

**Aus dem Stoffwechsel-Centrum des Virchow Klinikums der Medizinischen  
Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin**

**DISSERTATION**

**Entwicklung der koronararteriellen Verkalkung in der  
Elektronenstrahltomographie  
bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2**

**Hochdosierte Therapie mit Simvastatin im  
Vergleich zur Standardtherapie (80 mg versus 20 mg)**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marlene Kaiser

aus Berlin

**Gutachter:**

1. Priv.-Doz. Dr. med. U. Plöckinger

2. Prof. Dr. A. Jörns

3. Prof. Dr. med. U. Müller

**Datum der Promotion:** 25.08.2008

---

## Inhaltsübersicht

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>A Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>B Fragestellung</b> .....	<b>18</b>
<b>C Patienten und Methoden</b> .....	<b>19</b>
<b>D Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>
<b>E Diskussion</b> .....	<b>49</b>
<b>F Zusammenfassung</b> .....	<b>61</b>
<b>G Ausblick</b> .....	<b>62</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>63</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>76</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>79</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>80</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>81</b>
<b>Curriculum Vitae</b> .....	<b>82</b>
<b>Erklärung</b> .....	<b>83</b>

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>5</b>
<b>A. 1</b>	<b>Hintergrund der Arbeit .....</b>	<b>5</b>
<b>A. 2</b>	<b>Diabetes Mellitus Typ 2.....</b>	<b>5</b>
	A. 2.1 Prävalenz und Inzidenz .....	5
	A. 2.2 Definition und Ätiopathogenese.....	6
	A. 2.3 Diabetische Dyslipoproteinämie, Teil des Metabolisches Syndrom....	7
	A. 2.4 Folgeerkrankungen.....	9
<b>A. 3</b>	<b>Koronare Herzkrankheit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.....</b>	<b>10</b>
	A. 3.1 Atherosklerose/KHK.....	10
	A. 3.2 Morbidität und Mortalität.....	10
	A. 3.3 Risikofaktoren und deren Beeinflussung .....	11
<b>A. 4</b>	<b>HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine).....</b>	<b>11</b>
	A. 4.1 Wirksamkeit .....	11
	A. 4.2 Indikation und Dosisfindung.....	12
	A. 4.3 Unerwünschte Wirkungen/ Nebenwirkungen .....	13
<b>A. 5</b>	<b>Elektronenstrahltomographie (EBCT).....</b>	<b>14</b>
	A. 5.1 Funktionsprinzip des EBCT .....	14
	A. 5.2 Agatston-Score.....	14
	A. 5.3 Zusammenhang zwischen Koronarkalk und Atherosklerose.....	15
	A. 5.4 Zusammenhang zwischen Koronarkalk und Koronarstenosen .....	16
	A. 5.5 Prognostische Wertigkeit des EBCT für die kardiovaskuläre Riskoeinschätzung.....	16
	A. 5.6 Effekt der HMG-CoA Reduktase Inhibitoren auf den Koronarkalk ..	16
<b>A. 6</b>	<b>Finanzielle Aspekte des Diabetes Mellitus für das Gesundheitssystem.....</b>	<b>17</b>

---

<b>B</b>	<b>Fragestellung</b> .....	<b>18</b>
<b>C</b>	<b>Patienten und Methoden</b> .....	<b>19</b>
<b>C. 1</b>	<b>Studiendesign</b> .....	<b>19</b>
	C. 1.1 Planung und Durchführung .....	19
	C. 1.2 Einschlusskriterien .....	19
	C. 1.3 Ausschlusskriterien .....	19
	C. 1.4 Randomisation.....	20
<b>C. 2</b>	<b>Patientenkollektiv</b> .....	<b>20</b>
<b>C. 3</b>	<b>Diagnostik</b> .....	<b>21</b>
	C. 3.1 Untersuchungsmethoden .....	21
	C. 3.2 Laboruntersuchungen .....	21
	C. 3.3 Langzeitblutdruckmessung (24-Stunden-Messung).....	22
	C. 3.4 Belastungs- Elektrokardiogramm (EKG).....	22
	C. 3.5 Stressechokardiographie.....	24
	C. 3.6 Dopplersonographie der Aa. carotides zur Bestimmung der Intima media Dicke.....	26
	C. 3.7 Elektronenstrahltomographie (EBCT) .....	27
<b>C. 4</b>	<b>Statistische Methoden</b> .....	<b>28</b>
<b>D</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>
<b>D. 1</b>	<b>Gruppenvergleich bei Erstvorstellung</b> .....	<b>31</b>
	D. 1.1 EBCT .....	31
	D. 1.2 LDL .....	33
	D. 1.3 KHK beeinflussende Faktoren .....	33
<b>D. 2</b>	<b>Verlauf</b> .....	<b>34</b>
	D. 2.1 Simvastatindosis .....	34
	D. 2.2 EBCT.....	36
	D. 2.3 LDL .....	40

---

D. 2.4	KHK beeinflussende Faktoren .....	41
D. 2.5	Multiple Regressionsanalyse .....	42
<b>D. 3</b>	<b>Gruppenvergleich nach 24 Monaten .....</b>	<b>45</b>
D. 3.1	EBCT .....	45
D. 3.2	LDL .....	47
D. 3.3	KHK beeinflussende Faktoren .....	48
<b>E</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>49</b>
<b>E. 1</b>	<b>Anzahl der Probanden .....</b>	<b>49</b>
<b>E. 2</b>	<b>Statintherapie .....</b>	<b>50</b>
E. 2.1	Abweichungen von der Randomisationsdosis .....	50
E. 2.2	Entwicklung von LDL unter hochdosierter Statintherapie .....	51
E. 2.3	Entwicklung von HDL unter Statintherapie .....	55
<b>E. 3</b>	<b>EBCT .....</b>	<b>56</b>
<b>E. 4</b>	<b>Zukünftige Therapie der Hypercholesterinämie .....</b>	<b>59</b>
<b>F</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>61</b>
<b>G</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>62</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>63</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>79</b>
	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>80</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>81</b>
	<b>Curriculum Vitae .....</b>	<b>82</b>
	<b>Erklärung .....</b>	<b>83</b>

---

## **A Einleitung**

### **A. 1 Hintergrund der Arbeit**

Weltweit ist eine Zunahme der Inzidenz und Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) zu verzeichnen [6,52]. Makroangiopathische Komplikationen, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen, sind die Hauptursache für die hohe Morbidität und Mortalität bei Diabetikern [52,131].

Atherosklerotische Gefäßveränderungen treten beim DM2 in einem früheren Alter als bei Nichtdiabetikern auf, zeigen eine rasche Progredienz und führen häufiger zu fatalen Komplikationen, wie Myokardinfarkt (MI), Schlaganfall und ischämische Fußgangrän [77]. Diabetes wird auf Grund seiner engen Assoziation mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen als ein Hochrisiko-Äquivalent für die Entstehung von kardiovaskulären Ereignissen bezeichnet, vergleichbar mit dem Risiko von Nichtdiabetikern nach einem erlebten MI [93].

Die Behandlung der Risikofaktoren, wie die möglichst optimale Einstellung des Blutzuckers (BZ), die konsequente Senkung der Serumlipide und des Blutdrucks (RR), sowie eine Gewichtsreduktion, stehen zur Minimierung des Risikoprofils für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen daher im Vordergrund der Therapie.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit eine Behandlung der Dyslipoproteinämie mit hochdosierten Statinen bei Patienten mit DM2 einen Benefit bezüglich des Fortschreitens der koronaren Herzkrankheit (KHK), gemessen mittels des Surrogatparameters Elektronenstrahltomographie (Electron Beam Computer Tomogramm = EBCT), verspricht.

### **A. 2 Diabetes Mellitus Typ 2**

#### **A. 2.1 Prävalenz und Inzidenz**

Im Jahr 2000 lag die weltweite Prävalenz des Diabetes mellitus (DM) bei 2,8 % (~171 Mio. Menschen). Schätzungen zufolge werden 2030 bereits 4,4 % (~366 Mio. Menschen) weltweit an Diabetes leiden. Dies entspricht einem Anstieg um 115 % in 30 Jahren [137]. Die dem Diabetes zuweisbare Sterblichkeitsrate wurde 2000 mit 2,9 Millionen beziffert, was 5,2 % der weltweiten Todesfälle entspricht. Dabei variieren die Angaben zwischen 2 bis 3 % in den ärmsten Entwicklungsländern und bis zu über 8 % in den Industrienationen. Weltweit gesehen ist DM die wahrscheinlich fünft häufigste Todesursache [108]. Bei Manifestation des DM zwischen dem

40-50 Lebensjahr verliert der Patient im Schnitt 15,8 Jahre Lebenszeit, bei Erkrankungsbeginn zwischen 30-40 Jahren beträgt der Verlust bereits 21,4 Jahre [116].

Der Rückgriff auf nationale Daten ist aufgrund der erheblichen Unterschiede in der Prävalenz und Inzidenz des DM zwischen den verschiedenen Ländern und Populationen außerordentlich wichtig. In Deutschland lag der Diabetikeranteil an der Gesamtbevölkerung nach Daten der *MONICA*-Augsburg-Studien (Monitoring of trends and determinants on cardiovascular disease) im Jahr 1997 bei ca. 5 % [88]. Ähnliche Ergebnisse lieferten die Daten des Diabetesregister der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik. Im Beobachtungszeitraum von 1960 bis 1987 stieg die Prävalenz des DM von 0,63 % auf 3,99 % an. Gleichzeitig wurde eine 3-fache Steigerung der Diabetesinzidenz beobachtet [90]. Nach Datenanalysen der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Hessen unter Standardisierung nach Alters- und Geschlechtsstruktur zeigte sich 2001 eine Gesamtprävalenz für die Deutsche Bevölkerung von bereits 6,9 % [64]. Es ist davon auszugehen, dass in Industrienationen wie Deutschland der Anteil der Diabetiker aufgrund der zunehmenden Inzidenz und des früheren Erkrankungsbeginns als Folge der Lebensgewohnheiten sowie wegen der steigenden Überalterung der Bevölkerungsstruktur noch weiter wachsen wird. Die Diabetesprävalenz in der älteren Bevölkerung Deutschlands ist – verglichen mit anderen europäischen Populationen – nahezu am stärksten [52]. Weltweit sind ca. 90 bis 95 % der Patienten mit DM dem Typ 2 Diabetes zuzuordnen [76].

