne der modernen Auffassung von Gesundheit. Eine detaillierte Beschreibung zum Gesamtstudienaufbau befindet sich im Kapitel Methodik. Bisher veröffentlichte Ergebnisse der ORBITAL-Studie sind an dieser Stelle zusammengefasst.

Die direkten (medizinische Versorgung) und indirekten (durch Erkrankung entstehende Arbeitslosigkeit und Frühberentung) Kosten eines unter Statintherapie stehenden Patienten mit Hypercholesterinämie in Deutschland betrug in einem Jahr rund 5000 Euro. Unter Berücksichtigung projizierter demographischer Veränderungen ergab eine Kostenprojektion bis ins Jahr 2050 einen Gesamtkostenanstieg von ca. 15%, mit Höhepunkt im Jahr 2027 (Müller-Nordhorn et al., 2007).

Frühberentung verursachte 42% der krankheitsbezogenen Kosten, gefolgt von Krankenhausaufenthalten (19%), Medikation (15%), Kranktage (14%), Arztbesuche (5%), ambulante Therapien und Rehabilitation (jeweils 2%). Faktoren, die sich mit direkten Kosten assoziiert zeigten sind Herzkathetereingriffe, Risikostratum und die Krankengeschichte. Mit indirekten Kosten assoziiert zeigten sich Frühberentung, andere sozio-ökonomische- und Lebensstilfaktoren, Herzkathetereingriffe, Risikostratum und Krankengeschichte. Aufgrund der erheblichen wirtschaftlichen Belastung verbunden mit Hypercholesterinämie, sehen die Autoren die Notwendigkeit Langzeit-Kosten-Nutzen von entsprechenden gesundheitsfördernden Programmen zu untersuchen (Müller-Nordhorn et al., 2008).

Im Rahmen der ORBITAL-Studie konnte das Compliance Programm an sich jedoch, außer kurzfristig bei zuvor Statin-naiven Patienten, keinen Effekt auf die Cholesterinwerte nachweisen. Die meisten Patienten erreichten die Cholesterinwertziele unter Rosuvastatintherapie alleine, unabhängig dessen, ob sie das Compliance-fördernde Programm erhielten oder nicht. Mögliche Erklärungen für den ausbleibenden Effekt diskutieren die Autoren unter folgenden Aspekten: Rosuvastatin wird eine besonders gute Verträglichkeit zugeschrieben, was die Medikamentencompliance begünstigt. Außerdem hatten Patienten schon zu Beginn der Studie eine gute Compliance, was die spezifische Effektivität eines Compliance

1. Einleitung

Programms im Verlauf minimieren kann. Ebenso können die regelmäßig erforderlichen Arztkontakte während der Studie schon als Intervention greifen und die Compliance in beiden Gruppen festigen. Möglicherweise sind Patienten mit einem höheren Risiko eine Herzkreislaufkomplikation zu erleiden (wie in dieser Studie) eher compliant. Schließlich wird das angewandte Compliance-fördernde Programm kritisch betrachtet, da es weder auf individuelle Bedürfnisse der Patienten zugeschnitten wurde noch vom jeweils betreuenden Hausarzt vermittelt wurde. Dies wurde so durchgeführt um Effekte der individuellen Arzt-Patienten-Beziehung auszuschließen, hat jedoch die volle Wirkung des Compliance-fördernden Programms eventuell beeinträchtigt, zumal gerade die vertrauensvolle Arzt-Patienten-Beziehung ein maßgeblicher Aspekt von Compliance ist (Willich et al., 2009).

Eine Dissertationsarbeit anhand von Daten der ORBITAL-Studie konnte darlegen, dass Eigenangaben von Patienten mit Hypercholesterinämie bezüglich des Vorliegen bestimmter Herzkreislauferkrankungen nur bedingt mit den Diagnosen der Krankenakte übereinstimmen. Die Genauigkeit von Eigenangaben scheint daher begrenzt (Seewald, 2009). Eine entsprechende Publikation folgte (Englert et al., 2010).

Eine weitere Dissertationsarbeit, welche im Rahmen der ORBITAL-Studie erstellt wurde, beschäftigt sich mit dem Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Männern und Frauen im Verlauf. Es wird dargelegt, dass Frauen ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität schlechter bewerten als Männer (Kopy, 2011).

Die Untersuchung einer Assoziation zwischen Body-Mass-Index und gesundheitsbezogener Lebensqualität an der ORBITAL-Studienpopulation über die Zeit ergab, dass ein Anstieg des BMI mit einem Abstieg der körperlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität korreliert, besonders bei übergewichtigen Personen und Frauen. Die psychische gesundheitsbezogene Lebensqualität schien hingegen mit steigendem BMI ebenso zu steigen. So schlussfolgern die Autoren, dass Gewichtsmanagement hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität differenziert nach Geschlecht und Körpergewicht betrachtet werden sollte (Müller-Nordhorn et al., 2014).

1.6. Fragestellung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Wirkung einer Compliance Initiative auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Hypercholesterinämie unter Statinbehandlung im Rahmen der ORBITAL-Studie.

Es gilt hierbei zu untersuchen, ob ein Effekt direkt über das Compliance-fördernde Programm erzielt werden kann und nicht über den indirekten Weg einer Lipidsenkung. Entscheidend für eine Hypothesenbildung ist daher, einen möglichen direkten Zusammenhang zwischen Compliance und Lebensqualität zu sehen. Betrachtet man beispielsweise die Patientenbezogenen Faktoren der Adhärenz (Ressourcen, Kenntnisse, Einstellungen, Überzeugungen, Wahrnehmungen, Erwartungen) und die sechs Domänen von Lebensqualität (körperlich, psychisch, sozial, funktional, umweltbezogen, werterhaltungsbezogen), jeweils nach Darstellung der WHO, sind Gemeinsamkeiten sehr gut vorstellbar. Aufgrund der recht global gehaltenen Formulierungen und der insgesamt fehlenden Einheitlichkeit bestehender Definitionen von Compliance und Lebensqualität, ist eine genauere Beschreibung einer Übereinstimmung von Faktoren nahezu unmöglich. Eine Hypothese kann daher nur beispielhaft und auf Plausibilität begründet sein.

So kann man zum Beispiel anhand des Konzepts der oben beschriebenen Selbstwirksamkeit mutmaßen, dass ein Compliance-förderndes Programm sehr wohl einen direkten Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat. Wenn man Selbstwirksamkeit als wichtigen gemeinsamen Faktor von Compliance und Lebensqualität begreift, und die Compliance durch ein Programm gezielt fördert, so fördert man wohlmöglich automatisch die Selbstwirksamkeit mit positivem Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

2.METHODIK

2.1. Studiendesign

Die ORBITAL (Open Label Primary Care Study: Rosuvastatin Based Compliance Initiatives To Achievements of LDL Goals) Studie ist eine randomisierte kontrollierte Interventionsstudie mit 2 parallelen Gruppen ohne Verblindung. Die eingeschlossenen Patienten wurden zufällig in 2 Gruppen aufgeteilt und bekamen über 12 Monate entweder eine alleinige Therapie mit Rosuvastatin oder eine Rosuvastatin Therapie mit einem Compliance-fördernden Programm. Nach dieser 12-monatigen Interventionsphase folgte eine Beobachtungsphase über 24 Monate (Abbildung 1).

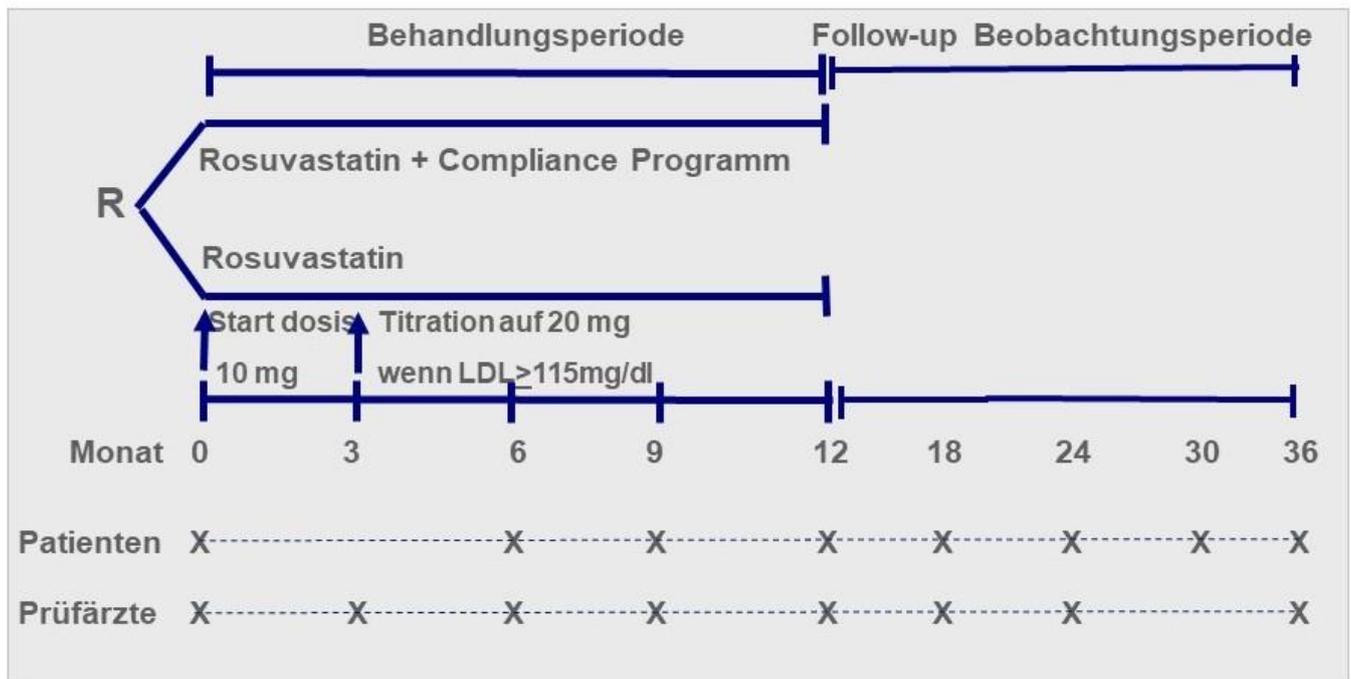


Abbildung 1: Studiendesign und Datenerhebungspunkte (X) der ORBITAL-Studie

Primäres Ziel der ORBITAL-Studie war die krankheitsbezogene direkte und indirekte Kostenberechnung der beiden Behandlungsstrategien. Vorher festgelegte sekundäre Ziele der Studie beinhalteten das Erfassen von 1.) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, 2.) der Medikamenten-Compliance, 3.) aufgetretenen

kardiovaskulären Ereignissen, 4.) der Sicherheit während der Interventionsphase, und 5.) dem Erreichen der LDL-Cholesterin- und Gesamtcholesterinziele.

Für diese Promotionsarbeit wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Beginn, und während der Interventionsphase nach 6 und 12 Monaten untersucht (Abbildung 1).

2.2. Ethische und datenschutzrechtliche Belange

Die Studie wurde durchgeführt in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, der International Conference on Harmonization – ICH Guidelines for Good Clinical Practices – GCP, sowie den Landesdatenschutzgesetzen und dem Bundesdatenschutzgesetz.

Für die Studie wurde das Votum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingeholt. Die Ethikkommission der Bundesländer bzw. Regierungsbezirke der teilnehmenden Zentren schlossen sich dem Hauptvotum an. Die Patienten wurden durch ihren behandelnden Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie aufgeklärt und nach schriftlicher Einwilligungserklärung in die Studie eingeschlossen.

Das Qualitätsmanagement des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie ist zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2015 für die Geschäftstätigkeit Forschung und Lehre.

Alle studienspezifischen Abläufe wurden in studieninternen Standardverfahrensanweisungen (SOPs) festgeschrieben. Alle in die Datenbearbeitung und Auswertung einbezogenen Mitarbeiter wurden ausführlich über die Studie informiert und arbeiteten ausschließlich nach den SOPs.

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden aufgezeichnet und ausschließlich pseudonymisiert weiterverarbeitet.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig, Patienten konnten ohne Angabe von Gründen die Einwilligung zur Studienteilnahme zurückziehen. Der behandelnde Studienarzt konnte Patienten nach ärztlichen Ermessen aus der herausnehmen.

2.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Patienten wurden deutschlandweit über ihren Hausarzt eingeschlossen. Diese sogenannten Prüfarzte wurden rekrutiert nach ihrem Besuch einiger regionaler wissenschaftlicher Symposien zum Thema Hypercholesterinämie einschließlich der Compliance Problematik. Die Prüfarztpraxen verabreichten meistens keine spezifischen Compliance Programme. Vor dem Einschluss in die Studie bekamen Statin naive Patienten eine Ernährungsberatung gemäß den Leitlinien der Second Joint Task Force of European and other Societies (Second Joint Task Force of European and other Societies, 1998).

Die Patienten mussten für die Studienteilnahme die folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

- Mindestalter 18 Jahre
- Diagnose primäre Hypercholesterinämie mit Therapieindikation nach Leitlinien der Second Joint Task Force of European and other Societies (Second Joint Task Force of European and other Societies, 1998)
- LDL-Cholesterinwerte ≥ 115 mg/dL (3.0 mmol/L) wenn statinnaiv, oder ≥ 125 mg/dL (3.25 mmol/L) wenn lipidsenkende Medikation bestand, 4 Wochen vor Randomisierung
- Mindestens ein weiterer Risikofaktor: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, andere atherosklerotische Erkrankungen, oder ein absolutes koronares Herzerkrankungsrisiko $\geq 20\%$ in den nächsten 10 Jahren nach Framingham Kriterien (Anderson et al., 1991)

Ausschlusskriterien waren:

- bekannte Hypertriglyzeridämie oder Nüchtern-Triglyzeride >400 mg/dL (4.5 mmol/L), 4 Wochen vor Randomisierung
- bekannte heterozygote oder homozygote familiäre Hypercholesterinämie oder eine bekannte Hyperlipoproteinämie Typ III
- dokumentierte sekundäre Hypercholesterinämie jeglicher Ursache

2. Methodik

- ernsthafte unerwünschte Nebenwirkungen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auf Statine in der Krankengeschichte, besonders Myopathien
- instabile Angina pectoris
- schwangere oder stillende Frauen, oder prinzipiell fruchtbare Frauen, welche keine Kontrazeptiva benutzen
- maligne Erkrankungen in der Krankengeschichte
- unerlaubte Nebenmedikation
- Alkohol- oder Drogenabusus
- aktive Lebererkrankung oder hepatische Dysfunktion definiert durch Erhöhung der Aspartataminotransferase oder der Alaninaminotransferase ≥ 1.5 -mal des oberen Labornormwertes, 4 Wochen vor der Randomisierung
- bekannter, nicht ausreichend eingestellter, Diabetes mellitus
- nicht ausreichend eingestellte arterielle Hypertonie (ruhender diastolischer Blutdruck >95 mmHg oder ruhenden systolischen Blutdruck >200 mmHg)
- Erhöhung der Serumkreatininkinase unbekannter Ursache >3 -mal des oberen Labornormwertes, 4 Wochen vor der Randomisierung
- Teilnahme an einer weiteren Medikamentenstudie, 4 Wochen vor Studienbeginn
- ernsthafter oder instabiler medizinischer oder psychologischer Zustand, der nach Meinung des Untersuchers die Sicherheit des Teilnehmers oder erfolgreiche Teilnahme an der Studie einschränken würde

2.4. Studienablauf

Zu Beginn der Studie erhoben die Prüfarzte eine allgemeine und chirurgische Anamnese. Diese umfasste kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren, bestehende Erkrankungen, lipidsenkende und/oder andere Medikation (Abbildung 1). Eine körperliche Untersuchung wurde ebenfalls durchgeführt so wie eine Nüchtern-

2. Methodik

Blutabnahme zur Lipid- und Chemiekontrolle. Patienten wurden zu sozioökonomischen Faktoren (inklusive Erwerbstätigkeit und Lebensstil), Compliance der Medikamenteneinnahme, gesundheitsbezogene Lebensqualität, und Inanspruchnahme von medizinischen Behandlungen wie z.B. Krankengymnastik in den 6 Monaten vor Beginn der Studie befragt. Während der Interventionsphase wurden klinische Ereignisse und Laborwerte darunter Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin nach 3, 6, 9 und 12 Monaten ermittelt.

Während der 12-monatigen Interventionsphase bekamen die Patienten die Startdosis Rosuvastatin (10 mg/Tag), welche erhöht werden konnte auf 20mg/Tag, wenn die Patienten das LDL-Cholesterinziel (<115mg/dL) nach 3 Monaten nicht erreicht hatten. Zusätzlich zu den vorbestimmten Studienterminen, konnten aus Sicherheitsgründen häufigere ärztliche Kontrollen nach Ermessen des Prüfarztes durchgeführt werden. Tabletten wurden nach 6 und 12 Monaten als Compliancekontrolle gezählt.

Nach der Interventionsphase, bekamen die Patienten jede medizinische Verpflegung, die als notwendig angesehen wurde, und die Weiterbehandlung der Hypercholesterinämie lag im Ermessen des behandelnden Arztes. In 6-monatigen Intervallen wurden die Patienten gebeten einen standardisierten Fragebogen auszufüllen um Informationen über die Medikamenteneinnahme, Risikofaktoren, klinische Ereignisse, und Nutzung von Gesundheitsversorgungsangebote zu erlangen. Ein zusätzlicher Fragebogen, zur alleinigen Erhebung der Compliance und Medikamenteneinnahme wurde 9 Monate nach der Randomisierung versandt. Informationen über routinemäßig erfasster Labor- und Blutdruckwerte wurden von den Ärzten nach 18, 24 und 36 Monaten mit einem standardisierten Fragebogen zur Verfügung gestellt.

2.5. Das Compliance Programm

Alle Studienteilnehmer bekamen allgemeine Informationen über ihre Erkrankung und dem kardiovaskulären Risiko. Nutzen und Risiken der cholesterinsenkenden Therapie wurden erklärt. Alle Patienten wählten selbst zur welcher Tageszeit sie das Medikament einnehmen wollten. Die Compliance-fördernden Initiativen sind in Abbildung 2 dargestellt.