### **A. 2.2 Definition und Ätiopathogenese**

Laut Deutscher Diabetes Gesellschaft (DDG) ist DM definiert als: „... *eine durch den Leitbefund chronische Hyperglykämie charakterisierte Regulationsstörung des Stoffwechsels. Es liegt entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine verminderte Insulinwirkung oder auch beides zugrunde. Die chronische Hyperglykämie führt über die diabetesspezifische Mikroangiopathie zu Folgeerkrankungen, vorwiegend an Augen, Nieren und Nervensystem, und über die diabetesassoziierte Makroangiopathie zu Folgeerkrankungen vorwiegend an Herz, Gehirn und den peripheren Arterien*“ [80].

Die zentrale Rolle in der Pathogenese des DM2 spielt die eingeschränkte Wirksamkeit des Insulins am Zielgewebe, die so genannte Insulinresistenz. Diese besteht häufig bereits Jahrzehnte vor der klinischen Manifestation und führt zu einer kompensatorischen, absoluten Hyperinsulinämie. Kann die Bauchspeicheldrüse den bei bestehender Insulinresistenz gesteigerten Bedarf an Insulin nicht mehr aufrechterhalten, führt dies zu einem Missverhältnis zwischen Insulinbedarf und –angebot, dem relativen Insulinmangel. Meist ist bereits die



prädiabetische Phase durch eine veränderte Kinetik der Insulinsekretion gekennzeichnet (Insulinsekretionsdefekt). Gleichzeitiges Vorliegen von Insulinresistenz und –sekretionsdefekt hat erhöhte BZ-Werte zur Folge und führt schließlich zur Manifestation des DM. Beim manifest erkrankten Patienten kann zusätzlich eine gesteigerte und vermindert hemmbare, hepatische Gluconeogenese beobachtet werden. Diese wirkt ihrerseits verstärkend auf die bereits bestehende Hyperglykämie, welche wiederum zu einer weiteren Verschlechterung der Insulinsensitivität führt [79,93,123]. Die genetische Disposition des Patienten bildet die Grundlage zur Manifestation des DM. Wann es zum Ausbruch der Erkrankung kommt, wird durch modulierende Umweltfaktoren, wie Überflussernährung und Bewegungsmangel, sowie deren Folge Adipositas, mitbestimmt.

Die hohe Prävalenz des unentdeckten DM2 liegt wahrscheinlich in der symptomarmen Krankheitsentwicklung begründet. Bei vielen Patienten fehlen jahrelang klassische Symptome, wie Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust. Typisch sind hingegen unspezifische Anzeichen wie Müdigkeit und Schwäche. Die Diagnose wird demnach häufig erst nach jahrelanger Erkrankung und durch Zufall gestellt. Die Häufigkeit des unentdeckten Diabetes der 55 bis 74-Jährigen entspricht in etwa der des bekannten DM in dieser Altersgruppe. Laut *KORA* (Kooperative Gesundheitsforschung im Raum Augsburg) Umfrage lag die Prävalenz des DM im Jahr 2000 in dieser Altersgruppe bei 8,4 %, entsprechend litten ca.16 % der Bevölkerung dieses Alters an einem bekannten oder unentdeckten DM [107].

### **A. 2.3 Diabetische Dyslipoproteinämie, Teil des Metabolisches Syndrom**

Viele Patienten mit DM leiden an einer Hypercholesterinämie bzw. Dyslipoproteinämie. Sie weisen meist ein charakteristisch, verändertes Lipidprofil (quantitativ und qualitativ) auf. Während Low Density Lipoprotein (LDL) normal ausfallen kann oder häufig nur leicht erhöht ist, sind meist besonders die Triglyceride deutlich erhöht und High Density Lipoprotein (HDL) mäßig erniedrigt. Diese charakteristischen Störungen des Lipoproteinstoffwechsels treten als Folge der diabetischen Hypertriglyceridämie auf [138]. Triglyceridreiche Very Low Density Lipoproteins (VLDL) sind metabolische Vorläufer von veränderten LDL-Partikeln. Diese sind kleiner und dichter als normales LDL, liegen häufig in glykierter Form vor und weisen eine um ca. 35 % verlängerte Plasmahalbwertszeit auf. Das veränderte, dichte LDL hat eine erhöhte Affinität zu den Proteoglykanen der Arterienwand und ist somit stärker atherogen wirksam als „normales“ LDL [39]. Die erhöhte Atherogenität des LDL bei Diabetikern macht die Notwendigkeit der strengen Einstellung eventuell auch nur moderat erhöhter LDL Spiegel deutlich. Therapeutisch ausschlaggebend für die Risikoreduktion im Hinblick auf

kardiovaskuläre Ereignisse ist demzufolge die Korrektur der Lipidparameter mindestens in den Zielbereich (siehe Tab. 1, S. 9) [138].

Die beschriebene Dyslipoproteinämie tritt bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel als Teil des sogenannten metabolischen Syndrom (MetSyn) auf. Nach Definition der International Diabetes Federation (IDF) wird die Diagnose des MetSyn bei Vorliegen einer zentralen, stammbetonten Adipositas plus der Coexistenz zweier weiterer Faktoren gestellt [73].

Die Diagnosekriterien nach IDF sowie die therapeutische Zielwerte nach DDG des MetSyn sind in Tab. 1 (S. 9) im Überblick zusammengefasst. Jeder einzelne Faktor des MetSyn ist als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung einer KHK zu werten [4,28,36,37,126,130,132]. Je mehr Komponenten des MetSyn bei einem Patienten vorliegen, desto größer ist das Risiko der Entwicklung einer Atherosklerose und damit kardiovaskulärer Ereignisse [73].

### Diagnosekriterien und Therapieziele des Metabolischen Syndrom

Parameter	Diagnosekriterien nach IDF [73]	Zielwerte nach DDG [35]	
<b>Adipositas</b>	<b>WHO- Body Mass Index (BMI) [63]</b> Präadipositas- BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ Adipositas-BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  <b>IDF- Taillienumfang</b> Europäer: ♂ $\geq 94 \text{ cm}$ ♀ $\geq 80 \text{ cm}$	Gewichtsreduktion, BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$	
<b>Glukose</b> mg/dl (mmol/l)	$\geq 100$ (5,6) oder bereits diagnostizierter DM	nüchtern	90-120 (5,0-6,7)
		1-2 h postprandial	130-160 (7,2-8,9)
		HbA <sub>1c</sub>	$\leq 6,5 \%$
<b>Gesamtcholesterol</b> mg/dl (mmol/l)	_____	A	< 200 (5,0)
		B	< 170 (4,4)
<b>Triglyceride</b> mg/dl (mmol/l)	$\geq 150$ (1,7) oder spezifische Therapie	< 150 (1,7)	
<b>HDL</b> mg/dl (mmol/l)	♂ < 40 (1,03) ♀ < 50 (1,29) oder spezifische Therapie	A	> 35 (0,9)
		B	> 40 (1,0)
<b>LDL</b> mg/dl (mmol/l)	_____	< 100 (2,5)	
<b>RR</b> mmHg	$\geq 130/85$ oder Therapie	C	< 140/85
		D	< 130/80

**Tab. 1:** MetSyn Diagnosekriterien und Therapieziel. (A: Diabetiker ohne mikro- bzw. makrovaskuläre Erkrankung; B: Diabetiker mit mikro- bzw. makrovaskuläre Erkrankung; C: mit essentieller Hypertonie; D: bei guter Verträglichkeit eines RR von 140/85 mmHg oder mit Mikroalbuminurie und/oder manifester Nephropathie).

#### A. 2.4 Folgeerkrankungen

Seitdem die Therapiemöglichkeit mit Insulin und oralen Antidiabetika besteht, sind die Akutkomplikationen des DM2 gut beherrschbar. Eine adäquate Therapie muss demzufolge auch auf die Vermeidung von diabetischen Folgeerkrankungen ausgerichtet sein. Es werden unterschieden:

1. Diabetesassoziierte, makroangiopathische Folgeerkrankungen, wie die KHK (siehe Kap. A. 3, S. 10) mit der Folge des MI, der apoplektische Insult sowie die periphere arterielle Verschlusskrankheit.
2. Diabetesspezifische, mikroangiopatische Folgeerkrankungen.

---

Die vorliegende Arbeit befasst sich jedoch ausschließlich mit der KHK als makroangiopatische Folgeerkrankung.

### **A. 3 Koronare Herzkrankheit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2**

#### **A. 3.1 Atherosklerose/KHK**

Es gibt verschiedene Hypothesen zur Entstehung der Atherosklerose. Am weitesten verbreitet ist die „reaction to injury“-Hypothese. Im Zentrum dieser steht die endotheliale Läsion bzw. Dysfunktion. Sie beruht vor allem auf metabolischen Veränderungen, wie Hypercholesterinämie und arterielle Hypertonie, kann aber auch durch Immunmechanismen, hämodynamische Faktoren und Nikotinabusus verursacht werden. Es kommt zu einer Verletzung der Gefäßintegrität, damit zu einer erhöhten Permeabilität für Makrophagen und Lipoproteine, sowie einer Reduktion der Reparaturmechanismen der Gefäßwand. Die Verletzungen des Endothels führen zur Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen, die wiederum Lipoproteine oxidieren und die endotheliale Funktion beeinträchtigen. Die vaskuläre Dysfunktion führt u. a. zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren mit der Folge der Gefäßmuskelproliferation und Migration von Makrophagen. Diese exprimieren an ihrer Oberfläche sog. Scavenger- Rezeptoren, die oxidiertes LDL binden und zur Transformation der Makrophagen in Schaumzellen führen. Damit ist der Grundstein zur Plaquebildung gelegt [14,32,74]. Der Beginn der atherosklerotischen Plaquebildung ist bereits bei prädiabetischen Patienten festzustellen [59]. Die folgende Verkalkung von Herzkranzgefäßen (Ablagerung von Kalksalzen in den Plaque) ist ein aktiv regulierter Prozess der Atherosklerose, der mittels EBCT nachgewiesen werden kann [75].