2. Methodik

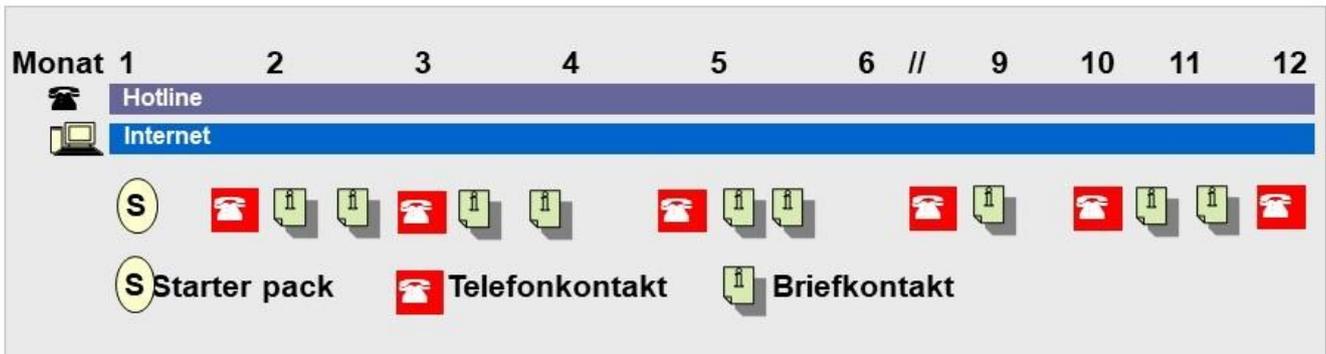


Abbildung 2: Bestandteile und Ablauf des Complianceprogramms der Orbitalstudie (Willich 2004)

Sofort nach der Randomisierung wurde den Patienten, welche die Compliance Maßnahmen erhielten, ein Starter-Paket mit einer Videokassette und einer aufklärenden Broschüre mit Informationen über Hypercholesterinämie und anderen Risikofaktoren zugeschickt, die zu kardiovaskulären Erkrankungen beitragen, mit Angaben über ein Infotelefon und eine Internetseite, und mit Aufkleber, die als Erinnerungshilfen dienen sollten. Weitere Komponenten des Compliance Programms wurden in 2 Wellen verabreicht: die Erste während der ersten 6 Monate und die Zweite (Auffrischung) während der letzten 3 Monate (Monate 10 bis 12) der Interventionsphase. Diese beinhalteten: 1) standardisierte Telefonanrufe von einem Call-Center in den Wochen 4, 11, 18, 24, 43 und 52 um die ursprüngliche lehrreiche Botschaft zu verstärken (Zusätzlich war es den Telefonisten gestattet Fragen zu beantworten aber es wurde geraten, die Patienten an Ihren Arzt zu verweisen bei medizinischen Fragestellungen); 2) standardisierte Briefe, in den Wochen 6, 9, 13, 16, 20, 22, 41, 46, und 49 geliefert, formten ein Muster der wiederholten Schulung und boten zusätzliche Informationen; 3) ein kostenloses Infotelefon um Patientenfragen- und Sorgen zu erörtern; und 4) eine Internetseite mit Informationen über Hypercholesterinämie, dessen Behandlung, und Links zu anderen Seiten von potentielltem Interesse.

Die Compliance Initiativen wurden nach Empfehlung einiger internationaler Experten entwickelt und modifiziert: die Professoren Düsing (Bonn), Krumholz (New Haven), Margraf (Basel), und Pudiel (Göttingen). Die Initiativen wurden entworfen um den

Patienten mit praktischen Fähigkeiten zu einer besseren Compliance auszustatten (zum Beispiel: Erinnerungshilfen zur Medikamenteneinnahme, Lebensstilratschläge, und Kochrezepte) statt Verhaltensstrategien vorzuschreiben. Das Programm wurde auf Verständnis und Durchführbarkeit in einer Pilotphase mit 24 Patienten getestet, und dann entsprechend angepasst.

Das Compliance Programm wurde von dem Studiensekretariat und dem zugehörigen autorisierten Personal verwaltet, welches sich aus Krankenschwestern, Medizinstudenten, und anderen Mitarbeiter des Gesundheitswesens zusammensetzte. Das gesamte Studienpersonal erhielt einen standardisierten 3-tägigen Trainingskurs mit Informationen über Hypercholesterinämie und dessen Behandlung, potentielle Hindernisse der Compliance, sowie Telefontraining zu psychologischer Verstärkung der Patienten-Compliance. Das Training wurde von Experten der Medizin, Epidemiologie, Psychologie, Ernährung, und Kommunikation durchgeführt. Die ersten Telefonate wurden überwacht. Zusätzlich wurden alle Telefonate aufgenommen; die Erlaubnis hierfür wurde als Teil der Patienteneinwilligung gestattet. Um die Qualität der Telefonate zu sichern, wurden 2% der Anrufe überprüft, und bei Bedarf wurden die Telefonisten neu geschult.

2.6. Die Fragebögen

Die Daten für die primären und sekundären Ergebnisse wurden mit standardisierten Fragebögen für die Bereiche sozioökonomische Faktoren (inklusive Erwerbstätigkeit und Lebensstil), Inanspruchnahme von medizinischen Behandlungen, Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen, und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Die Compliance der Medikamenteneinnahme wurde mit einem adaptierten Fragebogen von Morisky und Kollegen (Morisky et al., 1983; Hasford, 1997) erhoben. Patienten wurden gefragt, ob sie ihre Medikamente wie empfohlen eingenommen hatten, und wenn nicht, welche Gründe es hierfür gab. Außerdem mussten Patienten sämtliche ungenutzte Studienmedikation, leere Schachteln, und Blisterverpackungen zu den Terminen in den Monaten 6 und 12 wieder bei ihrem Arzt abgeben. Die Untersucher haben dann die Tabletten gezählt um die Anzahl der insgesamt eingenommenen Tabletten zu ermitteln. Die Gesamt-Compliance wurde in Prozent der insgesamt vorgesehenen Anzahl einzunehmender Tabletten ausgedrückt. Jeder Patient, der

2. Methodik

weniger als 80% der Versuchsmedikation einnahm wird als nicht-compliant angesehen während diejenigen, die mehr als 120% einnahmen, als über-compliant angesehen werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse wurden von den Patienten in ihren Fragebögen angegeben. Während der ersten 12 Monate, wurden die von den Patienten gebotenen Informationen mit denen der Untersucher verglichen. Die Abweichungen der Patientenangaben von denen der Untersucher werden in Prozent ausgedrückt. In Fällen von großer Abweichung, wurden zusätzliche Informationen vom Arzt im Follow-up eingeholt um die Patientenangaben zu validieren. Die Sicherheit der Studienmedikation wurde ebenfalls während der 12-monatigen Interventionsphase überwacht. Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte wurden nach 3 und 6 Monaten gemessen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den Fragebögen Short Form 12 (SF-12) und EuroQoL (EQ-5D) erhoben (Ware et al., 1998; Rabin & Charro, 2001; Gandek et al., 1998; Bullinger & Kirchberger, 1998; von der Schulenburg et al., 1998).

Der SF-12 Fragebogen enthält nur ein oder zwei Items aus jeder der 8 Gesundheitskonzepte des SF-36. Die SF-12 Items erlauben die Berechnung der Physical (PCS-12) und Mental (MCS-12) Component Summary scales (in dieser Arbeit körperliche (SF-12 KSS) und psychische Summenskala (SF-12 PSS) des SF-12 genannt), aber nicht für die 8 Subskalen des SF-36. Die ausgewählten Items für die SF-12 Gesamtskalen und die Wertungsalgorithmen wurden in 9 Ländern einer Vergleichsprüfung unterzogen. Die SF-12 Gesamtskalen werden direkt aus den 12 Items berechnet und werden als Missing gesehen, wenn dem Befragten irgendeins der 12 Items im Fragebogen fehlt. Höhere SF-12-Werte weisen auf eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität hin; positive Veränderungen weisen auf eine Verbesserung hin und negative Veränderungen der SF-12-Werte auf einen Zerfall der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Der EQ-5D ist ein standardisierter Fragebogen, welcher dem Patienten ein einfaches deskriptives Profil und eine visuelle Analogskala (VAS) jeweils zum Ankreuzen bietet. Das deskriptive Profil besteht aus den 5 Dimensionen Mobilität/Beweglichkeit, für sich selbst sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, und Angst/Niedergeschlagenheit. In den 5 Dimensionen, können Patienten berichten keine

Probleme, mäßige Probleme oder extreme Probleme zu haben. Mit der VAS können Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtest denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (best denkbarer Gesundheitszustand) einschätzen. Hieraus ergeben sich die beiden Subskalen des EQ-5D, die EQ-5D visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) und der EQ-5D Nutzwert bzw. Time-Trade-Off (EQ-5D TTO). Der Nutzwert ist ein Maß dafür, wie die allgemeine Bevölkerung die Gesundheit der entsprechenden Patienten einschätzt. Nützlichkeiten können sich zwischen 1.00 (optimale Gesundheit) und 0.00 (mit dem Tod gleichzusetzen) bewegen, wobei einige Angaben negativ sind (schlechter als der Tod). Der EQ-5D TTO wurde mit dem englischen Wertesatz berechnet, der bis jetzt am häufigsten für internationale Studien angewandt wurde, und für klinische und insbesondere für ökonomische Evaluation von Gesundheits- und Bevölkerungsbefragungen genutzt werden kann.

2.7. Datenmanagement und statistische Analyse

Die während der Interventionsphase durch die Prüfarzte angegebenen Daten wurden verifiziert und jegliche fehlenden Daten wurden beim letzten Besuch des Prüfarztes beim jeweiligen Studienzentrum vervollständigt. Während der Beobachtungsphase wurden alle Patientenfragebögen manuell auf Vollständigkeit überprüft und fehlende, vorher definierte relevante Daten wurden durch zusätzliche Telefonbefragung ergänzt.

Die deskriptive Analyse wurde für die baseline Patientencharakteristika durchgeführt. HRQoL und dessen Determinanten wurden zu Beginn mit dem non-parametrischen Kendall-Tau Koeffizienten analysiert. Die explorative Faktorenanalyse wurde benutzt um die latente Dimensionalität der HRQoL Messungen zu bestimmen. Die latenten Variablen waren in die Analyse zusätzlich zu den HRQoL Messungen miteinbezogen. Veränderungen der HRQoL über die Zeit wurden mit non-parametrischen Korrelationen und Faktorenanalyse analysiert. In einem allgemeinen linearen Modell wurden die randomisierten Gruppen in einer Kovarianzanalyse in Bezug auf sowohl kurzfristige (6 Monate) als auch langfristige (12 Monate) Veränderungen verglichen. Der Logarithmus des LDL-Cholesterins wurde als Kovariante in die Analyse einbezogen, um dessen Rolle in der HRQoL Veränderungen zu bestimmen. Alle Signifikanztests wurden doppelseitig durchgeführt; die Signifikanzgrenze war 0.05. Die

2. Methodik

statistische Analyse wurde durchgeführt mit der neuesten Version von SPSS (SPSS Inc. US).

3. ERGEBNISSE

3.1. Soziodemografische und anamnestische Merkmale

Zwischen April 2002 und Februar 2004 wurden 7.640 Patienten in die Studie eingeschlossen, mit einem mittleren Alter von 60 Jahren (± 10 Standardabweichung, SD) für Männer (56%) sowie 64 Jahre (± 10 SD) für Frauen (44%). Tabelle 1 zeigt sozioökonomische Eigenschaften, Lebensgewohnheiten, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorgeschichte der Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie (Baseline). Bezüglich eines vorher definierten Risiko-Stratum, waren 47% der Patienten in Primärprävention (ohne bekannte koronare Herzerkrankung, KHK) und 42% in Sekundärprävention (bei bekannter KHK), das Risiko-Stratum der übrigen 11% bestand aus Patienten ohne vorher bestimmter Risikoerhöhung. Für diese Dissertationsarbeit wurden nur Patienten mit vollständigen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berücksichtigt (n=7.299; 96%).

Tabelle 1: Sozioökonomische und anamnestische Baseline-Charakteristika von Patienten mit Hypercholesterinämie der ORBITAL-Studie nach Randomisierung in eine Interventionsgruppe (Rosuvastatin plus Compliance Programm) versus Kontrollgruppe (Rosuvastatin)

	Gesamt n=7.299 n % (+-SD)	Intervention n=3.655 n % (+-SD)	Kontrolle n=3.644 n % (+-SD)
Sozioökonomische Eigenschaften			
Alter	61,3 (10,4)	61,4 (10,4)	61,3 (10,3)
Schulbildung > 10 Jahre	1.195 16,4%	609 16,7%	586 16,1%
Alleinlebend ohne Partnerschaft	1.404 19,2%	697 19,1%	707 19,4%
Erwerbstätig	2.350 32,2%	1.157 31,7%	1.193 32,7%
Art der Erwerbstätigkeit			
Körperlich	4.064 55,7%	2.021 55,3%	2.043 56,1%
Sitzend	2.982 40,9%	1.511 41,3%	1.471 40,4%
Nie gearbeitet	62 0,8%	28 0,8%	34 0,9%
Lebensgewohnheiten			
Rauchen nein	5.677 77,8%	2.825 77,3%	2.852 78,3%
Rauchen ja	1.569 21,5%	798 21,8%	771 21,2%
Zigaretten pro Tag	16,3 (8,9)	16 (8,7)	16,7 (9)
Körperliche Aktivität (Stunden pro Woche)	12 (11,2)	12,1 (11,4)	11,8 (11)

3. Ergebnisse

<i>Fortsetzung Tabelle 1</i>						
Kardiovaskuläre Risikofaktoren						
Body mass index (kg/m ²)	28,2	(4,4)	28,2	(4,5)	28,1	(4,3)
Gesamtcholesterin	6,77	(1,2)	6,78	(1,2)	6,76	(1,2)
LDL-Cholesterin	4,41	(1,01)	4,43	(1,01)	4,4	(1,01)
Arterielle Hypertonie	4.208	57,7%	2.077	56,8%	2.131	58,5%
Diabetes mellitus	2.095	28,7%	1.044	28,6%	1.051	28,8%
Kardiovaskuläre Erkrankungen						
Myokardinfarkt in der Familienanamnese	1.283	17,6%	627	17,2%	656	18,0%
Angina pectoris	1.326	18,2%	676	18,5%	650	17,8%
Kardiale Arrhythmien	1.302	17,8%	673	18,4%	629	17,3%
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	1.207	16,5%	620	17,0%	587	16,1%
Apoplex in der Vorgeschichte	513	7,0%	255	7,0%	258	7,1%
paVk in der Vorgeschichte	1.429	19,6%	687	18,8%	742	20,4%
Risiko-Stratum: erhöhtes LDL-Cholesterin plus						
10-jahres KHK-Risiko \geq 20% ohne KHK/Diabetes	1.763	24,2%	890	24,4%	873	24,0%
10-jahres KHK-Risiko \geq 20% ohne KHK aber mit Diabetes	1.720	23,6%	845	23,1%	875	24,0%
KHK ohne Diabetes	2.259	30,9%	1.153	31,5%	1.106	30,4%
KHK mit Diabetes	765	10,5%	383	10,5%	382	10,5%
Ohne Vorbestimmung eines erhöhten Risikos	792	10,9%	384	10,5%	408	11,2%
Kardiovaskuläre Eingriffe						
Koronarangiographie	2.008	27,5%	1.023	28,0%	985	27,0%
Herzkatheter	863	11,8%	431	11,8%	432	11,9%
Herzkatheter mit Bypass	721	9,9%	368	10,1%	353	9,7%

3.2. Lebensqualität bei Studieneinschluss

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der körperlichen und psychischen SF-12 Summenskalen, der EQ-5D visuellen Analogskala und des EQ-5D-Nutzwert je nach Risiko-Stratum zur Beginn der Studie. Es ergab sich ein umgekehrtes Verhältnis zwischen KHK-Risiko und Lebensqualität. Tabelle 3 beschreibt die Korrelation zwischen weiterer Baseline-Eigenschaften und Lebensqualität. Erhöhte Lebensqualitätswerte waren signifikant korreliert mit dem männlichen Geschlecht, höherer Bildung, Erwerbstätigkeit, körperlicher Aktivität, gesunder Ernährung,

3. Ergebnisse

Alkoholkonsum und privater Krankenversicherung, während niedrigere Lebensqualitätswerte mit höherem Alter, Menopause, Rauchen, höherem BMI, Vorhandensein weiterer Erkrankungen oder Eingriffe sowie mangelnder Compliance korreliert waren.

Tabelle 2: Baseline-Werte der einzelnen Lebensqualitätsskalen (Quality-of-Life Score – QoL-Score, Körperliche Summenskala des SF-12 – SF-12 KSS, Psychische Summenskala des SF-12 – SF-12 PSS, Visuelle Analogskala des EuroQoL – EQ-5D VAS, Nutzwert/Time-T Trade-Off des EuroQoL – EQ-5D TTO) von Patienten mit Hypercholesterinämie der ORBITAL-Studie je nach Risiko-Stratum.