#### **A. 3.2 Morbidität und Mortalität**

DM2 steigert die Gefahr der Entwicklung einer KHK um das zwei- bis vierfache. Diese schreitet zudem bei Diabetikern schneller fort und führt häufiger zu schwerwiegenden Komplikationen [16]. Bei nichtdiabetischen Personen liegt das Risiko bezüglich des Auftretens der KHK bzw. des MI für Frauen signifikant niedriger als das Risiko für Männer gleichen Alters. Ein vorliegender Diabetes hebt den protektiven Effekt der Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht aber gänzlich auf. Für weibliche und männliche Diabetiker gleichen Alters ist das Risiko vergleichbar hoch [1]. Die atherosklerotische Plaqueentwicklung ist bei Diabetikern im allgemein mit mehr Komplikationen (Plaque Ruptur, Ulceration, intrakoronarer Thrombenbildung) behaftet als bei nicht diabetischen KHK Patienten [19]. Diese Komplikationen erklären auch die erhöhte Mortalität von Diabetikern nach dem Ereignis eines

MI. Die 5-Jahres Mortalität nach MI liegt bei Patienten mit DM bei ca. 50 % und damit in etwa doppelt so hoch wie bei Nichtdiabetikern [16,67]. Die Atherosklerose ist unter Diabetikern in acht von zehn Fällen als Todesursache zu werten. Die meisten Diabetiker versterben an den Folgen der KHK [19,58]. Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit einer gezielten und intensivierten Therapie der in Kap. A. 2.3 (S. 7) erläuterten Hypercholesterinämie (diabetischen Dyslipoproteinämie) als einen wesentlichen, die Atherosklerose fördernden Faktor.

### **A. 3.3 Risikofaktoren und deren Beeinflussung**

Zu den Risikofaktoren erster Ordnung zählen die Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Nikotinabusus, DM, Alter und Geschlecht. Adipositas, Hyperurikämie, Stress, Bewegungsmangel und hormonelle Faktoren gehören zu den Risikofaktoren zweiter Ordnung. Die familiäre Konstitution kann prädisponierend wirken [14].

Die Beeinflussung der modifizierbaren Risikofaktoren sollte primär durch eine dauerhafte Verhaltensänderung bezüglich der Lebens- und Ernährungsgewohnheiten (sowie Nikotinverzicht und Stressreduktion) erfolgen. Gelingt es nicht mit diesen Maßnahmen die BZ-, RR- und Lipidparameter in den Zielbereich zu senken, muss eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden, um das Auftreten von MI und Tod zu reduzieren [16].

## **A. 4 HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)**

### **A. 4.1 Wirksamkeit**

3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A-(HMG-CoA-) Reduktase Inhibitoren mindern die Erkrankungshäufigkeit und die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit atherosklerotischen Gefäßveränderungen. Die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase führt zu einer verminderten Produktion von Zwischenprodukten der Cholesterinbiosynthese. Neben der Hauptwirkung des direkten, lipidsenkenden Effekts (LDL-Reduktion) zeigen sich auch eine Reihe sekundärer, lipidunabhängiger, antiatherogener Effekte. Diese bestehen aus einem direkten, antioxidativen Effekt, der Reduktion der Proliferationstendenz von vaskulären, glatten Muskelzellen, einer Verbesserung der Endothelfunktion, der Stabilisierung atherosklerotischer Plaque, einer verminderten Plättchenaggregation sowie der Normalisierung des Gefäßtonus [41,74].

Die 4S-Studie (Scandinavian Simvastatin Survival Study – Sekundärpräventionsstudie) führte erstmals den Beweis, dass eine Simvastatintherapie (20-40 mg, titriert nach LDL) zur Senkung kardiovaskulärer Ereignisse führt [100]. Eine Subgruppenanalyse mit 202 Diabetikern ergab eine Reduktion der Gesamtmortalität um 43 % bei Diabetikern (29 % Nichtdiabetiker). Das Auftreten

von kardiovaskulären Ereignissen konnte sogar um 55 % (vs. 32 %) verringert werden. Diabetiker scheinen diesen Daten zufolge stärker von einer Statintherapie zu profitieren als Nichtdiabetiker [102]. Auch verschiedene andere Studien (Primär- und Sekundärprävention) mit unterschiedlichen Statinpräparaten wiesen nach, dass die Senkung erhöhter LDL-Werte auch bei Diabetikern zur signifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen führt [53,110,119,120]. Die bisher genannten Studien sind für Patienten mit DM aber nur bedingt aussagekräftig, da es sich um Subgruppen- bzw. Post-Hock-Analysen der eingeschlossenen Probanden mit DM handelt und die Studien nicht primär auf Diabetes-Populationen ausgerichtet waren.

Die *CARDS*-Studie (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) hingegen war primär zur Untersuchung der Statinwirkung in der Primärprävention bei Diabetes Patienten ausgelegt. Atorvastatin 10 mg versus (vs.) Placebo reduzierte das Auftreten von „Major Cardiovascular Events“ (MCE = fatal Coronary Heart Disease, non-fatal MI, silent MI) um 37 %, die Notwendigkeit einer Revascularisation um 31 % und die Todesrate um 27 % [31]. *CARDS* erzielte den Benefit durch eine vergleichsweise niedrige Statindosierung.

Die *LIPS*-Studie (Lescol Intervention Prevention Study – Sekundärpräventionsstudie) konnte deutlich machen, dass eine höhere Statindosierung zu einem ausgeprägten protektiven Effekt führt. Fluvastatin 80 mg vs. Placebo führte in der Subgruppe (eingeschränkte Aussagekraft) der Diabetiker zu einer Risikoreduktion bezüglich „Major Adverse Cardiac Events“ (MACE = cardiac death, non-fatal MI, re-intervention) von 51 % [9].

#### **A. 4.2 Indikation und Dosisfindung**

Die Ergebnisse der Heart Protection Study (*HPS*, Sekundärprävention) belegen, dass eine Statintherapie, unabhängig vom Ausgangs-LDL, das kardiovaskuläre Risiko von Diabetikern reduziert. Zudem profitieren Diabetiker ohne bisherige MCE sogar stärker von einer Statintherapie, als solche mit bekannten kardiovaskulären Komplikationen [47]. An der *HPS* nahmen 20536 Probanden zwischen 40-80 Jahren teil, die entweder eine bereits manifeste atherosklerotische Gefäßerkrankung (n = 14573) oder einen DM (n = 5963) aufwiesen. Sie erhielten 40 mg Simvastatin vs. Placebo. Bei Studieneinschluss lagen die LDL-Ausgangswerte bei maximal 135 mg/dl (3,5 mmol/l). Bei 2912 der eingeschlossenen Diabetiker war keine atherosklerotische Gefäßerkrankung bekannt. Sie erhielten eine so genannte Primärprävention. In dieser Gruppe zeigte sich eine hochsignifikante Reduktion bezüglich „Major Vascular Events“ (MVE) um ca. ein Viertel. Zieht man die Nicht-Compliance mit in Betracht, würde die

ordnungsgemäße Einnahme die Rate der MVE vermutlich sogar um ein Drittel reduzieren [65,66]. Die *HPS* zeigt deutlich, dass sich die Indikation für eine Statinintervention am globalen Risiko des individuellen Patienten orientieren sollte und nicht an der Unterscheidung zwischen Sekundär- und vermeintlicher Primärprävention.

Den Effekt einer hochdosierten vs. Standard-Statintherapie haben unterschiedlichste Studien verglichen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl die LDL-Werte als auch das Auftreten primärer Endpunkt durch eine hochdosierte Therapie deutlicher gesenkt werden konnten als unter der niedriger dosierten Standardtherapie [27,38,83,85,96,97]. Eine detaillierte Diskussion dieser Studien erfolgt im direkten Zusammenhang mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie in Kap. E. 2.2 (S. 51). Die Aussagekraft der vorab beschriebenen Studien bezüglich Patienten mit DM ist eingeschränkt, da keine der Studien ursprünglich auf diese Patientengruppe zugeschnitten war.

Zusammengefasst belegen die vorgestellten Studien die Hypothese, dass zu Gunsten einer effektiven, kardiovaskulären Risikoreduktion möglichst niedrige LDL-Werte anzustreben sind. Die absolute Absenkung und nicht das Erreichen von LDL-Zielwerten ist ausschlaggebend [12]. Dieser therapeutische Effekt ist durch eine hochdosierte Statintherapie zu erreichen.

Die Studie, welche der vorliegenden Arbeit zugrunde liegt, vereint bekannte Ansätze zur Statintherapie und zentriert diese auf eine Population von Diabetikern. Ziel ist es nachzuweisen, dass Diabetiker von einer hochdosierten (80 mg) Simvastatintherapie, genau wie für Nichtdiabetiker bereits gezeigt, deutlicher profitieren als von der Standardtherapie (20 mg).

#### **A. 4.3 Unerwünschte Wirkungen/ Nebenwirkungen**

Dem erwünschten Behandlungseffekt fast jeden Medikaments stehen unerwünschte Nebenwirkungen entgegen. Zu den Nebenwirkungen der Statine zählen vor allem ansteigende Leberwerte (Transaminasen = TA Anstieg), die Myopathie mit Myalgien, Muskelempfindlichkeit oder –schwäche, sowie der Creatinkinase (CK)-Anstieg.

Nicht endgültig geklärt ist bisher, ob Therapieabbruch und Nebenwirkungen bei einer hochdosierten Statintherapie häufiger auftreten [97]. Die Statintherapie wird in diversen Studien, auch in hochdosierter Form (80 mg) als sicher und gut tolerabel beschrieben [34,65,125]. Auch Studien, die Hochdosierte- gegen Standard-Therapie verglichen, ergaben keinen Unterschied in Bezug auf Sicherheit und Tolerabilität [83,96].