Risiko-Stratum	QoL-Score	SF-12 KSS	SF-12 PSS	EQ-5D VAS	EQ-5D TTO
Ohne Vorbestimmung eines Erhöhten Risikos	0,20 ±0,91	47,7 ±9,1	51,5 ±9,0	72,6 ±17,0	0,83 ±0,20
10-jahres KHK-Risiko ≥ 20% ohne KHK / Diabetes	0,12 ±0,92	46,1 ±9,8	51,8 ±9,1	71,5 ±17,0	0,82 ±0,19
10-jahres KHK-Risiko ≥ 20% ohne KHK aber mit Diabetes	-0,01 ±0,96	44,9 ±9,9	51,9 ±9,4	68,6 ±17,1	0,80 ±0,22
KHK ohne Diabetes	-0,09 ±0,97	43,5 ±10,3	51,5 ±9,5	67,5 ±17,1	0,79 ±0,21
KHK mit Diabetes	-0,34 ±1,03	40,8 ±10,3	51,4 ±9,8	63,1 ±17,9	0,74 ±0,24
P-Wert	<0,001	<0,001	0,633	<0,001	<0,001
R Quadrat	0,022	0,032	0,000	0,022	0,010
Gesamt	-0,02 ±0,97	44,6 ±10,1	51,7 ±9,4	68,8 ±17,3	0,80 ±0,21

3. Ergebnisse

Tabelle 3: Weitere mit den Baseline-Werten der einzelnen Lebensqualitätsskalen (Quality-of-Life Score – QoL-Score, Körperliche Summenskala des SF-12 – SF-12 KSS, Psychische Summenskala des SF-12 – SF-12 PSS, Visuelle Analogskala des EuroQoL – EQ-5D VAS, Nutzwert/Time-Trade-Off des EuroQoL – EQ-5D TTO) korrelierten Baseline-Charakteristika bei Patienten mit Hypercholesterinämie der ORBITAL-Studie

Merkmale	QoL-Score	SF-12 KSS	SF-12 PSS	EQ-5D VAS	EQ-5D TTO
Alter	-0,062	-0,114	0,092	-0,078	-0,061
Männliches Geschlecht	0,107	0,071	0,083	0,073	0,124
Menopause	-0,118	-0,092	-0,065	-0,090	-0,136
Bildungsniveau	0,092	0,093	0,038	0,074	0,094
Erwerbstätigkeit	0,117	0,149	-0,048	0,125	0,120
Körperliche Aktivität	0,048	0,018	0,080	0,046	0,030
Obst und Gemüse täglich	0,036	0,017	0,068	0,029	0,024
Einnahme ungesättigter Fette	0,051	0,036	0,047	0,048	0,043
Rauchen	-0,027	-0,005	-0,040	-0,006	-0,029
Alkoholkonsum	0,117	0,113	0,051	0,109	0,094
BMI > 25 kg/m ²	-0,045	-0,057	0,007	-0,046	-0,039
Angina pectoris	-0,113	-0,122	-0,032	-0,105	-0,091
Kardiale Arrhythmien	-0,124	-0,121	-0,041	-0,114	-0,113
Apoplex in der Vorgeschichte	-0,064	-0,073	-0,022	-0,062	-0,058
paVc	-0,175	-0,180	-0,039	-0,149	-0,183
Maligne Erkrankung	-0,017	-0,017	-0,009	-0,017	-0,004
Herzkatheter	-0,064	-0,083	-0,017	-0,062	-0,031
Mangelnde Compliance	-0,069	-0,049	-0,073	-0,046	-0,070
Private Krankenversicherung	0,085	0,096	0,001	0,080	0,080

Die Baseline-Häufigkeitsverteilung der Lebensqualitätsmaße wird in den Abbildungen 3 bis 6 gezeigt. Die körperliche Summenskala des SF-12 erweist sich als extrem unsymmetrisch. Es gibt eine vergleichsweise große Untergruppe von Patienten mit Werten zwischen 50 und 60. Werte über 60 kommen praktisch nicht vor. Auf der anderen Seite der Verteilung findet sich eine beträchtliche Anzahl von Patienten mit stark verminderten Werten.

3. Ergebnisse

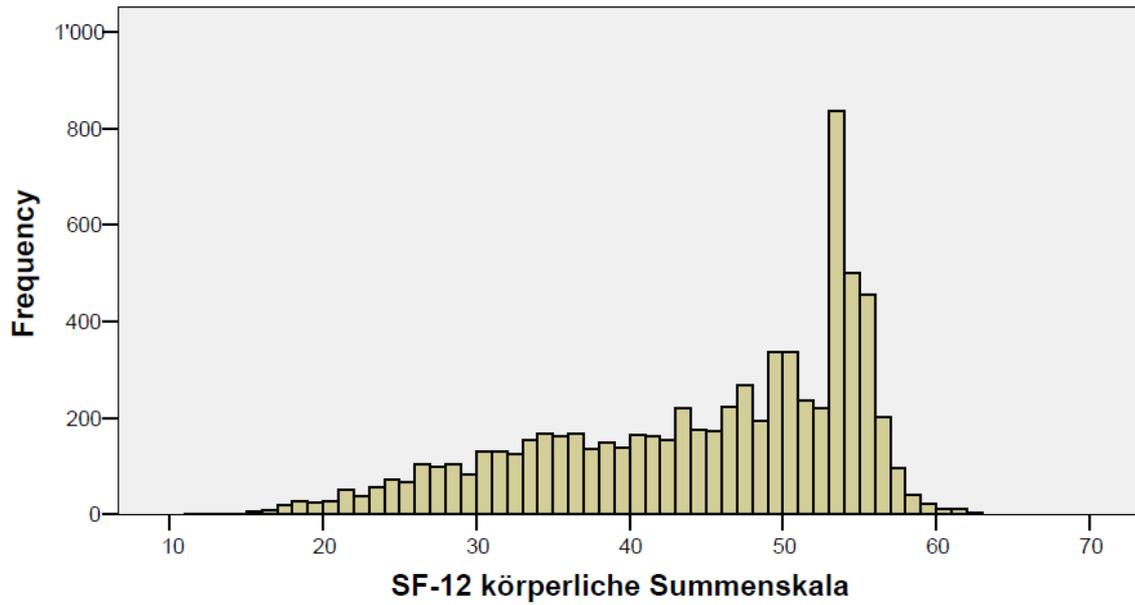


Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der vorkommenden Einzelwerte der körperlichen Summenskala des SF-12 vor Beginn der Studie (Baseline)

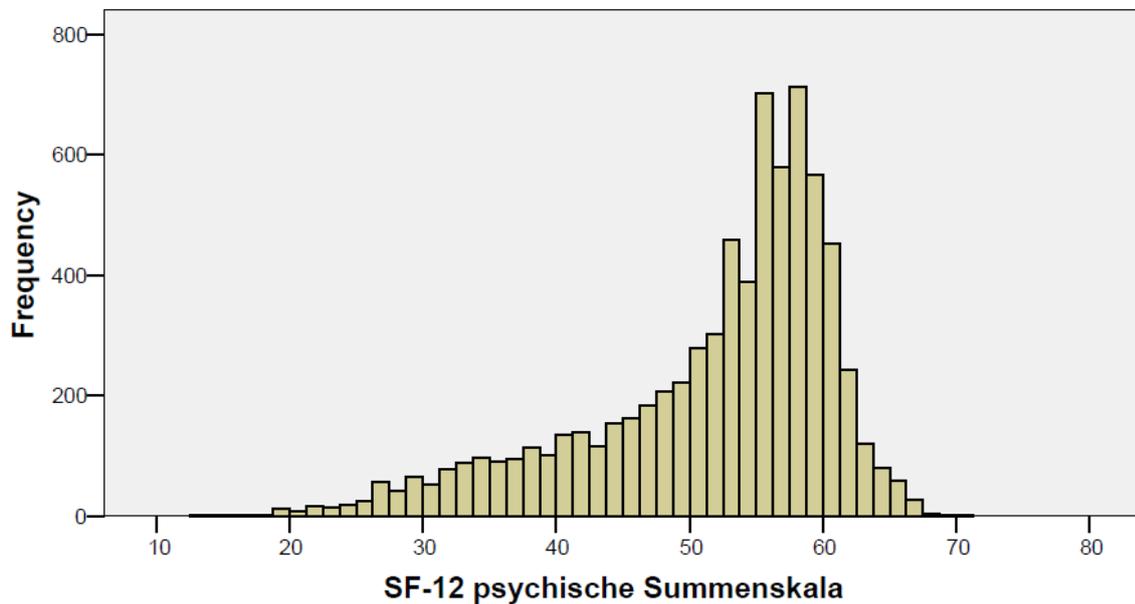


Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der vorkommenden Einzelwerte der psychischen Summenskala des SF-12 vor Beginn der Studie (Baseline)

3. Ergebnisse

Die psychische Summenskala des SF-12 weist eine ähnliche Gestalt auf wie die körperliche Summenskala. Hier ist jedoch der Anteil der Patienten mit über dem Durchschnitt liegenden Werten erheblich größer.

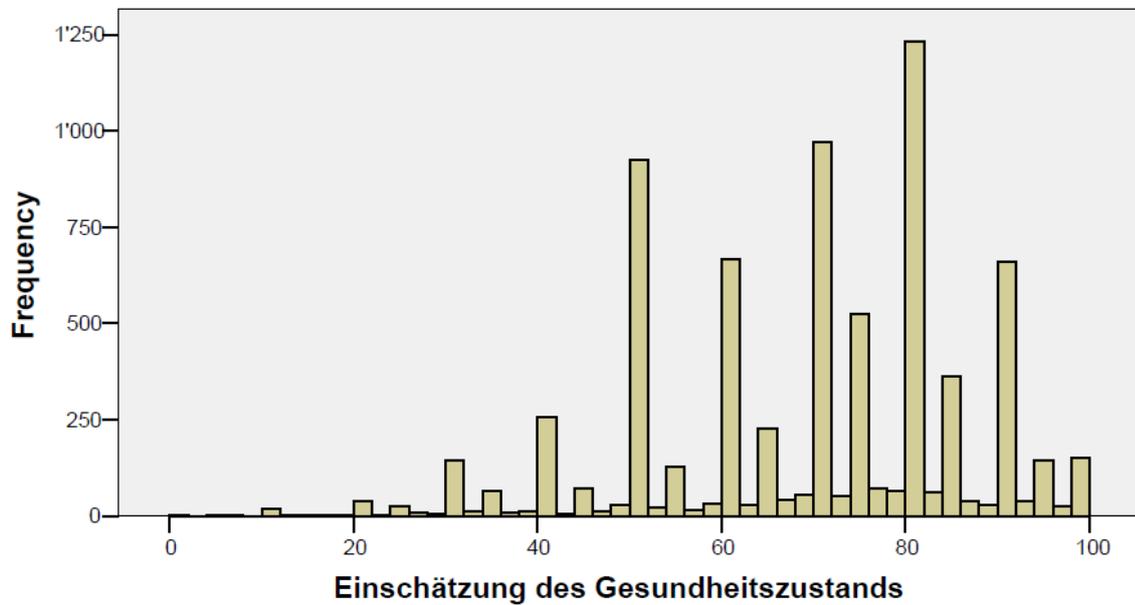


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der vorkommenden Einzelergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D vor Beginn der Studie (Baseline)

Auf der visuellen Analogskala des EQ-5D werden die Skalamarkierungen (glatte Zehner) deutlich häufiger angekreuzt als die übrigen Werte. Auch die Fünfer-Werte werden relativ häufiger angekreuzt als die Umgebungswerte. Die Skala ist deutlich wenig differenziert.

3. Ergebnisse

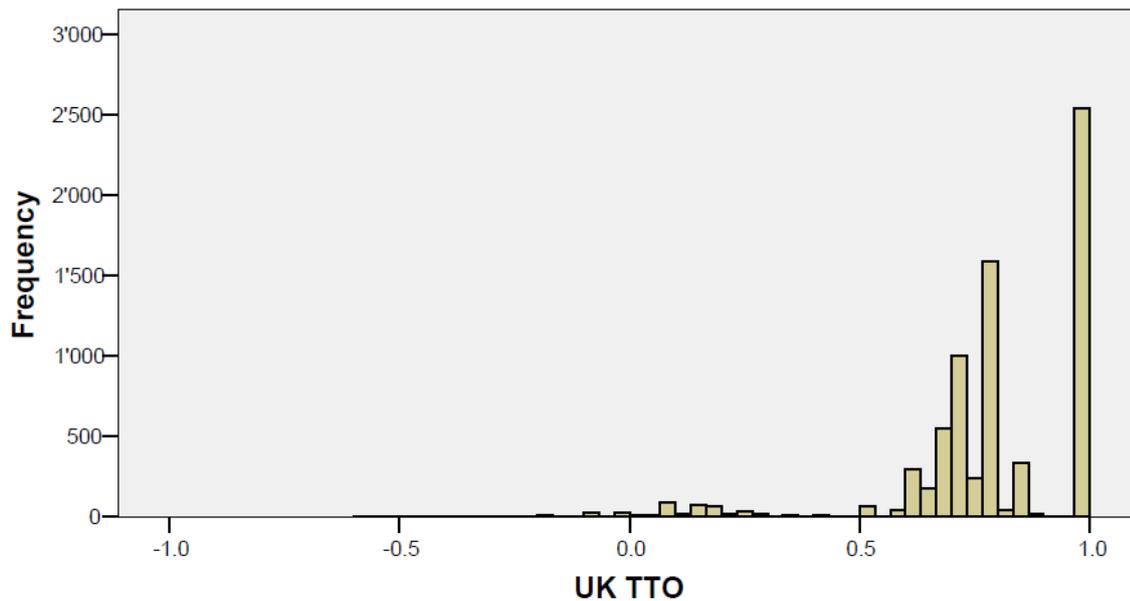


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der vorkommenden Einzelwerte des Nutzwertes des EQ-5D vor Beginn der Studie (Baseline)

Der EQ-5D Nutzwert liegt bei einem sehr großen Anteil der Patienten bei 1,0. Es gibt eine sehr große Untergruppe von Patienten mit Werten zwischen 0,5 und 0,9 (leicht beeinträchtigt) und eine kleine Untergruppe von Patienten mit dramatisch reduzierter Lebensqualität. Die Verteilung ist uneben und zerrissen.

3.3. Assoziationen zwischen den Lebensqualitätsmaßen

Assoziationen zwischen den einzelnen Lebensqualitätsmaßen wurden untersucht mit dem nicht-parametrischen Korrelationskoeffizienten Kendall's Tau_b. Die Tabelle 4 zeigt die Korrelationen. Die Korrelation zwischen den beiden Subskalen des SF-12 ist schwach positiv. Die psychische Subskala des SF-12 bildet sich nur wenig in den beiden Globalskalen ab. Die Assoziation zwischen der körperlichen Subskala des SF-12 und den beiden Globalskalen sowie die Assoziation der Globalskalen untereinander ist bei etwa 0,5 angedeutet.

3. Ergebnisse

Tabelle 4: Korrelationen zwischen den einzelnen Lebensqualitätsmaßen

	SF-12 KSS	SF-12 PSS	EQ-5D VAS	EQ-5D TTO
SF-12 KSS	1,000	0,062**	0,457**	0,522**
SF-12 PSS	0,062**	1,000	0,250**	0,270**
EQ-5D VAS	0,457**	0,250**	1,000	0,474**
EQ-5D TTO	0,522**	0,270**	0,474**	1,000

Insgesamt kann keine der Skalen durch eine andere ersetzt werden. Die Korrelationsmatrix lässt vermuten, dass Lebensqualität ein mehrdimensionales Konstrukt ist.

3.4. Faktorenanalyse

Um mögliche Dimensionen zu erfassen erfolgte eine Faktorenanalyse. Die folgende Tabelle (Tabelle 5) zeigt das Ergebnis einer explorativen Faktorenanalyse (Hauptkomponentenanalyse, Principal Component Analysis, PCA), wobei die Korrelationsmatrix als Ausgangspunkt gewählt wurde.

Tabelle 5: Faktorenanalyse

Komponente	Eigenwert	Gesamtvarianz	Anteil der kumulierten Varianz
1	2,519	62,977 %	62,977 %
2	0,824	20,612 %	83,588 %
3	0,404	10,100 %	93,688 %
4	0,252	6,312 %	100,000 %

Wendet man das Kaiser-Kriterium an (Eigenwert > 1), so erscheint die Komponente 1 als einziger latenter Faktor der Lebensqualität belegt.

3. Ergebnisse

Die Kommunalitäten der einzelnen Lebensqualitätsmaße können dann als Maß dafür verwendet werden, wie stark die jeweiligen Lebensqualitätsmaße in dem neu berechneten latenten Faktor repräsentiert sind (Extraction, Tabelle 6). Die psychische Summenskala des SF-12 ist am wenigsten repräsentiert. Keine der anderen Lebensqualitätsmaße stimmt mit dem latenten Faktor überein.

Demnach kann man den latenten Faktor als neues globales Lebensqualitätsmaß definieren, hier genannt Quality-of-Life Score.

Tabelle 6 benennt die Koeffizienten, mit denen die einzelnen Lebensqualitätsmaße nach Standardisierung gewichtet werden müssen, damit man nach Aufsummierung den Quality-of-Life Score erhält.

Tabelle 6: Kommunalitäten der einzelnen Lebensqualitätsmaße (Extraction), Wichtung der einzelnen Lebensqualitätsmaße im neuen QoL-Score (Koeffizient), Werte geeigneter Koordinatenachsen bei möglicher Zweidimensionalität von Lebensqualität (Komponente 1 und 2)

	Initial	Extraction	Koeffizient	Komponente 1	Komponente 2
SF-12 KSS	1,000	0,663	0,814	0,938	-0,028
SF-12 PSS	1,000	0,366	0,605	0,169	0,969
EQ-5D VAS	1,000	0,735	0,857	0,776	0,366
EQ-5D TTO	1,000	0,755	0,869	0,796	0,353

Wenn man das Kaiser-Kriterium nicht streng anwendet (da der Eigenwert der zweiten Komponente mit 0,82 nah an der 1 ist, Tabelle 5), kann man eine mögliche Zweidimensionalität der Lebensqualität in Erwägung ziehen. Lässt man einen zweiten Faktor zu und sucht mit dem Varimax-Kriterium nach Koordinatenachsen, so erhält man eine rotierte Komponentenmatrix, dessen Werte in Tabelle 6 mit Komponente 1 und Komponente 2 aufgezeigt werden. Die Komponente 1 stimmt weitgehend mit der körperlichen Summenskala des SF-12 überein, die Komponente 2 stimmt weitgehend mit der psychischen Summenskala des SF-12 überein. Wenn man von einer Zweidimensionalität des Konstrukt Lebensqualität ausgeht, scheint der SF-12 ein geeignetes Messinstrument zu sein.