Die *PROVE-IT*-Studie [27] hingegen zeigte, beim Vergleich zwischen hoch- und Standarddosierter Therapie zwar keinen Unterschied bezüglich Therapieabbruch, Myalgie und CK-Anstieg, aber einen signifikanten Unterschied bezüglich des TA-Anstieg.

## **A. 5 Elektronenstrahltomographie (EBCT)**

### **A. 5.1 Funktionsprinzip des EBCT**

Die kurzen Expositionszeiten des EBCT von 50-100 ms/Scan und die gleichzeitig schnelle Bildabfolge ermöglichen auch Untersuchungen an bewegten Organen wie z. B. dem Herzen [43]. Das EBCT ist damit eine nichtinvasive Methode, die mit hoher Sensitivität (97 %) und Spezifität die Detektion koronarer Kalzifizierung ermöglicht [3]. Koronarkalk (KK) kann so in allen Stadien, auch bereits im Frühstadium mit hoher Genauigkeit erfasst, lokalisiert, zugeordnet und quantifiziert werden [3,134]. Selbst einzelne Plaques, die in der Angiographie noch nicht nachweisbar sind, werden mittels EBCT dargestellt [43]. Die Inter- und Intraobservervariabilität ist bei computergestützter Auswertung der Agatston-Methode gering. Die Reproduzierbarkeit der Kalk-Quantifizierung mittels EBCT hingegen ist stark von dem Grad der Kalzifizierung abhängig. Gerade bei kleinen Score-Werten war noch vor einigen Jahren die Variabilität bei Mehrfachmessungen groß. Hauptgründe für die ausgeprägte Variabilität lagen in Bewegungsartefakten durch Herzschlag und Atmung sowie Fehltriggerung [48]. In letzter Zeit haben sich die Computerprogramme zur Auswertung des Kalzium-Score stark verbessert, so dass auch dessen Reproduzierbarkeit angestiegen ist. Neue Studien ergaben eine Interscan-Variabilität von nur noch 7-19 % [3,30].

### **A. 5.2 Agatston-Score**

Im EBCT lässt sich KK auch ohne Kontrastmittelverstärkung auf Grund seiner wesentlich höheren Dichte als Weichteilgewebe nachweisen [92]. Viele Arbeitsgruppen verwenden zur KK-Quantifizierung den weit verbreiteten Agatston-Score. Dieser errechnet sich aus dem Produkt eines Gewichtungsfaktors von 1-4 (siehe Tab. 2, S. 15) und der verkalkten Fläche nebeneinander liegender Pixel, die in der Computer Tomographie (CT) eine Dichte von 130 Hounsfield-Einheiten (Hounsfield Units = HU) aufweisen. Um eine Läsion klar als solche zu identifizieren und sicher vom Bildrauschen differenzieren zu können, wird als Mindestgröße eine Fläche von  $1\text{mm}^2$  definiert [5,48].



<b>Gewichtungsfaktor des Agatston-Score</b>	
<b>Gewichtungsfaktor</b>	<b>HU</b>
1	131-200
2	201-300
3	301-400
4	≥ 401

**Tab. 2:** Gewichtungsfaktoren für koronare Läsionen nach Agatston [5].

Der Gesamtscore wird aus der Summe aller individuellen Scores der einzelnen, nachgewiesenen Läsionen gebildet. Rumberger et al. konnte zeigen, dass die Höhe des Kalzium-Scores mit besserer Spezifität eine Stenose im Koronarsystem aufzeigt, als der alleinige Kalknachweis [109].

### **A. 5.3 Zusammenhang zwischen Koronarkalk und Atherosklerose**

KK ist ein typisches Charakteristikum der Atherosklerose. Er entsteht – mit Ausnahme von Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz – ausschließlich im Rahmen atherosklerotischer Veränderung und tritt nie in der gesunden Gefäßwand auf [3,134].

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass das KK-Aufkommen bei Patienten mit DM in allen Altersgruppen und bei beiden Geschlechtern deutlich stärker ausgeprägt ist als bei nichtdiabetischen Vergleichspersonen. Das EBCT könnte damit in Zukunft bei Diabetikern eine sinnvolle Methode darstellen, um den Verlauf der KHK zu überprüfen [91,117].

Gerade für die Probanden der vorliegenden Studie erschien der Surrogatparameter EBCT somit geeignet zum Nachweis und zur Kontrolle der KHK, da es sich um eine nichtinvasive und zudem noch Patienten unabhängige Methode handelt. Zur Erstellung einer EBCT-Aufnahme ist die Mitarbeit des Patienten nicht notwendig. Stressechokardiographie und Belastungs-Elektrokardiogramm (EKG) hingegen sind zwar ebenfalls nichtinvasive Methoden, aber von der Schallbarkeit bzw. Patientenmitarbeit abhängig. Sie sind häufig in Folge der Multimorbidität der Diabetiker nicht ordnungsgemäß durchführbar. D. h. sie werden z. B. auf Grund von peripherer Erschöpfung, Gelenkschmerzen, nicht kardialer Dyspnoe usw. vor dem Erreichen der Ausbelastung und damit ohne aussagekräftiges Ergebnis abgebrochen. Oder eine schlechte Schallbarkeit (Adipositas, Emphysemthorax u. a.) macht die Auswertung unmöglich.

#### **A. 5.4 Zusammenhang zwischen Koronarkalk und Koronarstenosen**

Vom quantitativen Ausmaß des KK lässt sich auf das Ausmaß der koronaren Plaquebelastung schließen. Jedoch besteht nur ein mäßiger, nichtlinearer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des KK und dem angiographischen Schweregrad der KHK. Die Spezifität des EBCT bezüglich des Nachweises von signifikanten Koronarstenosen ist mit 23-44 % demnach gering [3]. Der EBCT-Score wächst allerdings mit der Anzahl der Gefäße, die von einer signifikanten Stenose betroffen sind, so dass ab einem Score von 200 mit 95 %-iger Wahrscheinlichkeit von der Existenz einer 50 %-igen Koronarstenose ausgegangen werden kann. Bei Vorliegen eines negativen EBCT-Score Befundes kann eine signifikante Herzerkrankung (d. h. eine Stenose > 50 %) mit 95 %-iger Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden [43,109,114].

#### **A. 5.5 Prognostische Wertigkeit des EBCT für die kardiovaskuläre Riskoeinschätzung**

Das EBCT ist neben gängigen klinischen Parametern als ein unabhängiger und additiver prognostischer Faktor zur Untersuchung bzw. Risikoabschätzung der koronaren Atherosklerose akzeptiert [3,115]. Besteht eine Verkalkung der Koronargefäße und überschreitet diese den kritischen EBCT-Score Wert von 100-160, so kann von einer 30-fach erhöhten Gefahr bezüglich des Auftretens eines koronaren Ereignisses ausgegangen werden [43]. Auch in diversen weiteren Studien konnte nachgewiesen werden, dass KK im EBCT auch bei asymptomatischen Patienten zur Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen geeignet ist [7,8,84].

Hosoi et al. zeigten, dass die EBCT-Score Grenzwerte zur Vorhersage einer signifikanten Koronarstenose (>50 %) bei symptomatischen Patienten nicht signifikant zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern differieren [70].

#### **A. 5.6 Effekt der HMG-CoA Reduktase Inhibitoren auf den Koronarkalk**

Callister et al. konnten nachweisen, dass die Therapie mit Statinen einen direkten Einfluss auf atherosklerotische Plaque hat. Ein direkter Zusammenhang besteht zwischen Plaque-Regression, Plaque-Stabilisierung sowie Plaque-Progression und der aus der Statintherapie resultierenden Höhe der LDL-Werten. Patienten, die eine Statintherapie erhielten, und deren LDL unter 120 mg/dl fiel, zeigten im EBCT einen Rückgang der Kalziumlast. Hingegen konnte bei Patienten, die zwar therapiert wurden, deren LDL Werte aber weiter über 120 mg/dl lagen sowie bei den nicht behandelte Probanden ein signifikanter Anstieg des Kalziumscore beobachtet werden [26]. Auch andere Studien zeigten, dass die Statintherapie eine Verlangsamung der KK-Progressionsrate induziert und zum Teil sogar eine Reduktion des Kalzium-Scores beobachtet werden kann [2,23,24,114].

---

## **A. 6      Finanzielle Aspekte des Diabetes Mellitus für das Gesundheitssystem**

Der DM ist mit Exesskosten von rund 15 Mrd. € die teuerste chronische Erkrankung in Deutschland. Der größte Teil der Ausgaben (78 %, 11 Mrd. €) entsteht durch die Behandlung von vermeidbaren Komplikationen. Während durch die Behandlung der Grunderkrankung nur vergleichsweise niedrige Kosten von ca. 542 € pro Jahr und Patient entstehen, liegen die Diabetes-assoziierten Exzesskosten für die Behandlung von komplikationsbedingten Folgekrankheiten bei 1563 € pro Patient und Jahr [62,87].

Eine Kostenanalyse auf Basis der 4S-Studie zeigte die Kosteneffizienz einer Statintherapie in der Gruppe der Diabetiker. U. a. wurde durch die Reduktion der Krankenhausaufenthalte eine Ersparnis von bis zu 3200 € pro Lebensjahr erzielt [78]. Auch für Diabetiker ohne KHK haben sich Statine in der „Primärprävention“ als kosteneffizient erwiesen, ähnlich der Effizienz der Behandlung von Nichtdiabetikern mit bekannter KHK [22,56].

Gerade bei Diabetikern vermag die konsequente Behandlung der KHK-Risikofaktoren, wie die LDL-Senkung durch intensivierete Statintherapie, dem Gesundheitssystem eine deutliche Kostenersparnis einspielen. So erscheint der vorliegende Studienansatz auch vor dem Hintergrund der Kosteneffizienz sehr sinnvoll.

## **B Fragestellung**

Nach dem dargelegtem Stand der Forschung bestehen bei Diabetikern sechs zentrale Fakten, welche die Sinnhaftigkeit des Ansatzes der vorliegenden Studie deutlich belegen:

1. Die Haupttodesursache bei Diabetikern ist die KHK und deren Folgeerkrankungen.
2. Die KHK sowie die Folgeerkrankungen stellen für das Gesundheitssystem eine größere Kostenbelastung dar, als die Grunderkrankung DM.
3. Es konnte in Studien deutlich belegt werden, dass Statine vs. Placebo die LDL-Werte und die Rate der kardiovaskulären Ereignisse signifikant zu reduzieren vermögen.
4. Auch die Überlegenheit der hochdosierten vs. niedrigdosierten Statintherapie ist nach Studienlage gesichert. Für diesen Ansatz gibt es allerdings keinen gesonderten Nachweis, dass dies auch für Diabetiker gilt.
5. Das EBCT ist als Surrogatparameter für die Verlaufskontrolle der KK-Progression als Marker für den Verlauf der KHK anerkannt.
6. Die KK-Progression kann nach dem Stand der Forschung durch die Behandlung mit Statinen beeinflusst werden. Bis auf eine Diabetikerstudie, die die KK-Progression unter Statintherapie vs. Placebo untersucht hat, gibt es auch für diesen Ansatz keine speziellen Diabetikerstudien, welche die Wirkung einer hoch- vs. niedrigdosierten Statintherapie auf die KK-Progression untersucht haben.

Die Studie, welche der vorliegenden Arbeit zugrunde liegt, vereinte bekannte Ansätze zur Statintherapie und Dokumentation der KK-Progression im EBCT und zentrierte diese auf eine Population von Diabetikern. Ziel war es nachzuweisen, dass Diabetiker von einer hochdosierten Simvastatintherapie, genau wie für Nichtdiabetiker bereits gezeigt, bezüglich der LDL-Reduktion und dem Verlauf des EBCT-Score deutlicher profitieren als von der Standardtherapie.

Die zentrale Frage der vorliegenden Arbeit ist damit, ob eine hochdosierte Statintherapie mit 80 mg Simvastatin im Vergleich zur Standardtherapie mit 20 mg Simvastatin bei Diabetikern ein langsames Fortschreiten der KHK bewirkt – gemessen mittels des Surrogatparameter EBCT. Die Arbeitshypothese besagt, dass die hochdosierte Therapie die Plaqueprogression deutlicher zu reduzieren vermag als die bisherige Standardtherapie. Demgegenüber lautet die Nullhypothese, dass im EBCT kein Unterschied bezüglich der Kalkprogression und somit der KHK durch Behandlung mit 80 mg im Vergleich zur Behandlung mit 20 mg besteht.

---

## **C Patienten und Methoden**

### **C. 1 Studiendesign**

#### **C. 1.1 Planung und Durchführung**

Es handelt sich bei der hier vorgestellten Studie um eine prospektive, randomisierte klinische Untersuchung, welche die Wirkung einer niedrigdosierten Standarddosis (20 mg/Tag) vs. hochdosierter Therapie (80 mg/Tag) mit Simvastatin dokumentiert. Es erfolgte eine Verlaufskontrolle nach 24-monatiger Behandlung. Während der ersten 12 Monate der Behandlung wurden die Studienpatienten bezüglich ihrer Stoffwechseleinstellung im Stoffwechsel-Centrum des Virchow-Klinikums der Charité Berlin betreut. In den darauf folgenden 12 Monaten erfolgte die Behandlung durch Hausärzte oder Internisten. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der VK (nach 24 Monaten Behandlung) zur Abschlussuntersuchung in die Diabetes Tagesklinik des Virchow-Klinikums einbestellt.

Vor dem Beginn der Studie wurde eine Fallzahlberechnung durchgeführt. Diese ergab eine für die Auswertung erstrebenswerte Studienpopulation von insgesamt 400 Probanden (je 200 Patienten in der 20 mg und 80 mg Gruppe). Im Verlauf der Studie musste diese Zahl auf insgesamt 200 Studienpatienten reduziert werden, da in der vorgesehenen Einschlusszeit von 1 Jahr (trotz Verlängerung um ein weiteres Jahr) die angestrebten 400 Patienten nicht eingeschlossen werden konnten. In die statistische Auswertung zog die Verfasserin aber nur diejenigen Patienten mit ein, für die sowohl bei EV als auch bei VK der Surrogatparameter EBCT-Score erfasst war. So ergab sich ein Patientenkollektiv von 63 Studienteilnehmern (siehe Kap. C. 2, S. 20).

#### **C. 1.2 Einschlusskriterien**

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war das Vorliegen eines DM2 sowie ein Mindestalter von > 35 Jahren. Zudem war eine Behandlung des DM2 mit diätätischen Maßnahmen alleine oder diätätische Maßnahmen plus Sulfonylharnstoffpräparat und/oder Insulin gefordertes Einschlusskriterium.

#### **C. 1.3 Ausschlusskriterien**

Zu den festgelegten Ausschlusskriterien gehören: LDL-Werte > 160 mg/dl, die Behandlung des DM mit Metformin und/oder Glitazonen, eine lipidsenkende Therapie im vorangegangenen Jahr, ein Alter unter 35 oder über 75 Jahre (oder vorausgesagte, verbleibende Lebenszeit < 5 Jahre), Schwangerschaft oder Stillperiode, eine Lebererkrankung (mit TA-Anstieg auf mindestens das

dreifache der Normalwerte), eine bekannte Nephropathie (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) und eine bekannte maligne Erkrankung.

### C. 1.4 Randomisation

Die Randomisation erfolgte nach der Münzwurf-Methode. Vor Beginn der Studie wurde eine zufallsgenerierte Liste von 110 Blöcken zu je 4 Patienten erstellt. Um die Gleichverteilung zu bestätigen wurde eine Häufigkeitsprüfung durchgeführt. Es erfolgte eine Stratifizierung der Liste nach dem HbA<sub>1c</sub>-Wert: Die Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub> von > 8,5 % wurden von oben randomisiert, Probanden mit einem HbA<sub>1c</sub> von < 8,5 % von unten.

## C. 2 Patientenkollektiv

Es wurden 63 Patienten, davon 30 weiblich und 33 männlich, im Rahmen der Diabetes Sprechstunde der Diabetes Ambulanz im Stoffwechsel-Centrum des Virchow-Klinikums (Charité Berlin) in die Studie eingeschlossen.

Nach Randomisation wurden 28 Patienten mit 20 mg/Tag und 35 mit 80 mg/Tag Simvastatin behandelt. Die Medianwerte der untersuchten Parameter zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (EV) für das Gesamtkollektiv sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Medianwerte der Gesamtpopulation bei EV	
Parameter	Median (Min/Max)
Diabetes Dauer (Jahre)	9,55 (0,4/34,6)
EBCT-Score	41,5 (0/3548)
Cholesterol (mg/dl)	220 (139/285)
LDL(mg/dl)	129 (102/189)
HDL(mg/dl)	53,42 ± 12,682*
HbA <sub>1c</sub> in %	7,6 (5,3/11,8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32,06 ± 5,6664*
syst. RR (mmHg)	132,2 ± 14,272*
diast. RR (mmHg)	75,28 ± 9,291*
Urin Albumin (mg/dl)	12,5 (5/300)
IMD MW (mm)	0,76046 ± 0,18693*

**Tab. 3:** Medianwerte (Minimum/Maximum) der Gesamtpopulation bei EV. Mit \* gekennzeichnete Parameter sind normalverteilt, es werden Mittelwert ± Standardabweichung angegeben.

Bei 14 Probanden war bei Studieneinschluss eine KHK bereits bekannt, bei 13 weiteren Patienten konnte durch die Untersuchungen bei EV eine KHK nachgewiesen werden. Zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle (VK) zeigte sich bei 6 weiteren Studienteilnehmern das Vorliegen einer KHK. Insgesamt lagen demnach bei der VK bei 33 der 63 Probanden eine diagnostizierte KHK vor.

Hypertonus und DM2 wurden medikamentös nach klinischer Notwendigkeit behandelt.

## **C. 3 Diagnostik**

### **C. 3.1 Untersuchungsmethoden**

Neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung, die durch die Ärzte der Diabetes-Ambulanz gewährleistet waren, wurden zu Einschluss und im Verlauf folgende Parameter untersucht und dokumentiert: Laborwerte, Ruhe- und Belastungs-EKG, 24h-Blutdruckmessung, Stressechokardiographie (SE), EBCT und Dopplersonographie der Halsgefäße (Aa. carotides). Falls nach dieser Diagnostik pathologische Befunde vorlagen, die die Indikation zur Koronarangiographie lieferten, wurde diese (bei Zustimmung des Patienten) im Anschluss durchgeführt.

### **C. 3.2 Laboruntersuchungen**

Blutentnahmen erfolgten:

- bei Studieneinschluss
- nach 6, 12, 18, 24 und 36 Wochen
- nach 12- und 24-Monaten.

Bestimmt wurden:

1. C-Peptid (Überprüfung des Diabetestyp: nur bei Studieneinschluss),
2. HbA<sub>1c</sub>,
3. Lipidprofil [Gesamtcholesterol, LDL, HDL, Triglyceride, Lipoprotein  $\alpha$ ],
4. Aspartat- und Alanin-Aminotransferase (ASAT,ALAT), Gamma-Glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT), CK, Anzahl der roten und weißen Blutkörperchen (v. a. zur Sicherheitskontrolle auf Nebenwirkungen),
5. Urinalbumin.

Das Institut für Laboratoriumsmedizin und die Pathobiochemie der Charité Berlin bestimmten die Laborparameter. Nur Urinalalbumin und HbA<sub>1c</sub> wurden direkt im Stoffwechsel-Centrum untersucht.