3. Ergebnisse

Die relativen Distanzen der einzelnen Lebensqualitätsmaße zueinander sind in dem folgenden rotierten Komponentenplot (Abbildung 7) zu erkennen. In dieser Darstellung werden die wahren Abstände zu 84% wiedergegeben. Die Lebensqualitätsmaße EQ-5D VAS und EQ-5D TTO liegen etwa in der Mitte zwischen den achsenspannenden Subskalen des SF-12. So könnte man die Lebensqualität mit dem neuen latenten Quality-of-Life Score auf der Basis aller vier Lebensqualitätsmaße messen, oder mit der Darstellung in der Ebene, die durch die Subskalen des SF-12 aufgespannt wird.

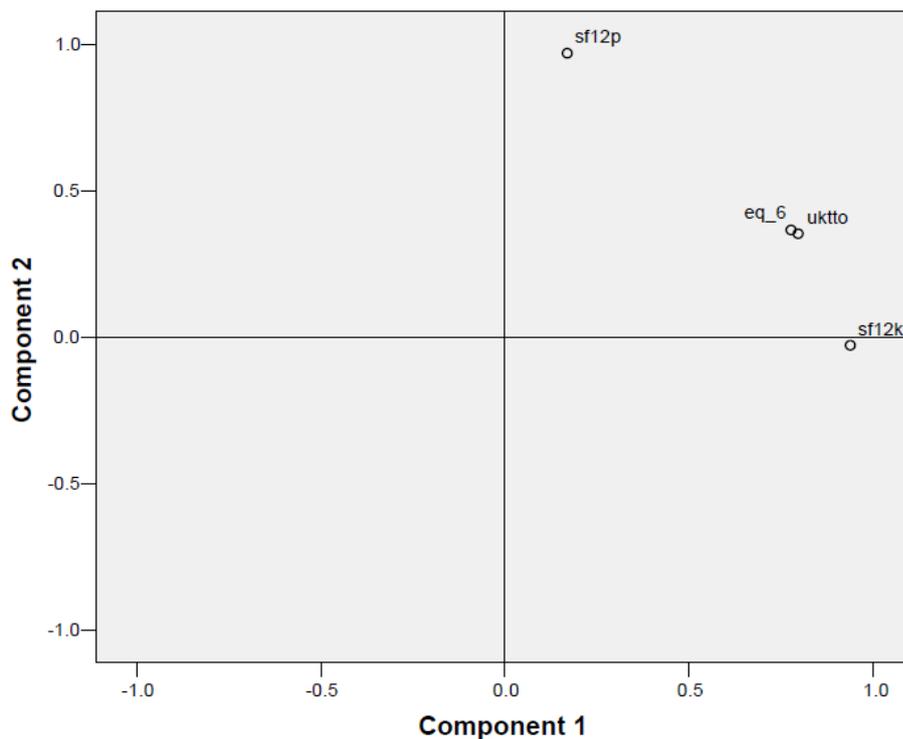


Abbildung 7: relative Distanzen der einzelnen Lebensqualitätsmaße zueinander

Das folgende Histogramm (Abbildung 8) zeigt die Verteilung des neuen latenten Quality-of-Life Score.

3. Ergebnisse

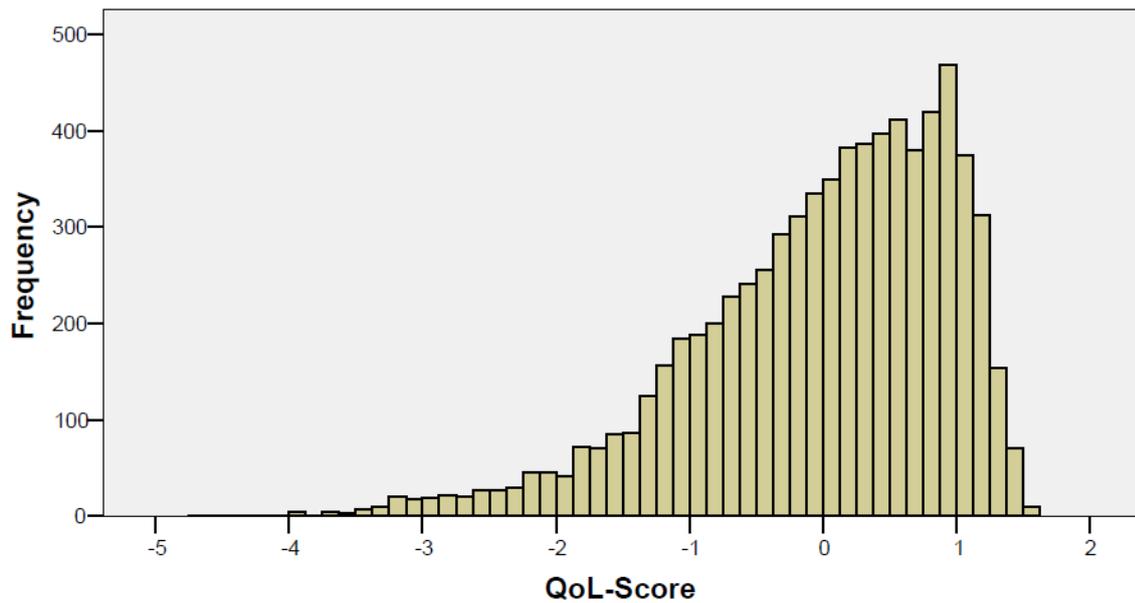


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der vorkommenden Einzelwerte des Quality-of-Life Score vor Beginn der Studie (Baseline)

Die schiefe bleibt erhalten, die Differenzierung ist feiner und weniger lückenhaft als die der Einzelmaße.

3.5. Veränderungen der Lebensqualität im Verlauf

Die Tabelle 7 zeigt die Veränderung der Lebensqualität während der 12-monatigen Follow-up Phase für alle Patienten mit vollständigen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (n=6144). Es ist zunächst nur wenig ausgeprägte Veränderung zu erkennen.

3. Ergebnisse

Tabelle 7: Veränderung der Lebensqualität nach 6 und 12 Monaten

	Baseline			6 Monate			12 Monate		
	Mean	±SD	±SE	Mean	±SD	±SE	Mean	±SD	±SE
SF-12 KSS									
Intervention	44,89	9,91	0,179	45,26	10,174	0,184	44,79	10,237	0,185
Kontrolle	45,06	9,974	0,18	44,93	9,986	0,18	44,59	10,224	0,184
SF-12 PSS									
Intervention	52,09	9,153	0,165	51,89	9,286	0,168	51,98	9,115	0,165
Kontrolle	51,84	9,202	0,166	51,27	9,509	0,171	51,58	9,513	0,172
EQ-5D VAS									
Intervention	69,4	17,1	0,31	70,9	17,78	0,32	70,9	18,07	0,33
Kontrolle	69,8	16,73	0,3	70,2	17,98	0,32	69,9	18,04	0,33
EQ-5D TTO									
Intervention	0,808	0,2061	0,0037	0,806	0,2153	0,0039	0,804	0,2184	0,0039
Kontrolle	0,804	0,2045	0,0037	0,798	0,2166	0,0039	0,796	0,2261	0,0041

Die folgenden Korrelationsmatrizen zeigen den Zusammenhang zwischen den kurzfristigen (Tabelle 8 nach 6 Monaten) bzw. den langfristigen (Tabelle 9 nach 12 Monaten) Veränderungen in den einzelnen Lebensqualitätsmaßen.

Tabelle 8: Wechselbeziehung der Veränderung der Lebensqualität nach 6 Monaten

	QoL-Score 6M minus Baseline	SF-12 KSS 6M minus Baseline	SF-12 PSS 6M minus Baseline	EQ-5D VAS 6M minus Baseline	EQ-5D TTO 6M minus Baseline
QoL-Score 6M minus Baseline	1,000	0,387**	0,284**	0,561**	0,537**
SF-12 KSS 6M minus Baseline	0,387**	1,000	-0,117**	0,188**	0,234**
SF-12 PSS 6M minus Baseline	0,284**	-0,117**	1,000	0,147**	0,147**
EQ-5D VAS 6M minus Baseline	0,561**	0,188**	0,147**	1,000	0,209**
EQ-5D TTO 6M minus Baseline	0,537**	0,234**	0,147**	0,209**	1,000

3. Ergebnisse

Tabelle 9: Wechselbeziehung der Veränderung der Lebensqualität nach 12 Monaten

	QoL-Score 12M minus Baseline	SF-12 KSS 12M minus Baseline	SF-12 PSS 12M minus Baseline	EQ-5D VAS 12M minus Baseline	EQ-5D TTO 12M minus Baseline
QoL-Score 12M minus Baseline	1,000	0,415**	0,297**	0,575**	0,549**
SF-12 KSS 12M minus Baseline	0,415**	1,000	-0,085**	0,232**	0,251**
SF-12 PSS 12M minus Baseline	0,297**	-0,085**	1,000	0,145**	0,173**
EQ-5D VAS 12M minus Baseline	0,575**	0,232**	0,145**	1,000	0,236**
EQ-5D TTO 12M minus Baseline	0,549**	0,251**	0,173**	0,236**	1,000

Die Veränderungen in den einzelnen Lebensqualitätsmaßen sind weniger assoziiert als die Ausgangsniveaus der einzelnen Patienten. Dies erschwert die Veränderungsmessung. Der neue latente Quality-of-Life Score als neues Lebensqualitätsmaß ist in den Veränderungen deutlich stärker mit den einzelnen Lebensqualitätsmaßen assoziiert als diese untereinander. Dieser ist daher gut geeignet für die Veränderungsmessung der Lebensqualität.

3.6. Einfluss des Compliance Programms auf die Lebensqualität

Mit dem latenten Quality-of-Life Score als Maß, wurde mit einer Kovarianzanalyse unter Einbeziehung der Baseline-Variablen der Effekt des Compliance Programms nach 6 bzw. 12 Monaten untersucht (Tabelle 10 und 11). Außerdem erfolgte die zusätzliche Adjustierung für die tatsächliche Absenkung der Lipidwerte.

3. Ergebnisse

Tabelle 10: Veränderung der Lebensqualität (QoL-Score) nach 6 Monaten mit und ohne Compliance Programm, adjustiert nach Lipidwerten (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler)

	Ohne Adjustierung		Mit Adjustierung nach Lipidwerten	
	Mittelwert, bzw. Mittelwertdifferenz (SF)	Signifikanz (95% KI)	Mittelwert, bzw. Mittelwertdifferenz (SF)	Signifikanz (95% KI)
Mit Compliance Programm	0,032 ^a (0,012)	(0,009 – 0,055)	0,033 ^b (0,012)	(0,009 – 0,058)
Ohne Compliance Programm	-0,021 ^a (0,012)	(-0,044 – 0,002)	-0,018 ^b (0,012)	(-0,042 – 0,006)
Mit Compliance Programm minus ohne Compliance Programm	0,053* (0,017)	0,001 (0,021 – 0,086)	0,051* (0,017)	0,003 (0,017 – 0,085)
Ohne Compliance Programm minus mit Compliance Programm	-0,053* (0,017)	0,001 (-0,086 – -0,021)	-0,051* (0,017)	0,003 (-0,085 – -0,017)

Tabelle 11: Veränderung der Lebensqualität (QoL-Score) nach 12 Monaten mit und ohne Compliance Programm, adjustiert nach Lipidwerten (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler)

	Ohne Adjustierung		Mit Adjustierung nach Lipidwerten	
	Mittelwert, bzw. Mittelwertdifferenz (SF)	Signifikanz (95% KI)	Mittelwert, bzw. Mittelwertdifferenz (SF)	Signifikanz (95% KI)
Mit Compliance Programm	0,015 ^a (0,013)	(-0,010 – 0,040)	0,026 ^b (0,014)	(-0,001 – 0,054)
Ohne Compliance Programm	-0,034 ^a (0,013)	(-0,059 – -0,009)	-0,032 ^b (0,014)	(-0,059 – -0,004)
Mit Compliance Programm minus ohne Compliance Programm	0,049* (0,018)	0,007 (0,014 – 0,085)	0,058* (0,020)	0,003 (0,019 – 0,097)
Ohne Compliance Programm minus mit Compliance Programm	-0,049* (0,018)	0,007 (-0,085 – -0,014)	-0,058* (0,020)	0,003 (-0,097 – -0,019)

Innerhalb der ersten 6 Monate steigt die Lebensqualität in der Patientengruppe mit Compliance Programm, während sich in der Gruppe ohne Compliance Programm ein leichter Rückgang der Lebensqualität abzeichnete. Der Unterschied ist signifikant ($p=0,001$). Nach 12 Monaten ist die Lebensqualität in beiden Patientengruppen wieder

3. Ergebnisse

etwas rückläufig, der Unterschied bleibt allerdings erhalten ($p=0,007$). Es zeigen sich praktisch keine Unterschiede in den Ergebnissen nach Adjustierung für die Lipidwerte.

Eine analoge Kovarianzanalyse wurde mit den Werten der körperlichen Summenskala des SF-12 durchgeführt, inklusive der Adjustierung für die Lipidwerte. (Tabelle 12 und 13)

Tabelle 12: Veränderung der Lebensqualität (körperliche Summenskala des SF-12) nach 6 Monaten mit und ohne Compliance Programm, adjustiert nach Lipidwerten (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler)

	Ohne Adjustierung		Mit Adjustierung nach Lipidwerten	
	Mittelwert, bzw. Mittelwertdifferenz (SF)	Signifikanz (95% KI)	Mittelwert, bzw. Mittelwertdifferenz (SF)	Signifikanz (95% KI)
Mit Compliance Programm	0,366 ^a (0,138)	(0,096 – 0,635)	0,520 ^b (0,149)	(0,228 – 0,813)
Ohne Compliance Programm	-0,123 ^a (0,137)	(-0,392 – 0,146)	-0,023 ^b (0,150)	(-0,318 – 0,271)
Mit Compliance Programm minus ohne Compliance Programm	0,488* (0,194)	0,012 (0,107 – 0,869)	0,544* (0,212)	0,010 (0,128 – 0,959)
Ohne Compliance Programm minus mit Compliance Programm	-0,488* (0,194)	0,012 (-0,869 – -0,107)	-0,544* (0,212)	0,010 (-0,959 – -0,128)

Tabelle 13: Veränderung der Lebensqualität (körperliche Summenskala des SF-12) nach 12 Monaten mit und ohne Compliance Programm, adjustiert nach Lipidwerten (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler)

	Ohne Adjustierung		Mit Adjustierung nach Lipidwerten	
	Mittelwert, bzw. Mittelwertdifferenz (SF)	Signifikanz (95% KI)	Mittelwert, bzw. Mittelwertdifferenz (SF)	Signifikanz (95% KI)
Mit Compliance Programm	-0,104 ^a (0,147)	(-0,393 – 0,185)	0,070 ^b (0,162)	(-0,247 – 0,387)
Ohne Compliance Programm	-0,469 ^a (0,147)	(-0,758 – -0,180)	-0,464 ^b (0,163)	(-0,783 – -0,145)
Mit Compliance Programm minus ohne Compliance Programm	0,365 (0,208)	0,080 (-0,044 – 0,773)	0,534* (0,230)	0,020 (0,084 – 0,985)
Ohne Compliance Programm minus mit Compliance Programm	-0,365 (0,208)	0,080 (-0,773 – 0,044)	-0,534* (0,230)	0,020 (-0,985 – -0,084)

3. Ergebnisse

Die Ergebnislage der körperlichen Summenskala des SF-12 ist ähnlich der, mit den Werten des Quality-of-Life Score. Auch hier ergibt sich keine veränderte Bewertung nach Adjustierung für die Absenkung der Lipidwerte.

Bei der psychischen Summenskala des SF-12 wurde die Kovarianzanalyse ebenso durchgeführt. Hier ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 14 und 15).

Tabelle 14: Veränderung der Lebensqualität (psychische Summenskala des SF-12) nach 6 Monaten mit und ohne Compliance Programm (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler)

	Mittelwert, bzw. Mittelwertdifferenz (SF)	Signifikanz (95% KI)
Mit Compliance Programm	-0,199 ^a (0,157)	(-0,507 – 0,109)
Ohne Compliance Programm	-0,572 ^a (0,157)	(-0,880 – -0,264)
Mit Compliance Programm minus ohne Compliance Programm	0,373 (0,222)	0,222 (-0,063 – 0,808)
Ohne Compliance Programm minus mit Compliance Programm	-0,373 (0,222)	0,222 (-0,808 – 0,063)

Tabelle 15: Veränderung der Lebensqualität (psychische Summenskala des SF-12) nach 12 Monaten mit und ohne Compliance Programm (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler)

	Mittelwert, bzw. Mittelwertdifferenz (SF)	Signifikanz (95% KI)
Mit Compliance Programm	-0,117 ^a (0,163)	(-0,438 – 0,203)
Ohne Compliance Programm	-0,264 ^a (0,163)	(-0,584 – 0,056)
Mit Compliance Programm minus ohne Compliance Programm	0,146 (0,231)	0,527 (-0,307 – 0,599)
Ohne Compliance Programm minus mit Compliance Programm	-0,146 (0,231)	0,527 (-0,599 – 0,307)

3. Ergebnisse

Wenn man die Interventionsgruppe, die dem Compliance Programm zugeordnet wurde, weiter danach differenziert, ob sie das Compliance Programm vollständig, teilweise oder unsicher erhalten haben, ergibt sich nachfolgende Tabelle (Tabelle 16).

Tabelle 16: Stratifizierung nach Erhalt des Compliance Programms

	Häufigkeit	Prozent	Kumulativ Prozent
Ohne Compliance Programm	3096	50,4	50,4
Unsicher erhalten	162	2,6	53,0
Teilweise erhalten	233	3,8	56,8
Voll erhalten	2653	43,2	100
Gesamt	6144	100	

Diese Untergruppen (Tabelle 16) wurden hinsichtlich der Veränderung der Lebensqualität nach 6 (Tabelle 17) bzw. 12 Monaten (Tabelle 18) mit der Kovarianzanalyse untersucht, wie gehabt. Bei den Patienten, die das Compliance Programm vollständig erhalten hatten, zeigte sich eine Besserung der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Compliance Programm. Patienten, die das Programm teilweise erhalten hatten zeigten sich vergleichbar mit der Kontrollgruppe. Patienten mit unsicherem Erhalt des Programms zeigten sich schlechter als die Kontrollgruppe im Verlauf.

3. Ergebnisse

Tabelle 17: Veränderung der Lebensqualität je nach Erhalt des Compliance Programms nach 6 Monaten (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler)

	Mittelwert Mittelwertdifferenz (SF)	bzw.	Signifikanz ^a (95% KII)
Ohne Compliance Programm	-0,019 ^a (0,012)		(-0,042 – 0,004)
Unsicher erhalten	-0,147 ^a (0,051)		(-0,247 – -0,047)
Teilweise erhalten	0,009 ^a (0,043)		(-0,075 – 0,093)
Voll erhalten	0,044 ^a (0,013)		(0,019 – 0,068)
Ohne Compliance Programm minus Unsicher erhalten	0,128 [*] (0,052)		0,015 (0,025 – 0,231)
Teilweise erhalten	-0,029 (0,044)		0,519 (-0,115 – 0,058)
Voll erhalten	-0,063 [*] (0,017)		0,000 (-0,097 – -0,029)
Unsicher erhalten minus ohne Compliance Programm	-0,128 [*] (0,052)		0,015 (-0,231 – -0,025)
teilweise erhalten	-0,156 [*] (0,067)		0,019 (-0,287 – -0,026)
voll erhalten	-0,191 [*] (0,053)		0,000 (-0,294 – -0,087)
Teilweise erhalten minus ohne Compliance Programm	0,029 (0,044)		0,519 (-0,058 – 0,115)
unsicher erhalten	0,156 [*] (0,067)		0,019 (0,026 – 0,287)
voll erhalten	-0,035 (0,044)		0,437 (-0,122 – 0,053)
Voll erhalten minus ohne Compliance Programm	0,063 [*] (0,017)		0,000 (0,029 – 0,097)
unsicher erhalten	0,191 [*] (0,053)		0,000 (0,087 – 0,294)
teilweise	0,035 [*] (0,044)		0,437 (-0,053 – 0,122)

3. Ergebnisse

Tabelle 18: Veränderung der Lebensqualität je nach Erhalt des Compliance Programms nach 12 Monaten (95% KI = 95% Konfidenzintervall, SF = Standardfehler)

	Mittelwert bzw. Mittelwertdifferenz (SF)	Signifikanz ^a (95% KI)
Ohne Compliance Programm	-0,034 ^a (0,013)	(-0,059 – 0,009)
Unsicher erhalten	-0,184 ^a (0,056)	(-0,293 – -0,075)
Teilweise erhalten	0,020 ^a (0,046)	(-0,071 – 0,111)
Voll erhalten	0,026 ^a (0,014)	(-0,001 – 0,053)
Ohne Compliance Programm minus Unsicher erhalten	0,151* (0,057)	0,008 (0,039 – 0,263)
Teilweise erhalten	-0,054 (0,048)	0,262 (-0,148 – 0,040)
Voll erhalten	-0,059* (0,019)	0,002 (-0,096 – -0,023)
Unsicher erhalten minus ohne Compliance Programm	-0,151* (0,057)	0,008 (-0,263 – -0,039)
teilweise erhalten	-0,205* (0,072)	0,005 (-0,347 – -0,063)
voll erhalten	-0,210* (0,057)	0,000 (-0,322 – -0,098)
Teilweise erhalten minus ohne Compliance Programm	0,054 (0,048)	0,262 (-0,040 – 0,148)
unsicher erhalten	0,205* (0,072)	0,005 (0,063 – 0,347)
voll erhalten	-0,005 (0,048)	0,911 (-0,100 – 0,089)
Voll erhalten minus ohne Compliance Programm	0,059* (0,019)	0,002 (0,023 – 0,096)
unsicher erhalten	0,210* (0,057)	0,000 (0,098 – 0,322)
teilweise	0,005* (0,048)	0,911 (-0,089 – 0,100)

4. DISKUSSION

4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In dieser Dissertationsarbeit wurde im Rahmen einer großangelegten Studie mit mehreren Untersuchungszielen die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Hypercholesterinämie in Abhängigkeit des Erhalts eines Compliance-fördernden Programms untersucht. Die Häufigkeitsverteilungen der vier Lebensqualitätsmaße (SF-12 KSS, SF-12 PSS, EQ-5D VAS, EQ-5D TTO) zum Zeitpunkt des Einschlusses waren uneben und zerrissen. Außerdem zeigen diese Lebensqualitätsmaße eine größere Assoziation zu den Ausgangswerten der einzelnen Patienten als zu den Veränderungen im Verlauf. Durch eine Faktorenanalyse der verschiedenen Lebensqualitätsmaße kann ein neuer latenter Quality-of-Life Score (QoL-Score) gebildet werden, welcher eine ebenere Verteilung aufweist und in den Veränderungen stärker mit den einzelnen Lebensqualitätsmaßen korreliert, als diese untereinander. Mit diesem neuen QoL-Score, lässt sich die Veränderung der Lebensqualität je nach Erhalt des Compliance Programms mit besserer Reliabilität untersuchen als mit den Einzelscores. Geht man von einer Zweidimensionalität der Lebensqualität aus, so kann man alternativ auch die Subskalen des SF-12 verwenden. Mit Hilfe beider Konzepte (QoL-Score oder Subskalen des SF-12) kann hier gezeigt werden, dass sich die Randomgruppen in der Veränderung der Lebensqualität signifikant voneinander unterscheiden zugunsten der Gruppe mit Compliance Programm. Eine Adjustierung für die Lipidsenkung hat kaum Einfluss auf den Effekt des Compliance Programms, was darauf hindeutet, dass die Wirkung des Programms direkt auf die Lebensqualität geht, ohne den Umweg über die Lipidsenkung zu nehmen.

4.2. Stärken und Limitationen

Die überwiegende Stärke dieser Dissertationsarbeit ist die gute Infrastruktur, welche die großangelegte ORBITAL-Studie bietet. Dazu gehört die Zusammenarbeit vieler Experten in der Erstellung des Studiendesigns und statistischer Auswertung, sowie die, mit an die 8000 Studienteilnehmer, sehr große Studienpopulation, die

4. Diskussion

einwandfreie Randomisierung der Gruppen, die niedrige Dropout-Zahl, der hohe Anteil an vollständiger Daten. Es wurden standardisierte Messinstrumente gewählt, wie auch etablierte statistische Verfahren. So konnten signifikante Ergebnisse erzielt werden; Angaben von Konfidenzintervalle und Standardabweichungen werden stets geboten.

Diese Arbeit weist einige einfache Limitationen auf: die Ergebnisse sind nicht auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar, da ausschließlich Patienten mit Hypercholesterinämie in Deutschland in die Studie eingeschlossen wurden. Es ist denkbar, dass die Ergebnisse auf andere Patientengruppen mit chronischen Erkrankungen und einer Compliance-Thematik mit ähnlichem kulturellen und regionalem Hintergrund übertragbar sein könnten, beispielsweise bei Diabeteserkrankten europaweit. Des Weiteren konnte die Studie nicht verblindet durchgeführt werden, so dass eine mögliche Suggestion der Prüfarzte nicht ausgeschlossen werden kann. Außerdem kann die hohe Studienteilnehmerzahl schnell zu signifikanten Ergebnissen führen, die in der Praxis möglicherweise nur wenig klinische Relevanz aufweisen. Eventuell wäre ein Studiendesign, mit der ausschließlichen Fragestellung nach dem Effekt eines Compliance-fördernden Programms auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, etwas einfacher und überschaubarer für alle Beteiligten, wobei dahingestellt sei, inwiefern das die Ergebnisse beeinflusst.

Die größte Limitation dieser Arbeit entsteht, wenn man das Konstrukt Lebensqualität und seine Messinstrumente an sich in Frage stellt. Das Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist im Vergleich zum Beispiel zu dem Konstrukt der Intelligenz recht jung und wenig erforscht. Dennoch besteht in der Medizin mit gutem Grund ein riesiges und wachsendes Bedürfnis, diesen zusätzlichen Outcome zu erheben. Es haben sich einige der zahlreichen Messinstrumente im Laufe der Zeit durchgesetzt und werden je nach psychometrischer Qualität sowie Fragestellung empfohlen. Dementsprechend wurde für diese Studie der SF-12 und der EuroQoL ausgewählt. Es gilt selbstverständlich dann, die Ergebnisse kritisch zu diskutieren.

4.3. Interpretation der Ergebnisse

4.3.1. Studienpopulation

Auf die Zusammensetzung der Studienpopulation sei hier eingegangen, da sozioökonomische Eigenschaften, Lebensgewohnheiten, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen durchaus einen großen Einfluss auf die Compliance und insbesondere die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Von daher kann eine Übertragung der Ergebnisse schwierig sein, wenn die Zusammensetzung erheblich abweicht von der Allgemeinbevölkerung oder der Zusammensetzung der Studienpopulation vergleichbarer Studien. Vor allem aber können statistische Veränderungen über die Zeit schwer feststellbar sein, wenn beispielsweise Compliance und Lebensqualität bereits sehr stark durch die bestehenden Eigenschaften bestimmt werden. Dieses Phänomen kann zusätzlich aufgekommen sein, da die Rekrutierung der Patienten durch die jeweiligen Hausärzte erfolgte, welche als Prüfarzte für die ORBITAL-Studie tätig waren. Die gute Beteiligung der Hausärzte und große Studienpopulation lässt sich beispielsweise damit erklären, dass alle teilnehmenden Patienten unabhängig von Kontroll- oder Interventionsgruppe das Medikament Rosuvastatin erhielten, welches damals wie heute nicht in Deutschland zugelassen ist. Die Teilnahme an der Studie bot somit eine besondere Therapieoption. Möglicherweise beeinflusste dies bereits die Studienpopulation, da die als Prüfarzte fungierenden Hausärzte eigene Kriterien bei der Patientenrekrutierung nutzten, wie z.B. eine bereits bestehende gute Zusammenarbeit mit dem Patienten oder Therapieversagen unter anderer Medikation.

Insgesamt entscheidend bei der Betrachtung der Studienpopulation und den Korrelationen mit gesundheitsbezogener Lebensqualität zur Interpretation der weiteren Ergebnisse ist dann vor allem die einwandfreie Randomisierung der Interventions- und Kontrollgruppe.

In der ORBITAL-Studie waren die Studienteilnehmerinnen mit 64 Jahren im Schnitt 4 Jahre älter als die Studienteilnehmer. Dies könnte man z.B. im Ansatz mit dem Frauenüberschuss im Alter in der in der deutschen Allgemeinbevölkerung erklären (Bundeszentrale für politische Bildung, 2020), wenn hier auch nur unzureichend, da ein größerer Anteil von auch Frauen mittleren Alters in Deutschland erhöhte Lipidwerte

4. Diskussion

aufweist (Scheidt-Nave et al., 2013). Dass mehr Männer als Frauen in die Studie eingeschlossen wurden, könnte dann daran liegen, dass ältere Teilnehmer eventuell mehr hinderliche Gründe wie weitere Begleiterkrankungen aufweisen, weswegen sie nicht an der Studie teilnehmen, gegebenenfalls auch ohne formales Ausschlusskriterium. Andere großangelegte Studien, welche Patienten mit Hypercholesterinämie und Statintherapie untersuchten, wiesen eine überwiegend ähnliche Geschlechterverteilung auf. Keine der unten erwähnten Studien kommentierte die ungleiche Geschlechterverteilung, was möglicherweise damit zusammenhängt, dass bei klinischen Studien ein Männerüberschuss schon als gewöhnlich gilt. So waren bei der EXCEL Studie ebenfalls mehr Männer (59%) als Frauen eingeschlossen (Bradford et al., 1990), wie auch mit 60% Männer bei der DYSIS Studie (Goodman et al., 2010) und mit 76% Männern bei der HIJ-PROPER Studie (Hagiwara et al., 2017). In einer der ORBITAL-Studie ähnlichen Studie in Korea, waren mit 67% allerdings deutlich mehr Frauen in die Studie eingeschlossen (Kim et al., 2012). Diverse Studien belegen, dass Frauen ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität durchaus anders, und zwar schlechter, wahrnehmen als Männer (Emery et al., 2004).

Betrachtet man die Schulbildung der Studienpopulation, so stellt man fest, dass der Anteil von Teilnehmern mit mehr als 10 Jahren Schulbildung mit knapp über 16% vergleichsweise gering ist, sowohl im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung als auch im Vergleich zu der Zusammensetzung der Studienpopulationen ähnlicher Studien. In Deutschland verfügten 56,3% der über 15-Jährigen im Jahr 2012 mehr als 10 Jahre Schulbildung (Bundeszentrale für politische Bildung, 2014). In der EXCEL Studie hatten 59% der Teilnehmer mindestens 13 Jahre Schulbildung (Bradford et al., 1990), in der bereits erwähnten koreanischen Studie hatten 30,9% der Teilnehmer mindestens 12 Jahre Schulbildung (Kim et al., 2012). In einer weiteren, nur an Frauen durchgeführten, koreanischen Studie verfügten 47% der Teilnehmerinnen über 12 Jahre Schulbildung, hier konnte in der Altersgruppe der 30 bis 39-Jährigen auch ein Zusammenhang zwischen geringerer Schulbildung und höherer Prävalenz von Hypercholesterinämie gezeigt werden (Cho et al., 2020). Die Zahlen sind insgesamt nur bedingt vergleichbar, da sie nicht stratifiziert sind z. B. nach Alter, Geschlecht oder Gesundheitszustand, auch können unterschiedliche Schulsysteme verschiedener Länder die Wertigkeit von Schuljahren verzerren. Dennoch sei die Schulbildung

4. Diskussion

erwähnt, da sie ein Maß für die soziale Schichtzugehörigkeit darstellt, diese zwar weniger eine Rolle bei der Prävalenz und dem Behandlungsgrad einer Hypercholesterinämie spielt, im Gegensatz zu anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Übergewicht, Hypertonie und Rauchen (Thefeld, 2000), dafür jedoch bei dem Bekanntheitsgrad (Laaser & Breckenkamp 2006). Im Umkehrschluss gibt es einen größeren Anteil an Personen mit höherem Sozialstatus, die bei bekannter Hypercholesterinämie keine Behandlung erhalten. Dies könnte auf eine Complianceproblematik der Oberschicht hinweisen, im Sinne einer mehr oder weniger bewussten Entscheidung gegen eine Behandlung. Bei unklarer Erklärung für dieses Phänomen, scheint diese Überlegung eher spekulativ, aber durchaus erwähnenswert für die ORBITAL-Studie, welche den Einfluss eines Compliance Programms untersucht bei vergleichsweise geringerer Schulbildung in der Studienpopulation.

Bezüglich der Rauchgewohnheiten wies die Studienpopulation eine ähnliche Zusammensetzung zur deutschen Allgemeinbevölkerung auf. So gaben in unserer Untersuchung 21,5% der Teilnehmer an zu rauchen, in der deutschen Allgemeinbevölkerung sind es 23,8% (Bundesgesundheitsministerium, 2021), wobei es deutliche Unterschiede je nach Geschlecht und Alter gibt (Thefeld, 2000), was für unsere Zwecke jedoch nicht weiter aufgeschlüsselt wird. In anderen Studien an Patienten mit Hypercholesterinämie war der Anteil von Rauchern zwischen 14 und 34,5% (Bradford et al., 1990; Kim et al., 2012; Hagiwara et al., 2017) ebenfalls insgesamt ähnlich, wobei auch hier die Zahlen bei fehlender Stratifizierung nicht gut vergleichbar sind, Unterschiede können ebenso kulturell bedingt sein, oder auch durch den Erhebungszeitpunkt beeinflusst sein, da das Rauchverhalten insgesamt seit den 80-er Jahren zurückgeht (Bundesgesundheitsministerium, 2021). Die angegebene körperliche Aktivität der Studienteilnehmer lässt sich kaum vergleichen mit Angaben aus anderen Studien an Patienten mit Hypercholesterinämie, da hier häufig nur angegeben wird, wieviel Prozent der Teilnehmer keine körperliche Aktivität ausüben, wobei unklar bleibt, wie dies in den jeweiligen Studien definiert wird. In unserer Studie gaben die Teilnehmer an, sich im Schnitt 12 Stunden pro Woche körperlich zu betätigen. Umverteilt auf einen Tag, entspricht das deutlich mehr als die Mindestempfehlung von 30 Minuten Bewegung 5 Mal pro Woche für die Allgemeinbevölkerung (Rütten & Pfeiffer, 2017) und 30 Minuten 5 Mal pro Woche aerobische Bewegung kombiniert mit Widerstandstraining und Intensitätssteigerung

4. Diskussion

für Patienten mit Dyslipidämie (Mann et al., 2014). Zahlreiche Studien belegen einen Zusammenhang von Lebensgewohnheiten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Goldenberg et al., 2014; Bize et al., 2007).

Der durchschnittliche Body-Mass-Index lag 2017 in Deutschland bei 26, auch bei älteren Jahrgängen nicht über 27,3 (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2017), sodass unsere Studienpopulation mit einem durchschnittlichen BMI von 28 an dieser Stelle ein etwas deutlicher ausgeprägtes Risikomerkmak aufweist. Auch die zum kardiovaskulären Risiko beitragenden Begleiterkrankungen arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus weisen in unserer Studienpopulation eine höhere Prävalenz auf im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung. In Deutschland haben 29,9% der Frauen und 33,3% der Männer eine arterielle Hypertonie (Neuhauser et al., 2013), in unserer Studienpopulation sind es 57,7%. Die Prävalenz von Diabetes mellitus liegt in der deutschen Allgemeinbevölkerung bei 9,9% (Tamayo et al., 2016), in unserer Studie bei 28,7%. Eine koronare Herzerkrankung liegt in unserer Studienpopulation ebenfalls deutlich häufiger vor mit 41,4% als in der Allgemeinbevölkerung, bei der die Lebenszeitprävalenz der 40- bis 79-Jährigen bei 9,3% liegt (Gößwald et al., 2013).