### **C. 3.3 Langzeitblutdruckmessung (24-Stunden-Messung)**

Der Langzeitblutdruck wurde mit Hilfe eines elektronischen 24-Stunden-Blutdruckmessgerät der Firma Spacelabs (Redmond, Washington) Modell 90207 durchgeführt. Dieses nahm innerhalb bestimmter Zeiträume automatisch neue Messungen vor. Tagsüber (von 6-22 Uhr) erfolgte die Messung des RR im Abstand von 20 Minuten. In der Nacht (von 22-6 Uhr) fand sie alle 40 Minuten statt. Die Patienten führten während des Zeitraumes der Untersuchung ein „Aktivitätsverzeichnis“. Dabei hatten sie besonders Zeiten der Ruhe und der körperlichen oder emotionalen Anstrengung zu vermerken. Die Patientenaufzeichnungen wurden in die Analyse der 24-Stunden-Messung einbezogen und in der Abteilung für kardiologische Funktionsdiagnostik des Virchow-Klinikum ausgewertet. Aufnahme fanden der 24-Stunden-Mittelwert und der Tagesmittelwert.

### **C. 3.4 Belastungs- Elektrokardiogramm (EKG)**

#### **C. 3.4.1 Durchführung**

Das symptomorientierte Belastungs-EKG entsprach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK) [129]. Die Belastung der Patienten fand liegend auf einem elektrisch gesteuerten Fahrradergometer (Ergomed 840 L) der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) statt. Ein 12-Kanal-EKG (Megacart) – ebenfalls von der Firma Siemens – wurde zunächst in Ruhe und dann kontinuierlich während der Belastung abgeleitet und hinsichtlich Rhythmus und ST-Strecken-Änderungen beurteilt. Die Messung des RR erfolgte in einem zweiminütigen Intervall. Ausgangswert der Belastung waren 50 W. Diese wurde alle zwei Minuten um 25 W erhöht. Bei Fehlen von obligaten Gründen für einen Abbruch (siehe Kap. C. 3.4.2, S. 23) erfolgte die Beendigung der Untersuchung bei Erreichen der submaximalen Herzfrequenz (Ausbelastung). Diese errechnet sich bei einem gesunden Patienten nach der Formel [129]:

$$f_{\text{submax}} = (220 - \text{Lebensalter in Jahren}) \cdot 0,85$$



Die Sensitivität des Belastungs-EKG beträgt nach diversen Meta-Analysen ca. 70 %. Die Spezifität schwankt zwischen 70-85 %. Hieraus leitet sich ein positiver prädiktiver Wert von 70 % ab. Verwendung finden können die Ergometrie Ergebnisse aber nur, wenn die Ausbelastung erreicht wird. Dies ist bei etwa 36 % der Patienten der Fall [40].

#### **C. 3.4.2 Abbruchkriterien**

Zu den **absoluten** Abbruchkriterien zählen: ST-Strecken-Senkung ( $\geq 3$ mm) und -Hebung ( $\geq 1$ mm), RR-Abfall  $> 10$  mmHg im Vergleich zum Ausgangs- RR mit Zeichen einer myokardialen Ischämie (Angina pectoris, ST-Senkung), mäßig schwere Angina pectoris Symptomatik, schwere Dyspnoe, klinische Zeichen einer Minderperfusion (Zyanose), anhaltende (Dauer  $> 30$  Sekunden) ventrikuläre Tachykardie, Erschöpfung des Patienten, technische Probleme (defekte EKG-Registrierung, Monitorausfall u. a.).

**Relative** Abbruchkriterien waren hypertensive Fehlregulation ( $RR_{\text{syst}} 230-260$  mmHg,  $RR_{\text{diast}} \geq 115$  mmHg), RR-Abfall  $> 10$  mmHg im Vergleich zum Ausgangs-RR ohne Zeichen einer myokardialen Ischämie (keine Angina pectoris, keine ST-Senkung), polymorphe Extrasystolie, Paare (2 konsekutive ventrikuläre Extrasystolen-VES), Salven ( $\geq 3$  konsekutive VES), supraventrikuläre Tachykardien, Bradyarrhythmien, Leitungsstörungen (höhergradiger AV-Block, Schenkelblock) und verstärkte Angina pectoris Symptomatik [129].

#### **C. 3.4.3 Auswertung**

Die Auswertung der Untersuchungsergebnisse erfolgte in der Abteilung für kardiologische Funktionsdiagnostik des Virchow-Klinikum.

Traten im Verlauf der Untersuchung im EKG ca. 80 ms nach dem J-Punkt horizontale oder deszendierende ST-Strecken Senkungen  $> 1$  mm auf, wurde dies als positiver Ischämienachweis gewertet. Erreichte der Patient die Ausbelastung und es zeigten sich keine EKG-Veränderungen, die den Ischämiekriterien entsprachen, wurde die Untersuchungsergebnisse als negativ befundet. Als nicht aussagekräftig galt die Untersuchung, wenn der Patient Digitalis einnahm, die Ausbelastung nicht erreichte oder das ST-Segment bei Untersuchungsbeginn bereits auffällig war [18,49].

### **C. 3.5 Stressechokardiographie**

#### **C. 3.5.1 Stressechokardiographie unter Fahrradergometer-Belastung**

Für die Ergometer-SE fand das gleiche Protokoll wie für das Belastungs-EKG Verwendung (Beginn 50 W, alle 2 Minuten Steigerung um 25 W bis zum Erreichen der submaximalen oder maximalen Ausbelastung, RR-Kontrolle alle 2 Minuten, kontinuierliche EKG-Kontrolle). Für diese Untersuchung wurden die Patienten halbaufrecht sitzend auf einem Fahrradergometer von Ergoline (Ergoline GmbH, Bitz, Deutschland) Model Ergo-Metrics 900 belastet. Die Bildaufzeichnung erfolgte mit dem Sonographiegerät GE-VINGMED Sound 7 Dimension (Horton, Norwegen) mit einem 1,8-3,5 MegaHz Schallkopf (M3S).

Vor Beginn der Belastung und in jeder Belastungsstufe erfolgte die Aufnahme zweidimensionaler Bilder vom Herzen in den Standard Achsen (parasternale, lange und kurze Achse; Vier-, Drei- und Zweikammerblick) [112].

Die Bilder wurden digital EKG-getriggert und mit Hilfe eines 3-Kanal-EKG in Cine-Loop Technik aufgezeichnet. Dieses ermöglichte einen „offline“ Vergleich der Aufnahmen in Ruhe und unter Belastung [18]. Mit dem Erreichen der maximalen Herzfrequenz (220 minus Lebensalter) oder der submaximalen Herzfrequenz (85 % der maximalen Herzfrequenz) war die Untersuchung, sofern keine obligaten Abbruchkriterien (Kap. C. 3.5.3, S. 25) auftraten, beendet [68].

#### **C. 3.5.2 Streßechokardiographie unter pharmakologischer Belastung (Dobutamin)**

Eine SE unter pharmakologischer Belastung (Dobutamin) kam zur Anwendung, wenn das fahrradergometrische SE aus nichtkardialen Gründen (orthopädische, periphere vaskuläre, neurologische oder pulmonale Erkrankung, sowie bei unzureichend motivierten Patienten) nicht durchgeführt werden konnte oder vor Erreichen der maximalen bzw. submaximalen Ausbelastung abgebrochen werden musste.

Unter pharmakologischer Belastung (Dobutamin) wurde kontinuierlich Dobutamin über einen Perfusor intravenös appliziert. Ausgangswert war eine Dosierung von 5 µg/kg Körpergewicht pro Minute. Alle drei Minuten erfolgte eine Steigerung auf 10, 20, 30 bis maximal 40 µg/kg Körpergewicht pro Minute. Nach dieser letzten Infusionssteigerung wurde bei nicht Erreichen der submaximalen Belastung und fehlender Anzeichen einer Ischämie bis zu 4 x 0,25 mg Atropin fraktioniert im Bolus intravenös gegeben, um die submaximale oder maximale Herzfrequenz zu erhalten [68]. Esmolol fand als Antidot nach Beendigung der

Dobutamin/Atropin Infusion Verwendung. Die Aufzeichnungen erfolgten vor Infusionsbeginn und vor jeder Infusionssteigerung. Bildaufnahme und –analyse wurden analog der Technik der fahrradergometrischen SE angefertigt.

Für die Dobutamin-SE ist in verschiedenen Studien hinsichtlich der Vorhersage einer signifikanten Koronarstenose ( $> 50\%$ ) eine Sensitivität von 60-80 % und eine Spezifität von 80-90 % bestätigt worden. Liegt eine Mehrgefäßerkrankung vor, so erhöht sich die Sensitivität sogar auf 90 %. Bei ca. 85 % der Patienten, bei denen ein pharmakologisches Stressecho geplant ist, kann dieses auch durchgeführt und ausgewertet werden [61].

### **C. 3.5.3 Abbruchkriterien**

Laut Protokoll zählten folgende Faktoren als Abbruchgründe für die SE:

Belastungsinduzierte Wandbewegungsstörungen in mehr als einem benachbarten Segment, Angina pectoris, anhaltende ventrikuläre Tachykardie, Kontraktionsabnormitäten, ST- Strecken Senkung von  $> 2$  mm, Dyspnoe und Angina pectoris, exsiver Anstieg ( $> 230$  mmHg) oder signifikantes Absinken ( $> 30$  mmHg) des systolischen RR [10,101].

### **C. 3.5.4 Auswertung**

Die Auswertung der verschiedenen Videosequenzen jeder Herzansicht in den einzelnen Belastungszuständen fand in der Abteilung für kardiologische Funktionsdiagnostik des Virchow-Klinikum statt.

Jedes SE wurde von zwei erfahrenen Untersuchern unabhängig voneinander befundet. Bei unterschiedlichen Ergebnissen der Untersucher, wurde unter Hinzuziehung einer dritten Person eine gemeinsame und endgültige Entscheidung getroffen. Ein erfahrener Echokardiographieuntersucher erfasste die Ejektions-Fraktion in Ruhe und die regionalen Wandbewegungen des Herzens semiquantitativ unabhängig von klinischen Informationen [18,122]. Dazu wurde der linke Ventrikel in 16 Segmente unterteilt und mit einer vier Punkte Skala bewertet: 1 = normal; 2 = hypokinetisch; 3 = akinetisch; 4 = dyskinetisch. Im Anschluss konnte ein Wandbewegungs-Score für die Ruhe- und Belastungsphase errechnet werden, indem die Summe der Scorewerte der einzelnen Segmente durch die Anzahl der beurteilten Segmente geteilt wurde [18]. Als Indikator für eine myokardiale Ischämie galten neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen oder eine Verschlechterung bestehender Wandbewegungsstörungen in zwei oder mehr aneinandergrenzenden Segmenten. Segmente, die in Ruhe akinetisch oder hypokinetisch zur Darstellung kamen und unter Belastung eine Zunahme der Wandkontraktilität

und systolischen Dickenzunahme aufwiesen, wurden als Anzeichen für „vitaales Myokard“ angesehen.