Dies ist bei unseren Einschlusskriterien nicht verwunderlich, beeinflusst dennoch die Lebensqualität (Trevisol et al., 2011; Jacobson, 1997; Westin et al., 2005).

Hieraus ergeben sich die Verteilungen der Studienteilnehmer auf die verschiedenen Risiko-Strata für koronare Herzerkrankungen nach den Framingham Kriterien (Anderson et al., 1991). Andere Studien, welche Compliance Initiativen oder Lebensqualität an Patienten mit Dyslipidämie und weiterer Risikofaktoren untersuchten, hatten häufig leicht abweichende Einschlusskriterien bezüglich der Grunderkrankungen, oder teilten die Patienten nicht weiter nach ihrem kardiovaskulären Risiko ein, zumindest nicht nach den Framingham Kriterien, sodass ein direkter Vergleich erschwert ist.

4.3.2. Korrelationen mit gesundheitsbezogener Lebensqualität

In unserer Studie können wir ein umgekehrtes Verhältnis zwischen dem Risiko für eine koronare Herzerkrankung und gesundheitsbezogener Lebensqualität aufzeigen. Dies ist plausibel und deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien (Li et al., 2008; Ko

4. Diskussion

et al., 2015, Odom et al., 2016). Ebenfalls übereinstimmend mit den Ergebnissen in der Literatur sind die positiven Korrelationen mit dem männlichen Geschlecht, höherer Bildung, Erwerbstätigkeit, körperlicher Aktivität und gesunder Ernährung. Wir fanden außerdem eine positive Korrelation mit Alkoholkonsum, was in anderen Studien, welche sich mit Herz-Kreislauf-erkrankungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität befassen, nicht regelmäßig erwähnt ist. Allerdings zeigen diverse Studien, welche sich mit Alkoholkonsum bei Herz-Kreislauf-erkrankungen, koronarer Herzerkrankung und dem allgemeinen Gesundheitszustand befassen, einen J- oder U-förmigen Verlauf. Sprich, geringe bis mäßige Mengen an Alkohol scheinen einen protektiven Effekt zu haben (Xi et al., 2017). Auch Studien, welche den Effekt von Alkoholkonsum auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersuchten, kommen zu dem Ergebnis, dass geringer bis mäßiger Alkoholkonsum positiv mit der Lebensqualität assoziiert ist (Stranges et al., 2006; Van Dijk et al., 2004). In unserer Studienpopulation können wir überwiegend von einem geringen bis mäßigen Alkoholkonsum ausgehen, da Patienten mit Folgeerkrankungen oder einer bekannten aktiven Suchterkrankung aus der Studie ausgeschlossen wären. So würde unsere Studienpopulation bei geringem bis mäßigem Alkoholkonsums von beiden positiven Effekten profitieren, die sich möglicherweise sogar gegenseitig positiv beeinflussen. Erwähnt sei an dieser Stelle die Kritik solcher J- oder U-förmigen Verläufen, da die alkoholabstinenten Probanden meist nicht weiter unterteilt werden nach Gründen, warum sie nicht trinken. Sei es zum Beispiel aufgrund bestehender Erkrankungen oder Status eines ehemaligen aktiven Alkoholabhängigkeitskranken, kann hierdurch ein Bias zugunsten des moderaten Konsums entstehen. Des Weiteren stellten wir eine positive Korrelation zwischen privater Krankenversicherung und gesundheitsbezogener Lebensqualität fest, was in der internationalen Literatur wenig Beachtung findet. Dies könnte an den unterschiedlichen Gesundheitssystemen der Länder liegen und unter anderen Aspekten sozioökonomischer Eigenschaften und Zugang zum Gesundheitssystem abgehandelt werden.

Umgekehrte Korrelationen fanden sich, wieder übereinstimmend mit der Literatur, mit höherem Alter, Menopause, Rauchen, höherem BMI, Vorhandensein weiterer Erkrankungen und mangelnder Compliance.

4. Diskussion

So fanden Ludt et al. (2011), welche Einflussfaktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mit dem EQ-5D) an Patienten mit erhöhtem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen untersuchten, übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, eine umgekehrte Korrelation zwischen Lebensqualität und dem weiblichen Geschlecht, höherem Alter, niedrigerem Bildungsniveau, weiterer unkontrollierter Risikofaktoren und niedrigerer Adhärenz (gemessen mit dem Morisky score). Positive Korrelationen fanden sie zur körperlichen Aktivität und Bestehen einer Partnerschaft, wobei letzteres nicht signifikant (Ludt et al., 2011).

Die Studie von Ko et al. (2015), welche ebenfalls die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit erhöhtem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen untersuchte (mit dem EQ-5D), konnte auch übereinstimmend mit unseren Ergebnissen zeigen, dass eine umgekehrte Korrelation zu niedrigerem Einkommen, niedrigerem Bildungsniveau, Arbeitslosigkeit, alleinlebend, höherem Stressniveau, weiterer Begleiterkrankungen und Menopause besteht (Ko et al., 2015).

Bezüglich des alleinigen Risikofaktors der Hypercholesterinämie, scheint die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht eindeutig beeinträchtigt, sondern eher in Abhängigkeit von subjektiv wahrnehmbarer gesundheitlicher Beschwerden oder dem Bestehen weiterer Risikofaktoren oder Erkrankungen. In unsere Studie wurden Patienten mit Hypercholesterinämie und mindestens einem weiteren Risikofaktor eingeschlossen, sodass hier wahrscheinlich ebenso von übereinstimmenden Korrelationen ausgegangen werden kann.

Wie auch in den oben beschriebenen Studien ergibt sich daraus eine große Bedeutung für die Behandlung von Patienten mit Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Das Erfassen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität könnte bei dem Management der Herz-Kreislauf-Risiken sowohl bei der Behandlung als auch für die Bereiche der Gesundheitsökonomie und Politik hilfreich sein. Anders herum könnte ein erfolgreiches Management der Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu einer besseren Lebensqualität führen. Hierbei sollten Maßnahmen im Vordergrund stehen, die auf beeinflussbare Faktoren zielen, insbesondere die Förderung körperlicher Aktivität, gesunder Ernährung und der Medikamenten-Adhärenz.

4.3.3. Beurteilung der Verteilung der Lebensqualitätsmaße

Betrachtet man zunächst die Verteilungskurve der körperlichen Summenskala des SF-12, so fällt eine erhebliche Schiefe auf. Es zeigt sich eine bedeutsame Anzahl von Patienten mit sehr niedrigen Werten, auf der anderen Seite zeigt sich eine vergleichsweise große Gruppe von Patienten mit Werten zwischen 50 und 60, d.h. oberhalb des in der Normalbevölkerung zu erwartenden Durchschnitts. Diese Gruppe ist vermutlich deshalb so stark vertreten, weil Werte über 60 in unserer Studienpopulation so gut wie nicht vorkommen. Bei einer Studienpopulation mit erwartungsgemäß beeinträchtigter gesundheitsbezogener Lebensqualität, ist der hohe Anteil an verminderten Werten nicht verwunderlich. Dass die Kurve eine solche Schiefe ausweist, praktisch ohne Werte über 60, lässt vermuten, dass es eine Art gedachten höchstmöglichen Wert für diese bestimmte Studienpopulation gibt, der dann deutlich niedriger ausfällt als für die Normalbevölkerung und unter keinen Umständen übertroffen werden kann, als ob die Lebensqualität limitiert sein könnte. Das Bild der psychischen Summenskala sieht mit der Schiefe ähnlich aus, wobei der Anteil an Werten über dem Durchschnitt deutlich höher ist, als ob der gedachte höchstmögliche Wert auch etwas höher ist.

So kann man sagen, anhand der körperlichen und psychischen Summenskalen des SF-12, erscheint die Studienpopulation im Mittel psychisch als weniger beeinträchtigt denn körperlich. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien. Xie et al. (2008) konnten beispielsweise zeigen, dass Patienten mit koronarer Herzerkrankung zwar niedrigere Werte in der psychischen Summenskala des SF-12 aufweisen als Probanden ohne KHK, jedoch nicht so niedrige Werte wie in der körperlichen Summenskala, und dass dieser Unterschied deutlicher wird je nach Herkunft, Einkommen und Bluthochdruck (Xie et al., 2008). Eine weitere Studie zeigte, dass das Bestehen einer koronaren Herzerkrankung sowohl die körperliche Komponente des SF-12 als auch den Gesundheitszustand insgesamt beeinflusst, jedoch nur eingeschränkt Einfluss auf die psychische Gesundheit zu scheinen hat (De Smedt et al., 2013). Odom et al. (2016) konnten den Unterschied zwischen körperlicher und psychischer Beeinträchtigung in der Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und kardiovaskulärer Gesundheit nicht nachweisen. Sie nutzen als Messinstrument jedoch nicht den SF-12, sondern ermittelten die

4. Diskussion

gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Erhebung körperlich bzw. psychisch gesunder Tage im letzten Monat (Odom et al., 2016). Da Herzkreislauferkrankungen eher als somatisch anzusehen sind, ist es durchaus plausibel, dass die körperliche Beeinträchtigung deutlicher ist als die Psychische. Diese Darstellung kann in der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dennoch gut möglich vom Messinstrument abhängig sein.

Die Verteilungskurve der visuellen Analogskala des EQ-5D ist durch die deutlich häufiger angekreuzten 10-er und 5-er Markierungen wenig differenziert und dadurch optisch schwer zu bewerten. Die Verteilung des EQ-5D Nutzwerts ist zerrissen und nicht besonders glatt. Es gibt eine große Untergruppe mit einem perfekten Nutzwert von 100%, eine weitere sehr große Gruppe mit leichter Beeinträchtigung (Werte zwischen 0,5 und 0,9) und eine kleine Untergruppe mit erheblich reduziertem Nutzwert mit Werten teilweise unter der Null. Ohne weitere Information ist die Interpretation über das Zustandekommen dieser Untergruppen nahezu unmöglich. Selbst wenn man die Gruppe mit den perfekten 100% als Ceiling Effekt begreift und über den Rest der Verteilung eine glatte Kurve zeichnen würde (dies könnte man auch bei der Verteilung der visuellen Analogskala), erhielt man vielleicht mit viel Vorstellungsvermögen ein ähnliches Bild wie bei den Subskalen des SF-12. Dieser Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Verteilungen der einzelnen Maße untereinander ist jedoch äußerst gewagt. So kann nur jede Skala für sich betrachtet werden.

4.3.4. Bedeutung der Assoziationen zwischen den Lebensqualitätsmaßen

Aufgrund der beschränkten Wertebereiche und der unterschiedlichen Gestalt der Verteilungen, ist die Beurteilung der Nähe zwischen den Maßzahlen besser mit einer nicht-parametrischen Korrelation zu beurteilen. In Anbetracht der zahlreichen Bindungen bietet sich Kendall's Tau_b an.

In gesunden Populationen sollten die körperliche und psychische Summenskalen des SF-12 nicht miteinander korrelieren. In unserer Studienpopulation findet sich jedoch ein großer Anteil beeinträchtigter Patienten. Die Gestaltähnlichkeit der Verteilungen der Subskalen legt die Vermutung nahe, dass es sich um dieselben Patienten handeln

4. Diskussion

könnte, die körperlich und psychisch beeinträchtigt sind. In diesem Fall wäre mit einer beträchtlichen positiven Korrelation zwischen den Subskalen zu rechnen. In unserer Studienpopulation ist dies tatsächlich nicht der Fall. Die Korrelation ist schwach positiv, wenn auch hochsignifikant, was bei der großen Studienpopulation jedoch kein bemerkenswertes Ergebnis darstellt. Dem gegenüber sind die Assoziationen zwischen der körperlichen Summenskala des SF-12 und der visuellen Analogskala des EQ-5D sowie zu dem EQ-5D Nutzwert, wie auch der Skalen des EQ-5D untereinander vergleichsweise eng, allerdings im Bereich um 0,5 keineswegs perfekt. So kann keine der Skalen durch die andere näherungsweise ersetzt werden. Die psychische Summenskala des SF-12 bildet sich nur schwach in den Skalen des EQ-5D ab. Unsere Korrelationsmatrix legt die Vermutung nahe, dass es sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ein multidimensionales Konstrukt handelt, was mit der gängigen Expertenmeinung übereinstimmt.

Studien, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität beispielsweise im Rahmen einer klinischen Untersuchung erfassen, nutzen dafür durchaus öfter mehrere Messinstrumente, als ob die unterschiedlichen theoretischen und methodischen Herangehensweisen der verschiedenen Instrumente schon implizieren, dass jede Skala für sich betrachtet ein unabhängiger Informationsgewinn sein kann. Die statischen Assoziationen der Skalen untereinander finden hierbei keine nennenswerte Beachtung. An Patienten mit Herz-Kreislauf-erkrankungen oder koronarer Herzerkrankung, wird der EQ-5D weitverbreitet eingesetzt (Dyer et al., 2010), vor allem bei gesundheitsökonomischen Fragestellungen. Bei klinischen Fragestellungen wird ebenso der SF-12 häufig eingesetzt, durchaus auch in Kombination mit dem EQ-5D. So untersuchten Xie et al. (2008) beispielsweise die gesundheitsbezogene Lebensqualität an Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen mit dem EQ-5D TTO, der EQ VAS und dem SF-12, ähnlich unserer Studie. Sie fanden überwiegend konsistente Ergebnisse mit allen Skalen, was für die Validität der einzelnen Skalen spricht, allerdings konnten nicht alle Skalen gleichermaßen beispielsweise die Signifikanz alters- und geschlechtsspezifischer Unterschiede aufzeigen. Assoziationen der Skalen untereinander wurden nicht berechnet (Xie et al., 2008).

4. Diskussion

Studien, welche sich mit dem direkten Vergleich der Messinstrumente EQ-5D und SF-12 befassen, tun dies meist vor dem Hintergrund, die Ergebnisse in einem gesundheitsökonomischen Kontext vergleichen zu können, wenn kein Nutzwert vorliegt. Das heißt, es wird versucht die Skalen des SF-12 mittels Mapping mit dem EQ-5D Nutzwert vergleichbar zu machen. Coca Perrillon et al. (2015) konnten zeigen, dass hierbei die Charakteristika des EQ-5D erhalten bleiben durch die Anwendung eines Finite Mixture Models, vor allem im Vergleich zu üblicheren Methoden wie bei dem Einsatz von Ordinary Least Squares Regression (Coca Perrillon et al., 2015). Insgesamt scheint der Vergleich des SF-12 mit dem EQ-5D in diesem Zusammenhang einer Reihe methodischer Herausforderungen zu unterliegen und ein Kompromiss darzustellen, von dem nur gebraucht werden sollte, wenn entsprechende Daten nicht erhoben wurden. Für die Planung von Studien mit gesundheitsökonomischer Fragestellung wird grundsätzlich der Einsatz eines Messinstruments mit einem Nutzwert empfohlen. Die Skalen sind, wie auch unsere berechneten Assoziationen zeigen, nicht durch einer der anderen Skalen zu ersetzen.

4.3.5. Begründung der Faktorenanalyse: ein neuer Quality-of-Life Score

Da die einzelnen Skalen nur schwach oder angedeutet miteinander assoziiert sind, gehen wir von einer Mehrdimensionalität des Konstrukts gesundheitsbezogene Lebensqualität aus. Zur weiteren Klärung dieser Frage bat sich die Durchführung einer explorativen Faktorenanalyse an. Weil es sich bei den Lebensqualitätsmaßen um stetige, aber verschieden skalierte Maßzahlen handelt, wurde die Korrelationsmatrix als Ausgangspunkt gewählt. Es ergaben sich vier Komponenten mit den Eigenwerten 2,52, 0,82, 0,4 und 0,25.

Wenn man dann das Kaiser-Kriterium anwendet (Auswahl der Dimensionen nach dem Kriterium Eigenwert > 1), so erscheint allerdings tatsächlich nur eine latente Dimension als belegt, die dann als globales Lebensqualitätsmaß zu deuten wäre. Unter diesen Umständen könnten die Kommunalitäten der einzelnen Lebensqualitätsmaße als Maß dafür verwendet werden, wie gut das jeweilige Lebensqualitätsmaß in diesem neu berechneten globalen Lebensqualitätsmaß repräsentiert ist. Demnach wäre die psychische Summenskala des SF-12 am schlechtesten repräsentiert. Zu untersuchen

4. Diskussion

wäre, ob sich das anders verhält bei einer anderen Studienpopulation, die beispielsweise eine deutlichere psychische Beeinträchtigung aufweist. Da außerdem keine der einzelnen Lebensqualitätsmaße mit dem latenten Faktor übereinstimmen, würde es sich daher aus statistischer Sicht anbieten, diesen latenten Faktor wirklich als neues globales Lebensqualitätsmaß zu definieren (hier Quality-of-Life Score genannt), von der eine höhere Reliabilität bei guter Interpretierbarkeit zu erwarten ist.

Der Eigenwert der zweiten Komponente ist allerdings mit 0,82 nah genug an der 1, um das Kaiser-Kriterium nicht zwingend erscheinen zu lassen und eine mögliche Zweidimensionalität der Lebensqualität in Erwägung zu ziehen. Es entstand eine rotierte Komponentenmatrix mit 2 Komponenten, aus der hervorgeht, dass eine Komponente weitgehend mit der körperlichen Summenskala des SF-12 identisch ist und die andere Komponente weitgehend mit der psychischen Summenskala des SF-12. Es scheint daher gerechtfertigt, den SF-12 als bevorzugtes Instrument zu verwenden, wenn man denn von der Zweidimensionalität des Konstrukt Lebensqualität überzeugt ist. Eine Faktorenlösung würde nur eine geringfügige Verbesserung bei einem erheblich größeren Messaufwand mit sich bringen. Die vier einzelnen Lebensqualitätsmaße wurden in einem rotierten Komponentenplot dargestellt. So erkennt man, dass die Lebensqualitätsmaße des EQ-5D, also der Nutzwert und die visuelle Analogskala, etwa in der Mitte zwischen den achsenspannenden Subskalen des SF-12 liegen.

Insgesamt stehen damit zwei mögliche Messkonzepte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Verfügung: das latente Konstrukt (ein neuer Quality-of-Life Score) auf der Basis der vier einzelnen Lebensqualitätsmaße, oder durch die Darstellung in der Ebene, die durch die Subskalen des SF-12 aufgespannt wird. Aus statistischer Sicht gibt es keine klare Präferenz.

In der Forschung um die gesundheitsbezogene Lebensqualität herrscht eine relative Experteneinigkeit über die Mehrdimensionalität des Konstrukts. So scheint der SF-12 tatsächlich als bevorzugtes Messinstrument eingesetzt werden zu können. Der Einsatz des EQ-5D scheint dann nur zusätzlich sinnvoll bei gesundheitsökonomischen Fragestellungen aufgrund des Nutzwerts.

4. Diskussion

So konnte bei den Korrelationen mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden, dass die meisten Einflussgrößen auf alle fünf Lebensqualitätsmaße wirken, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß. Tatsächlich scheint sich die gesamte klinisch relevante Information bereits in der ein- bzw. zweidimensionalen Lösung niederzuschlagen. Die Skalen des EQ-5D lassen keine darüberhinausgehende Zusatzinformation erkennen.

Für unsere Zwecke und weiteren Berechnungen erwies sich der Einsatz des neuen Quality-of-Life Score als besonders geeignet.

Die Häufigkeitsverteilung des neuen Quality-of-Life Scores ist optisch wesentlich leichter zu beurteilen. Die Schiefe ist sachgerecht erhalten geblieben, die Differenzierung feiner und wirkt definitiv weniger lückenhaft als die der einzelnen Lebensqualitätsmaße.

Auch bei der Betrachtung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Verlauf erweist sich der neue Quality-of-Life Score als elegantes Maß. Schaut man auf die Veränderungen in den 4 einzelnen Lebensqualitätsmaßen, so sind diese tatsächlich deutlich geringergradig assoziiert als die Ausgangsniveaus der einzelnen Patienten. Insgesamt erscheint damit die Veränderungsmessung in der Lebensqualität erstaunlich wenig reliabel. Hier zeigen sich nun die besonderen Möglichkeiten, die in der Definition eines latenten Lebensqualitäts-Scores liegen: der neue Quality-of-Life Score ist in den Veränderungen deutlich stärker mit den einzelnen Lebensqualitätsmaßzahlen assoziiert, als diese untereinander. Der Quality-of-Life Score erscheint damit hervorragend geeignet zur repräsentativen Veränderungsmessung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Das problematische Phänomen der Veränderungsmessung in der Lebensqualitätsmessung könnte dadurch erklärt werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität stark mit bestimmten beständigen Patienteneigenschaften korreliert ist, weswegen eingangs die Studienpopulation hinsichtlich ihrer Zusammensetzung und der Lebensqualitätskorrelationen detailliert beschrieben und diskutiert wurde.

Die Änderungssensitivität ist außerdem abhängig vom Messinstrument, zum Beispiel durch differenziertere Abstufungen der Antwortmöglichkeiten und unterliegt dem sogenannten Response-Shift, das heißt eine gemessene Veränderung kann eher auf innere Anpassungsprozesse der Krankheitsbewältigung zurückzuführen sein und nicht durch eine Veränderung der eigentlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tecic et al., 2009). Dies liegt natürlich an der Natur eines subjektiven Konstrukts, und stellt eine Herausforderung der Lebensqualitätsforschung dar.

4.3.6. Einfluss des Compliance Programms direkt auf die Lebensqualität

Nunmehr nicht unbedingt überraschend erwies sich der neue Quality-of-Life Score auch als hervorragend geeignet zum Nachweis eines positiven Effekts des Compliance Programms auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Auch nach Adjustierung für die tatsächliche Absenkung der Lipidwerte zeigt sich dieser positive Effekt praktisch unverändert. Damit wurde klar, dass das Compliance Programm auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht über den Weg der Lipidsenkung, sondern auf einem anderen Wege wirken muss. Dieser Effekt konnte übrigens auch mit den Subskalen des SF-12 nachgewiesen werden, so dass der neue Quality-of-Life Score für den Nachweis nicht zwingend erforderlich ist.

Welche Wege das Compliance Programm nehmen könnte um auf die Lebensqualität zu wirken sei hier diskutiert. Diverse Studien kommen überwiegend grundsätzlich zu dem übereinstimmenden Ergebnis, dass ein Compliance Programm (im weitesten Sinne) auch einen positiven Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat. Allerdings wird selten untersucht, ob dieser Effekt unabhängig von anderen Outcomes oder Eigenschaften ist.

Sugiyama et al. (2015) untersuchten die Wirkung einer self-management Education Intervention auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der psychischen Subskala des SF-12 an Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes mellitus. Sie konnten eine moderate Verbesserung der Lebensqualität in der Interventionsgruppe verzeichnen, ohne verbesserte Blutzuckerwerte. Ähnlich unserer Ergebnisse schlussfolgern sie, die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

4. Diskussion

könne ein zusätzlicher eigenständiger Vorteil einer solchen Intervention sein (Sugiyama et al., 2015).

Eine weitere Studie, welche die Wirkung eines self-management Programms auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersuchte, fand ebenfalls eine Verbesserung der Lebensqualität, wie auch weniger Vorstellungen in der Rettungsstelle oder Krankenhausaufenthalte. Sie schrieben den Effekt „globalen“ Wirkungsmechanismen des Programms zu. Untersucht wurden Patienten mit stabiler COPD mittels des St George's Respiratory Questionnaire (Labrecque et al., 2011).

Eine Meta-Analyse untersuchte die Wirkung von self-management Interventionen an Patienten mit stabiler Angina pectoris. Sie konnten in den Interventionsgruppen eine Verbesserung der Symptomatik aufzeigen, jedoch keinen positiven Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (McGillion et al., 2014).

Mansouri et al. (2019) untersuchten den Effekt eines Edukationsprogramms nach Roy's Adaptionmodell an Patienten mit Herzinsuffizienz. Sie konnten mittels eines spezifischen Fragebogens und dem Minnesota Quality of Life Questionnaire einen signifikanten Anstieg der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nachweisen. Weitere klinische Outcomes oder Korrelationen wurden nicht untersucht (Mansouri et al., 2019).

Auch wir haben in unserer Studie nicht untersucht, ob der positive Effekt des Compliance Programms auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität beispielsweise mit einer Gewichtsreduktion, körperlicher Aktivität, gesunder Ernährung oder der Medikamentenadhärenz korreliert, was natürlich Ziele des Compliance Programms waren (die dann auf die Lipidwerte wirken sollten).

Die oben genannten Studien sowie unsere Ergebnisse verdeutlichen die Schwierigkeit, eine konsistente Annahme über mögliche Wege der Wirkung eines Compliance Programms auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu formulieren. Die Interventionsprogramme sind sehr verschieden, die Patientenkohorten unterschiedlich sowie die eingesetzten Messinstrumente.

Eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse von Jonkman et al. (2016) ging der Frage nach, welche Komponenten einer self-management Intervention zur

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von chronisch erkrankten Patienten (Herzinsuffizienz, COPD und Diabetes mellitus Typ 2) beitragen. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Interventionen grundsätzlich zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen, die Interventionen jedoch hoch heterogen waren und dass daher keine bevorzugten Komponenten identifiziert werden konnten. Der zugrundeliegende Wirkmechanismus verbleibe unklar (Jonkman et al., 2016).

Hinzu kommen Phänomene wie der bereits erwähnte Response-Shift. Auch die in der hiesigen Hypothese formulierte Möglichkeit der Wirkung über die Selbstwirksamkeit als gemeinsames Merkmal von Compliance und gesundheitsbezogener Lebensqualität ist eine Beschreibung eines Umweges, nämlich der, über die Selbstwirksamkeit. Insgesamt muss man anerkennen, dass eine direkte Wirkung auf ein so komplexes Konstrukt wie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität methodisch nahezu unmöglich nachzuweisen ist. Am Ende bleibt der Fokus auf einer bestimmten Fragestellung, zum Beispiel nach der klinischen oder gesundheitsökonomischen Relevanz eines Compliance Programms.

4.4. Schlussfolgerung

Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein Compliance Programm einen positiven Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat, ohne den Weg über die Lipidsenkung zu nehmen. Wenn man gesundheitsbezogene Lebensqualität als bedeutsamen zusätzlichen und eigenständigen Outcome eines Compliance Programms annimmt, so impliziert diese Arbeit einen weiteren Nutzen für den regelhaften Einsatz eines solchen Programms bei der ambulanten Behandlung von Hypercholesterinämie.

Im Idealfall ist der Einsatz eines solchen Programms standardisiert und in den Leitlinien verankert. Hierfür ist noch weitere Forschung erforderlich, insbesondere bezüglich der Zusammenstellung eines Compliance Programms. Welcher theoretische Ansatz ist geeignet, soll es krankheitsspezifisch sein, oder auf individuelle Bedürfnisse ausgerichtet? Bei der Untersuchung der Effektivität sollten entsprechend Korrelationen untersucht werden, zu anderen Outcomes, zu Patienteneigenschaften,

4. Diskussion

zum gesundheitsökonomischen Nutzen und natürlich zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Bezüglich der Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt diese Arbeit den Vorteil eines anhand der 4 erhobenen Lebensqualitätsskalen neu berechneten latenten Faktors, dem Quality-of-Life Score. Hiermit lassen sich Verteilungen eleganter darstellen, Veränderungen über die Zeit und Unterschiede der Kontroll- und Interventionsgruppen eindeutiger verzeichnen. Dieser Faktor müsste jedoch für jede weitere Untersuchung neu berechnet werden, was allerdings nicht zwingend notwendig ist, da sich die Ergebnisse auch mit dem SF-12 nachweisen lassen. Der SF-12 scheint daher das bevorzugte Messinstrument, wobei dies natürlich von der jeweiligen Fragestellung abhängt. So wäre der EuroQoL aufgrund des Nutzwertes zusätzlich für gesundheitsökonomische Fragestellungen sinnvoll.

Bis es zu einem systematischen Einsatz eines Compliance Programms in der ambulanten Versorgung der Hypercholesterinämie kommt, ist es für den Hausarzt zunächst praxistauglicher grundsätzlich um diesen weiteren positiven Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu wissen, sodass eine motivationale und aufklärende Haltung nicht nur bezüglich der Lipidwerte lohnenswert ist. Die Etablierung eines vollständigen Programms scheint jedoch eminent wichtig. So zeigen unsere Daten beispielsweise, dass der positive Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität sofort nachlässt, sobald das Programm nur teilweise oder unsicher erhalten wurde.

LITERATURVERZEICHNIS

- Anderson, K. M., Wilson, P. W., Odell, P. M., & Kannel, W. B. (1991). An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*, 83(1), 356–362. <https://doi.org/10.1161/01.cir.83.1.356>
- Bandura, A. (1977). *Social Learning Theory*. Upper Saddle River: Prentice Hall
- Bize, R., Johnson, J. A., & Plotnikoff, R. C. (2007). Physical activity level and health-related quality of life in the general adult population: a systematic review. *Preventive Medicine*, 45(6), 401-415.
- Bouchard, M. H., Dragomir, A., Blais, L., Bérard, A., Pilon, D., & Perreault, S. (2007). Impact of adherence to statins on coronary artery disease in primary prevention. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(6), 698–708. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02828.x>
- Bradford, R. H., Shear, C. L., Chremos, A. N., Franklin, F. A., Hesney, M., Higgins, J., Langendörfer, A., Pool, J.L., Schnaper, H. & Stephenson, W. P. (1990). Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study: design and patient characteristics of a double-blind, placebo-controlled study in patients with moderate hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*, 66(8), B44-B55.
- Brink, E., Alsén, P., Herlitz, J., Kjellgren, K., & Cliffordson, C. (2012). General self-efficacy and health-related quality of life after myocardial infarction. *Psychology, Health & Medicine*, 17(3), 346–355. <https://doi.org/10.1080/13548506.2011.608807>
- Bueno Gómez, M., Barrionuevo Sancho, M. D., Fikri Benbrahim, N., & García-Jiménez, E. (2008). Causas de incumplimiento de los pacientes que acuden a una farmacia comunitaria de Granada [Causes of non-compliance of patients who attend a community pharmacy in Granada]. *Atencion Primaria*, 40(2), 105–106. <https://doi.org/10.1157/13116162>
- Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). *Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand: Handbuch für die deutschsprachige Fragebogenversion*. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie.
- Bullinger, M. (2000). Lebensqualität – Aktueller Stand und neuere Entwicklungen der internationalen Lebensqualitätsforschung. In Ravens-Sieberer, U. & Cieza, A. (Hrsg.). (2000). *Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin*. Landsberg: ecomed
- Bullinger, M. (2013). *Das Konzept der Lebensqualität in der Medizin: Entwicklung und heutiger Stellenwert*. https://www.iqwig.de/veranstaltungen/hs13_bullinger_das_konzept_der_lebensqualitaet_in_der_medizin.pdf?rev=187734 (abgerufen 02.04.2021)
- Bundesgesundheitsministerium. (2021). *Rauchen*. bundesgesundheitsministerium. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen.html> (abgerufen 17.03.2021)
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. (2018). *Gesundheit*. <https://www.leitbegriffe.bzga.de/alphabetisches-verzeichnis/gesundheit/> (abgerufen 02.04.2021)
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. (2020). *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*. <https://www.leitbegriffe.bzga.de/alphabetisches-verzeichnis/gesundheitsbezogene-lebensqualitaet/> (abgerufen 02.04.2021)

- Bundeszentrale für politische Bildung. (2020). *Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht*. bpb. <https://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61538/altersgruppen> (abgerufen 12.03.2021)
- Bundeszentrale für politische Bildung. (2014). *Bildungsstand der Bevölkerung*. bpb. <https://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61656/bildungsstand> (abgerufen 16.03.2021)
- Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., Hoes, A. W., Jennings, C. S., Landmesser, U., Pedersen, T. R., Reiner, Ž., Riccardi, G., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., Verschuren, W., Vlachopoulos, C., Wood, D. A., Zamorano, J. L., Cooney, M. T., & ESC Scientific Document Group (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 37(39), 2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
- Cho, S. M. J., Lee, H. J., Shim, J. S., Song, B. M., & Kim, H. C. (2020). Associations between age and dyslipidemia are differed by education level: The Cardiovascular and Metabolic Diseases Etiology Research Center (CMERC) cohort. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 1-12.
- Coca Perrillon, M., Shih, Y. C. T., & Thisted, R. A. (2015). Predicting the EQ-5D-3L preference index from the SF-12 health survey in a national US sample: a finite mixture approach. *Medical Decision Making*, 35(7), 888-901.
- De Smedt, D., Clays, E., Annemans, L., Doyle, F., Kotseva, K., Pająk, A., Prugger, C., Jennings, C., Wood, D., & De Bacquer, D. (2013). Health related quality of life in coronary patients and its association with their cardiovascular risk profile: results from the EUROASPIRE III survey. *International Journal of Cardiology*, 168(2), 898–903. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.053>
- Düsing, R. (2006). Therapietreue bei medikamentöser Behandlung. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 131(46 spezial), H28-H30.
- Dyer, M. T., Goldsmith, K. A., Sharples, L. S., & Buxton, M. J. (2010). A review of health utilities using the EQ-5D in studies of cardiovascular disease. *Health and Quality of Life Outcomes*, 8, 13. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-8-13>
- Emery, C. F., Frid, D. J., Engebretson, T. O., Alonzo, A. A., Fish, A., Ferketich, A. K., Reynolds, N. R., Dujardin, J. P., Homan, J. E., & Stern, S. L. (2004). Gender differences in quality of life among cardiac patients. *Psychosomatic Medicine*, 66(2), 190–197. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000116775.98593.f4>
- Englert, H., Müller-Nordhorn, J., Seewald, S., Sonntag, F., Völler, H., Meyer-Sabellek, W., Wegscheider, K., Windler, E., Katus, H., & Willich, S. N. (2010). Is patient self-report an adequate tool for monitoring cardiovascular conditions in patients with hypercholesterolemia?. *Journal of Public Health (Oxford, England)*, 32(3), 387–394. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdq013>
- Gandek, B., Ware, J. E., Aaronson, N. K., Apolone, G., Bjorner, J. B., Brazier, J. E., Bullinger, M., Kaasa, S., Lepelge, A., Prieto, L., & Sullivan, M. (1998). Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51(11), 1171–1178. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00109-7](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00109-7)
- Gehi, A. K., Ali, S., Na, B., & Whooley, M. A. (2007). Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Archives of Internal Medicine*, 167(16), 1798–1803. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.16.1798>