Ein positives Untersuchungsergebnis lag bei einer biphasigen Verschlechterung der Wandbewegung in mehr als einem dysfunktionellen Segment oder neu aufgetretenen Wandbewegungsstörungen in mehr als einem in Ruhe normokinetischen Segment vor.

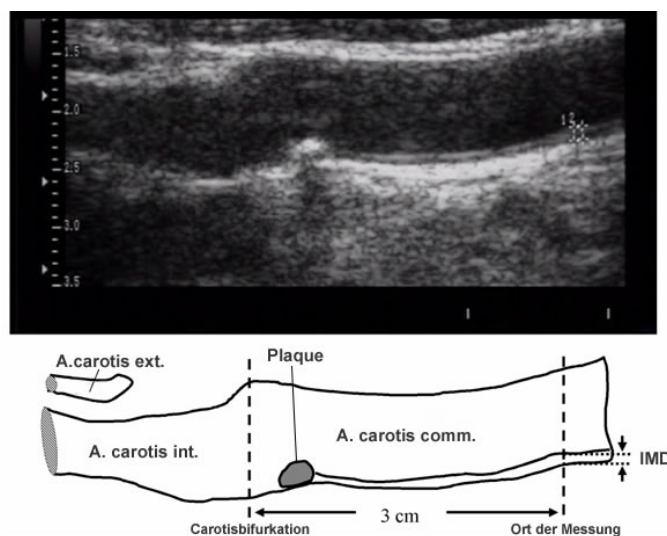
Ein negatives Untersuchungsergebnis konnte befundet werden, wenn es unter Belastung zu keiner Veränderung des dysfunktionellen Segments kam und keine Zunahme der Kontraktilität beobachtet wurde [10,101].

### **C. 3.6 Dopplersonographie der Aa. carotides zur Bestimmung der Intima media Dicke**

Die Carotis-Duplexsonographie ist nicht invasiv, unbelastend und hat eine hohe diagnostische Präzision zur Bestimmung von Stenosen der Aa. carotides [50].

Im Verlauf mittels Dopplersonographie nachgewiesene Veränderungen der Intima media Dicke (IMD) können zur Therapiekontrolle, Risikoabschätzung und Verlaufskontrolle für die Atherosklerose eingesetzt werden. Verschiedene Studien, die die Messung der IMD als Surrogatparameter für die Entwicklung der Atherosklerose verwendeten, konnten nachweisen, dass die hochdosierte Statintherapie im Gegensatz zur niedrigdosierten Therapie zum Rückgang der IMD führt [55,121,127].

Die Messung der IMD (siehe Abb. 1, S. 27) fand mit einem Ultraschallgerät, das mit einem hoch auflösenden 8-MegaHz linear 2D Scanner ausgestattet ist (System Five, GE-VINGMED 7 Dimension, Solingen, Deutschland), statt. Zunächst musste die Arteria carotis communis aufgesucht werden, um die IMD an einem definierten Punkt 30 mm proximal der Carotisbifurkation (siehe Abb. 1, S. 27) zu messen, sofern dort keine kalzifizierten Plaques vorhanden waren. Konnten an dieser Stelle kalzifizierende Plaques nachgewiesen werden, wurde die Messung der IMD 25 mm proximal der Carotisbifurkation durchgeführt. Untersucht wurden die rechte und linke Arteria carotis communis mit anschließender Mittelwertbildung aus jeweils drei Messwerten. Die Speicherung der Bildaufnahmen erfolgte digital [46].

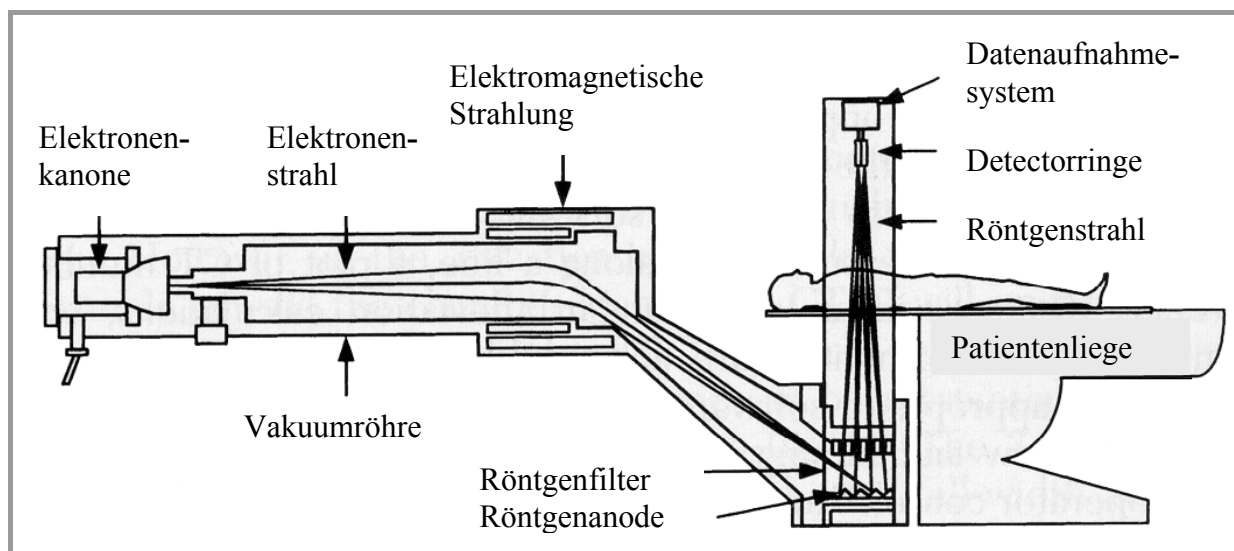


**Abb. 1:** Ultraschallbild und schematische Darstellung zur Messung der IMD der A. Carotis Communis. Im Ultraschallbild erkennt man einen kalzifizierten Plaque (echoreiche Struktur mit Schallschatten) proximal der Carotisbifurkation. Intima und Media zusammen lassen sich als echodichte Struktur gut vom Gefäßlumen und den darunter liegenden Gewebeschichten abgrenzen [46].

### C. 3.7 Elektronenstrahltomographie (EBCT)

Das EBCT eignet sich als nichtinvasive Methode, die weitestgehend unabhängig ist von der Mitarbeit des Patienten, und gut zur Detektion von koronararteriellen Verkalkungen geeignet ist (siehe Kap. A. 5.2, S. 14).

Im EBCT werden in einer Kathode Elektronen auf annähernd Lichtgeschwindigkeit beschleunigt und elektronisch auf einen aus 4 Anoden – den so genannten „Tungsten Targets“ – bestehenden Ring unterhalb des Patienten abgelenkt. Den Anoden gegenüber sind zwei feststehende Detektorringe angeordnet, welche die entstehenden Röntgenstrahlen nach Durchlaufen des Patienten aufzeichnen und verarbeiten (schematische Abbildung des EBCT siehe Abb. 2, S. 28) [17]. Die EBCT-Bilder werden EKG-getriggert in „Atemanhaltetechnik“ aufgenommen und kontinuierlich noch während der Untersuchung verarbeitet, so dass die Untersuchungsdauer nur Minuten beträgt [42]. Pro Untersuchung liegt die Strahlenbelastung bei ca. 1,0-1,3 mSv [72].



**Abb. 2:** Schematische Darstellung des EBCT [17].

Die Untersuchung erfolgte mit einem Imatron C-150 Scanner (Imatron inc., South San Francisco, California) in der Radiologie des Virchow-Klinikum (Charité Berlin). Ein Scan dauerte 0,1 Sekunden. EKG-getriggert (Scan bei 70 % des R-R Zacken Abstandes) wurden ca. 40 transversale Schnittbilder der Herzens mit 3 mm Schichtdicke aufgenommen. So wurde in Nativtechnik die lückenlose axiale Schichtung und Darstellung des gesamten Herzens erreicht.

Für die Auswertung wurde der Gesamtscore computergestützt nach der Agatston-Methode (siehe Kap. A. 5.2, S. 14) unter Nutzung der Imatron Software Version 12.3 berechnet.

#### **C. 4 Statistische Methoden**

In die statistische Auswertung einbezogen wurden nur diejenigen Patienten, für die sowohl bei EV als auch bei VK der Surrogatparameter EBCT-Score erfasst war. Es wurden einerseits Gruppenvergleiche der beiden Kollektive bei EV und VK erstellt, andererseits die gruppeninterne Entwicklung ausgewertet. Als primärer Endpunkt wurde der EBCT-Score gewählt. Die Auswertung der LDL-Werte diente zur Kontrolle des Therapieerfolges.

Grundsätzlich folgte die statistische Auswertung dem „Intention to treat“-Prinzip. Dies bedeutet, dass die Patienten, der Randomisation nach, der 20 mg oder der 80 mg Gruppe zugeordnet wurden, unabhängig davon welche Dosierung sie im Verlauf der Studie eingenommen hatten. In Folge verschiedener Gründe entsprach die eingenommene Dosis nicht bei allen Patienten der Randomisationsdosis (siehe Kapitel D. 2.1, S. 34). Daher wurde für den Surrogatparameter EBCT-Score und die LDL-Werte jeweils eine statistische Auswertung nach dem „Intention-to-

treat“-Prinzip und zwei weitere Analysen nach der tatsächlich eingenommenen Statindosis vorgenommen.