- Gesundheitsberichtsberichterstattung des Bundes. (2017). *Body-Mass-Index der Bevölkerung*. gbe-bund. https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=52154346&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=434&p_indsp=16947904&p_ityp=H&p_fid= (abgerufen 18.03.2021)
- Gil-Guillén, V., Merino-Sánchez, J., Sánchez-Ruiz, T., Amorós-Barber, T., Aznar-Vicente, J., Abellán-Alemán, J., Llisterri-Caro, J. L., Orozco-Beltrán, D., & Grupo de investigación del estudio Mediterránea (2009). Valoración del riesgo cardiovascular en la fase transversal del estudio Mediterránea [Evaluation of cardiovascular risk in the cross-sectional phase of the Mediterranean Study]. *Revista Clínica Española*, 209(5), 211–220. [https://doi.org/10.1016/s0014-2565\(09\)71237-8](https://doi.org/10.1016/s0014-2565(09)71237-8)
- Goldenberg, M., Danovitch, I., & IsHak, W. W. (2014). Quality of life and smoking. *The American Journal on Addictions*, 23(6), 540-562.
- Goodman, S. G., Langer, A., Bastien, N. R., McPherson, R., Francis, G. A., Genest Jr, J. J., Leiter, A. L. & DYSIS Canadian Investigators. (2010). Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in Canada: results of the DYSlipidemia International Study (DYSIS). *Canadian Journal of Cardiology*, 26(9), e330-e335.
- Gößwald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E., & Busch, M. A. (2013). Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 650-655.
- Hagiwara, N., Kawada-Watanabe, E., Koyanagi, R., Arashi, H., Yamaguchi, J., Nakao, K., Tobaru, T., Tanaka, H., Oka, T., Endoh, Y., Saito, K., Uchida, T., Matsui, K., & Ogawa, H. (2017). Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *European Heart Journal*, 38(29), 2264–2276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx162>
- Hasford J. (1997). Compliance-Noncompliance in der Hochdruckbehandlung. In Dieter Klaus (Hrsg.), *Manuale Hypertonicum VIII-8-GW* (S.1-11). Deisenhofen: Dusterl-Verlag Dr. Karl Feistle.
- Hong, T. B., Oddone, E. Z., Dudley, T. K., & Bosworth, H. B. (2006). Medication barriers and anti-hypertensive medication adherence: the moderating role of locus of control. *Psychology, Health & Medicine*, 11(1), 20–28. <https://doi.org/10.1080/14786430500228580>
- Hurrelmann, K. & Richter, M. (Hrsg.). (2013). *Gesundheits- und Medizinsoziologie – Eine Einführung in die sozialwissenschaftliche Gesundheitsforschung*. Weinheim Basel: Beltz Verlag
- Jacobson, A. M. (1997, January). Quality of Life in Patients With Diabetes Mellitus. In *Seminars in Clinical Neuropsychiatry* (Vol. 2, No. 1, pp. 82-93).
- Jonkman, N. H., Schuurmans, M. J., Groenwold, R. H., Hoes, A. W., & Trappenburg, J. C. (2016). Identifying components of self-management interventions that improve health-related quality of life in chronically ill patients: Systematic review and meta-regression analysis. *Patient Education and Counseling*, 99(7), 1087-1098.
- Karimi, M., & Brazier, J. (2016). Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference?. *Pharmacoeconomics*, 34(7), 645–649. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>
- Kim, H. Y., Lee, J. A., Kim, Y. S., Sunwoo, S., Oh, H. J., Kim, C. S., Yum, K., Choi, C., Jeong, Y. S., Song, S. W., Kim, D. H., & Kim, Y. S. (2012). Factors of compliance in patients

- with hypercholesterolemia using rosuvastatin in primary care. *Korean Journal of Family Medicine*, 33(5), 253–261. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2012.33.5.253>
- Ko, H. Y., Lee, J. K., Shin, J. Y., & Jo, E. (2015). Health-Related Quality of Life and Cardiovascular Disease Risk in Korean Adults. *Korean Journal of Family Medicine*, 36(6), 349–356. <https://doi.org/10.4082/kjfm.2015.36.6.349>
- Kopy, E.-M. (2011). *Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Verlauf bei Männern und Frauen mit Hypercholesterinämie*. Dissertation der Charité – Universitätsmedizin Berlin.
- Laaser, U. & Breckenkamp, J. (2006). Trends in risk factor control in Germany 1984-1998: high blood pressure and total cholesterol. *The European Journal of Public Health*, 16(2), 217-222.
- Labrecque, M., Rabhi, K., Laurin, C., Favreau, H., Moullec, G., Lavoie, K., & Julien, M. (2011). Can a self-management education program for patients with chronic obstructive pulmonary disease improve quality of life?. *Canadian Respiratory Journal*, 18(5), e77-e81.
- Li, C., Ford, E. S., Mokdad, A. H., Balluz, L. S., Brown, D. W., & Giles, W. H. (2008). Clustering of cardiovascular disease risk factors and health-related quality of life among US adults. *Value in Health: the Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 11(4), 689–699. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00307.x>
- Loveman, E., Frampton, G. K., & Clegg, A. J. (2008). The clinical effectiveness of diabetes education models for Type 2 diabetes: a systematic review. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 12(9), 1–iii. <https://doi.org/10.3310/hta12090>
- Ludt, S., Wensing, M., Szecsenyi, J., van Lieshout, J., Rochon, J., Freund, T., Campbell, S. M., & Ose, D. (2011). Predictors of health-related quality of life in patients at risk for cardiovascular disease in European primary care. *PloS One*, 6(12), e29334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029334>
- Mann, D. M., Woodward, M., Muntner, P., Falzon, L., & Kronish, I. (2010). Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *The Annals of Pharmacotherapy*, 44(9), 1410–1421. <https://doi.org/10.1345/aph.1P150>
- Mann, S., Beedie, C., & Jimenez, A. (2014). Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 44(2), 211–221. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0110-5>
- Mansouri, A., Baraz, S., Elahi, N., Malehi, A. S., & Saberipour, B. (2019). The effect of an educational program based on Roy's adaptation model on the quality of life of patients suffering from heart failure: A clinical trial study. *Japan Journal of Nursing Science*, 16(4), 459-467.
- Márquez Contreras, E., Casado Martínez, J. J., Corchado Albalat, Y., Chaves González, R., Grandío, A., Losada Velasco, C., Obando, J., de Eugenio, J. M., & Barrera, J. M. (2004). Eficacia de una intervención para mejorar el cumplimiento terapéutico en las dislipemias [Efficacy of an intervention to improve treatment compliance in hyperlipidemias]. *Atencion Primaria*, 33(8), 443–450. [https://doi.org/10.1016/s0212-6567\(04\)79430-5](https://doi.org/10.1016/s0212-6567(04)79430-5)
- Márquez Contreras, E., Gil Guillén, V., Casado Martínez, J. J., Martel Claros, N., De la Figuera von Wichmann, M., Martín de Pablos, J. L., Atienza Martín, F., Gros García, T., & Espinosa García, J. (2006). Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005 [Analysis of studies published on hypertension treatment non-compliance in Spain between 1984 and 2005]. *Atencion Primaria*, 38(6), 325–332. <https://doi.org/10.1157/13093369>

- Martin, L. R., Haskard-Zolnierok, K. B. & DiMatteo, M. R. (2010). *Health Behavior Change and Treatment Adherence*. New York: Oxford University Press
- McGillion, M., O'Keefe-McCarthy, S., Carroll, S. L., Victor, J. C., Cosman, T., Cook, A., Hanlon, J. G., Jolicoeur, E. M., Jamal, N., McKelvie, R., & Arthur, H. M. (2014). Impact of self-management interventions on stable angina symptoms and health-related quality of life: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 14(1), 1-10.
- Mongkhon, P., Ashcroft, D. M., Scholfield, C. N., & Kongkaew, C. (2018). Hospital admissions associated with medication non-adherence: a systematic review of prospective observational studies. *BMJ Quality & Safety*, 27(11), 902–914. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2017-007453>
- Morisky, D. E., Levine, D. M., Green, L. W., Shapiro, S., Russell, R. P., & Smith, C. R. (1983). Five-year blood pressure control and mortality following health education for hypertensive patients. *American Journal of Public Health*, 73(2), 153–162. <https://doi.org/10.2105/ajph.73.2.153>
- Müller, C. (2001). *"Sie müssen an Ihre Heilung glauben!" Paul Dubois (1848-1918): Ein vergessener Pionier der Psychotherapie*. Basel: Schwabe Verlagsgruppe AG
- Müller-Nordhorn, J., Reinhold, T., Sonntag, F., Wegscheider, K. & Willich, S. N. (2007). Projected trends in costs of patients with hypercholesterolemia in Germany – based on results of the ORBITAL Study. *E-Journal Cardiology Practice* 2007, 6(2).
- Müller-Nordhorn, J., Englert, H., Wegscheider, K., Berger, H., Sonntag, F., Völler, H., Meyer-Sabellek, W., Reinhold, T., Windler, E., Katus, H. A., & Willich, S. N. (2008). Productivity loss as a major component of disease-related costs in patients with hypercholesterolemia in Germany. *Clinical Research in Cardiology*, 97(3), 152–159. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0602-0>
- Müller-Nordhorn, J., Muckelbauer, R., Englert, H., Grittner, U., Berger, H., Sonntag, F., Völler, H., Prugger, C., Wegscheider, K., Katus, H. A., & Willich, S. N. (2014). Longitudinal association between body mass index and health-related quality of life. *PloS One*, 9(3), e93071. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093071>
- National Library of Medicine (2021). Pubmedabfrage. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=quality+of+life&timeline=expanded> (abgerufen 02.04.2021)
- Neuhauser, H., Thamm, M., & Ellert, U. (2013). Blutdruck in Deutschland 2008–2011. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 795-801.
- Nieuwlaat, R., Wilczynski, N., Navarro, T., Hobson, N., Jeffery, R., Keepanasseril, A., Agoritsas, T., Mistry, N., Iorio, A., Jack, S., Sivaramalingam, B., Iserman, E., Mustafa, R. A., Jedraszewski, D., Cotoi, C., & Haynes, R. B. (2014). Interventions for enhancing medication adherence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(11), CD000011. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub4>
- Norris, S. L., Lau, J., Smith, S. J., Schmid, C. H., & Engelgau, M. M. (2002). Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care*, 25(7), 1159–1171. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.7.1159>
- Nutbeam, D. (1998). Health promotion glossary. *Health Promotion International*, 13(4), 349-364.
- Odom, E. C., Fang, J., Zack, M., Moore, L., & Loustalot, F. (2016). Associations Between Cardiovascular Health and Health-Related Quality of Life, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2013. *Preventing Chronic Disease*, 13, E99. <https://doi.org/10.5888/pcd13.160073>

- Parhofer, K. G. (2016). The treatment of disorders of lipid metabolism. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(15), 261.
- Párraga-Martínez, I., Rabanales-Sotos, J., Lago-Deibe, F., Téllez-Lapeira, J. M., Escobar-Rabadán, F., Villena-Ferrer, A., Blasco-Valle, M., Ferreras-Amez, J. M., Morena-Rayó, S., del Campo-del Campo, J. M., Ayuso-Raya, M. C., & Pérez-Pascual, J. J. (2015). Effectiveness of a combined strategy to improve therapeutic compliance and degree of control among patients with hypercholesterolaemia: a randomised clinical trial. *BMC Cardiovascular Disorders*, 15, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-15-8>
- Parris, E. S., Lawrence, D. B., Mohn, L. A., & Long, L. B. (2005). Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*, 28(3), 595–599. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.595>
- Pequeno, N., Cabral, N., Marchioni, D. M., Lima, S., & Lyra, C. O. (2020). Quality of life assessment instruments for adults: a systematic review of population-based studies. *Health and Quality of Life Outcomes*, 18(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01347-7>
- Perkins, H. Y., Baum, G. P., Taylor, C. L., & Basen-Engquist, K. M. (2009). Effects of treatment factors, comorbidities and health-related quality of life on self-efficacy for physical activity in cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 18(4), 405–411. <https://doi.org/10.1002/pon.1535>
- Peters, M., Potter, C. M., Kelly, L., & Fitzpatrick, R. (2019). Self-efficacy and health-related quality of life: a cross-sectional study of primary care patients with multi-morbidity. *Health and Quality of Life Outcomes*, 17(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1103-3>
- Pigou, A. C. (1920). *The Economics of Welfare*. London: Macmillan and Co.
- Rabin, R., & de Charro, F. (2001). EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*, 33(5), 337–343. <https://doi.org/10.3109/07853890109002087>
- Reiner, Z., Sonicki, Z., & Tedeschi-Reiner, E. (2010). Public perceptions of cardiovascular risk factors in Croatia: the PERCRO survey. *Preventive Medicine*, 51(6), 494–496. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.09.015>
- Reiner, Z., Catapano, A. L., De Backer, G., Graham, I., Taskinen, M. R., Wiklund, O., Agewall, S., Alegria, E., Chapman, M. J., Durrington, P., Erdine, S., Halcox, J., Hobbs, R., Kjekshus, J., Filardi, P. P., Riccardi, G., Storey, R. F., Wood, D., & ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees (2011). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 32(14), 1769–1818. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>
- Robert Koch Institut (2020). *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*. https://www.rki.de/DE/Content/GesundAZ/G/Gesundheitsbezogene_Lebensqualitaet/Gesundheitsbezogene_Lebensqualitaet_inhalt.html (abgerufen 02.04.2021)
- Rütten, A., & Pfeifer, K. (Eds.). (2017). *Nationale Empfehlungen für Bewegung und Bewegungsförderung*. Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung.
- Sabaté, E., & Sabaté, E. (Eds.). (2003). *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization.
- Sachverständigenrat Gesundheit, (2009). *Koordination und Integration-Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens*. Sondergutachten 2009, Kurzfassung. https://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/Gutachten/Sondergutachten_2009/Kurzfassung_2009.pdf (abgerufen 01.04.2021)

- Scheidt-Nave, C., Du, Y., Knopf, H., Schienkiewitz, A., Ziese, T., Nowossadeck, E., Gößwald, A., & Busch, M. A. (2013). Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) [Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 661–667. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1670-0>
- von der Schulenburg, J. M., Claes, C., Greiner, W. & Uber, A (1998). Die deutsche Version des EuroQol Fragebogens. (The German Version of the EuroQol Questionnaire). *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften*. 6, 3-20.
- Second Joint Task Force of European and other Societies (1998). Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. (1998). *European Heart Journal*, 19(10), 1434–1503. <https://doi.org/10.1053/euhj.1998.1243>
- Seewald, S. (2009). *Validierung von Eigenangaben zu Herz-Kreislauf-erkrankungen, koronarvaskulären Risikofaktoren und Medikation*. Dissertation der Charité – Universitätsmedizin Berlin.
- Stranges, S., Notaro, J., Freudenheim, J. L., Calogero, R. M., Muti, P., Farinero, E., Russell, M., Nochajski, T. H., & Trevisan, M. (2006). Alcohol drinking pattern and subjective health in a population-based study. *Addiction (Abington, England)*, 101(9), 1265-1276. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01517.x>
- Sugiyama, T., Steers, W. N., Wenger, N. S., Duru, O. K., & Mangione, C. M. (2015). Effect of a community-based diabetes self-management empowerment program on mental health-related quality of life: a causal mediation analysis from a randomized controlled trial. *BMC Health Services Research*, 15(1), 1-9.
- Tamayo, T., Brinks, R., Hoyer, A., Kuß, O., & Rathmann, W. (2016). The prevalence and incidence of diabetes in Germany: an analysis of statutory health insurance data on 65 million individuals from the years 2009 and 2010. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(11), 177.
- Tecic, T., Büssing, A., Althaus, A., & Neugebauer, E. A. (2009). Übersichten-Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Arzneimitteltherapie*, 27(12), 375.
- Thefeld, W. (2000). Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 43(6), 415-423.
- Trevisol, D. J., Moreira, L. B., Kerkhoff, A., Fuchs, S. C., & Fuchs, F. D. (2011). Health-related quality of life and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Hypertension*, 29(2), 179-188.
- Van Dijk, A. P., Toet, J., & Verdurmen, J. E. (2004). The relationship between health-related quality of life and two measures of alcohol consumption. *Journal of Studies on Alcohol*, 65(2), 241–249. <https://doi.org/10.15288/jsa.2004.65.241>
- Ware, J. E., Kosinski, M., Keller, S. D. (1998). *SF-12: how to score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales*. 3rd ed. Lincoln: QualityMetric Incorporated.
- Westin, L., Nilstun, T., Carlsson, R., & Erhardt, L. (2005). Patients with ischemic heart disease: quality of life predicts long-term mortality. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 39(1-2), 50-54.
- WHO. (1993). Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Quality of Life Research: an International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 2(2), 153–159.

- WHOQoL. (1995). The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine* (1982), 41(10), 1403–1409. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k)
- Willich, S. N., Müller-Nordhorn, J., Sonntag, F., Völler, H., Meyer-Sabellek, W., Wegscheider, K., Windler, E., & Katus, H. (2004). Economic evaluation of a compliance-enhancing intervention in patients with hypercholesterolemia: design and baseline results of the Open Label Primary Care Study: Rosuvastatin Based Compliance Initiatives To Achievements of LDL Goals (ORBITAL) study. *American Heart Journal*, 148(6), 1060–1067. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.05.032>
- Willich, S. N., Englert, H., Sonntag, F., Völler, H., Meyer-Sabellek, W., Wegscheider, K., Windler, E., Katus, H., & Müller-Nordhorn, J. (2009). Impact of a compliance program on cholesterol control: results of the randomized ORBITAL study in 8108 patients treated with rosuvastatin. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 16(2), 180–187. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3283262ac3>
- World Health Organization. (2021). *Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability*. (2019). who. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates> (abgerufen 30.03.2021)
- Xi, B., Veeranki, S. P., Zhao, M., Ma, C., Yan, Y., & Mi, J. (2017). Relationship of alcohol consumption to all-cause, cardiovascular, and cancer-related mortality in US adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(8), 913-922.
- Xie, J., Wu, E. Q., Zheng, Z. J., Sullivan, P. W., Zhan, L., & Labarthe, D. R. (2008). Patient-reported health status in coronary heart disease in the United States. *Circulation*, 118(5), 491-497.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Celia Maria Marx, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einfluss eines Compliance-fördernden Programms auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Hypercholesterinämie in Deutschland im Rahmen der ORBITAL-Studie (Open Label Primary Care Study: Rosuvastatin Based Compliance Initiatives To Achievements of LDL-Goals)“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Stefan N. Willich, MPH, MBH, für die Ermöglichung dieser Dissertation.

Weiter bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Jacqueline Müller-Nordhorn, DPH, für die einführende Betreuung in das Thema.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Karl Wegscheider für die Durchführung der statistischen Analyse.

Ein herzliches Dankeschön gilt Frau Priv.-Doz. Dr. med. Anne Berghöfer für die intensive Betreuung, immerwährende Ansprechbereitschaft, wertvollen Anregungen und konstruktive Zusammenarbeit.

Zuletzt bedanke ich mich bei allen, insbesondere bei meinen Eltern und meinem Ehemann, die mich während der Arbeitsphasen der letzten Jahre immer unterstützt und ausgehalten haben.