In der 2. Analyse wurden die Patienten aufgenommen die während der gesamten Studienzeitpanne tatsächlich 20 mg (n = 32) oder tatsächlich 80 mg (n = 9) Simvastatin eingenommen hatten. Die 3. Analyse teilte die Patienten in eine Gruppe mit hoher (40-80 mg; n = 19) und eine mit niedriger (10-20 mg; n = 35) Statindosierung.

Für die Datenanalyse kam das SPSS-Programm Version 12 zum Einsatz.

Sofern nicht anders angegeben, erfolgte eine parametrische Auswertung mit dem Student-T-Test bei normalverteilten Variablen. Sie wurde auch für Gruppenvergleiche und Verlaufsuntersuchungen (abhängige und unabhängige Stichproben) verwendet. Darüber hinaus kamen bei nicht-normalverteilten Variablen nicht-parametrische Testverfahren zum Einsatz: Mit dem Mann-Whitney-U-Test wurden Gruppenvergleiche zum Zeitpunkt der EV und VK berechnet, die Veränderungen der Variablen im zeitlichen Verlauf mit dem Wilcoxon-Test für gepaarte Proben. Bei nachgewiesener Normalverteilung wurden Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Ansonsten entsprechen die Daten dem Median plus Minimum (Min) und Maximum (Max).

Der p-Wert entspricht der Irrtumswahrscheinlichkeit. Signifikanz liegt vor, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner oder gleich dem Signifikanzniveau ist [136]. Ein p-Wert  $< 0,05$  wird als signifikantes Ergebnis, ein p-Wert  $< 0,01$  als hochsignifikantes Ergebnis gewertet [20].

Mit einer multiplen Regressionsanalyse wurde die lineare Regression für den Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren und der KHK charakterisiert. Bei der Berechnung der linearen Regression erfolgte ein schrittweiser Ausschluss der Prädiktorvariablen.

Da die Anzahl der Patienten zu klein und die Beobachtungsdauer zu kurz war, um eine Auswertung mit klinischen Endpunkten durchzuführen, kam erneut der EBCT-Score als Surrogatparameter für die KHK zum Einsatz. Der EBCT-Score nach 24 Monaten (verifiziert als EBCT-korr bei VK bzw.  $\Delta$ EBCT-korr) bildet die Kriteriumsvariable, die Prädiktorvariablen sind im Ergebnisteil bei den einzelnen Berechnungen aufgeführt.

Der multiple Korrelationskoeffizient (R) erfasst den Zusammenhang zwischen der Gesamtheit der Prädiktorvariablen und der Kriteriumsvariable. R entspricht dabei der bivariaten Korrelation zwischen der vorhergesagten und der tatsächlichen Kriteriumsvariable, dementsprechend liegt der R-Wert zwischen 0 und 1.

Die Signifikanz des Gesamtzusammenhangs wird mit einem F-Test, die Signifikanz der Beta-Gewichte mit einem T-Test geprüft. Für beide Methoden wird die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit angegeben.

Die Korrelation der einzelnen Prädiktorvariablen mit der Kriteriumsvariablen wird durch die B- und Beta-Koeffizienten (Beta-Gewichte) der multiplen Regressionsgleichung angegeben. Der Betrag des Beta-Wertes (unabhängig von positivem oder negativem Vorzeichen) gibt die Stärke des Einflusses an. Je höher der Wert, desto stärker ist der Einfluss der jeweiligen Variablen [21].



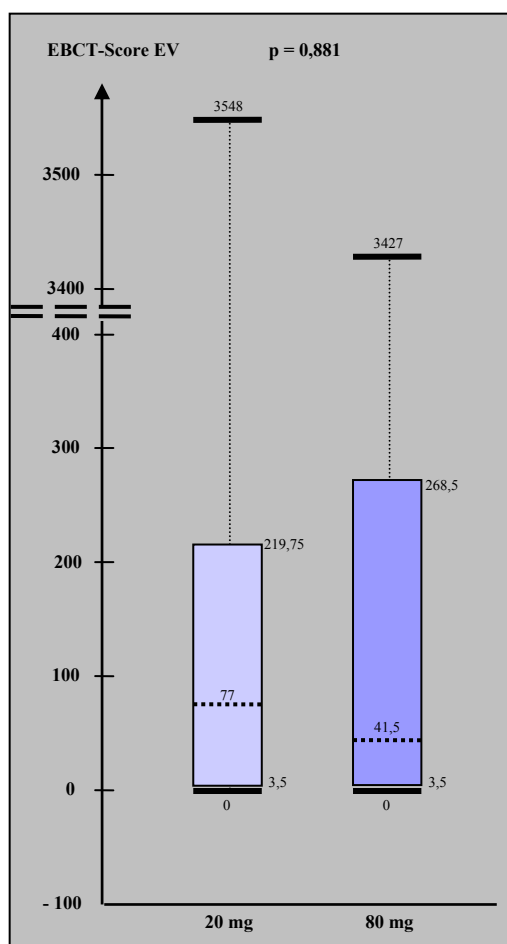
## D Ergebnisse

### D. 1 Gruppenvergleich bei Erstvorstellung

#### D. 1.1 EBCT

##### D. 1.1.1 „Intention-to-treat“-Analyse

Die EBCT-Scorewerte beider Vergleichsgruppen (20 mg vs. 80 mg) zeigten bei EV keine Normalverteilung. Betrachtet werden daher der Median sowie Minimum und Maximum (siehe Abb. 3). Es konnte zum Zeitpunkt der EV bei Studieneinschluss bezogen auf den EBCT-Score kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,881$ ) bei Vergleich des 20 mg mit dem 80 mg Kollektiv festgestellt werden.

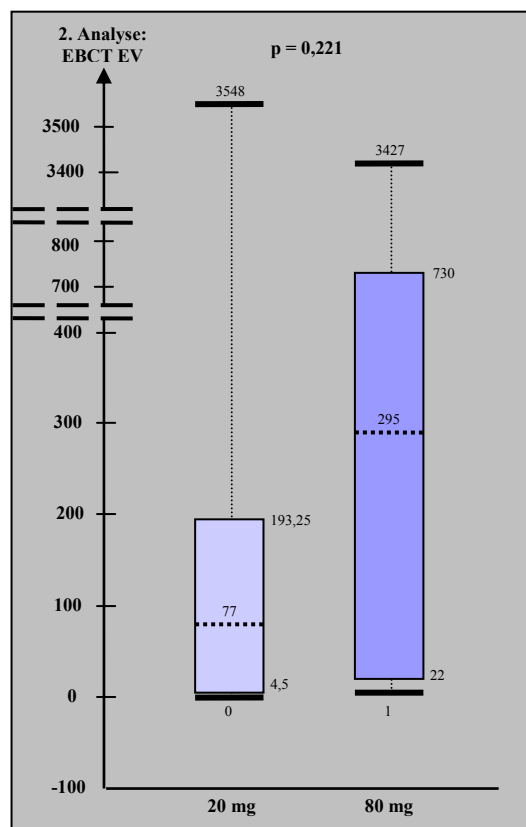


**Abb. 3:** EBCT-Score Gruppenvergleich (20 mg vs. 80 mg) zum Zeitpunkt der EV; Boxplots = 25.-75. Perzentile, gestrichelte Linie = Median, Querbalken = Minimum und Maximum.

### D. 1.1.2 Zweite und dritte Analyse

In der 2. Analyse wurden die Patienten aufgenommen, die tatsächlich den gesamten Studienzeitraum 20 mg (n = 32) bzw. 80 mg Simvastatin (n = 9) erhalten hatten. Es ergab sich bei EV im Gruppenvergleich der 20 mg Gruppe mit der 80 mg Gruppe kein signifikanter Unterschied (p = 0,221).

Der Gruppenvergleich bei EV ist in Abb. 4 dargestellt.

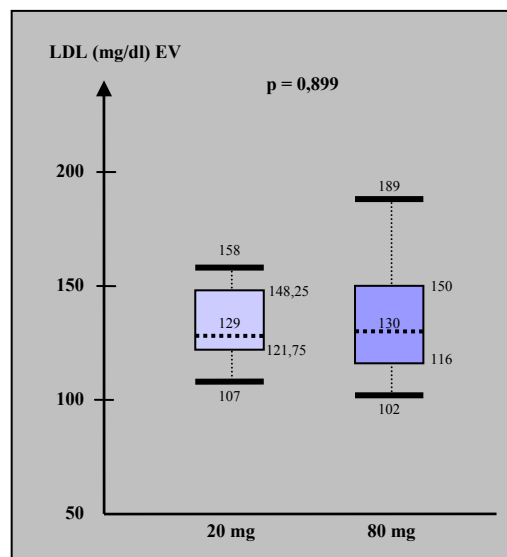


**Abb. 4:** EBCT-Score 2. Analyse: Gruppenvergleich (20 mg vs. 80 mg) zum Zeitpunkt der EV; Boxplots = 25.-75. Perzentile, gestrichelte Linie = Median, Querbalken = Minimum und Maximum.

Mit der 3. Analyse wurden eine Patientengruppe mit hoher Statindosierung (40-80 mg; n = 19) und eine mit niedriger Statindosierung (10-20 mg; n = 35) miteinander verglichen und es zeigte sich auch hier bei EV zwischen den Gruppen (hoch vs. niedrig Dosis) kein signifikanter Unterschied (p = 0,232).

### D. 1.2 LDL

Die LDL-Werte bei EV zeigten im Gruppenvergleich keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,899$ ). In der 20 mg Gruppe liegen die LDL-Werte bei EV normalverteilt, da aber das 80 mg Kollektiv keine Normalverteilung aufweist, sind zur besseren Vergleichsmöglichkeit in der Abb. 5 auch für die 20 mg Gruppe Median, Minimum und Maximum verzeichnet. Auch der Gruppenvergleich bei EV für die 2. und 3. Analyse fiel nicht signifikant aus ( $p = 0,682$  und  $p = 0,271$ ).



**Abb. 5:** LDL Gruppenvergleich (20 mg vs. 80 mg) zum Zeitpunkt der EV; Boxplots = 25.-75. Perzentile, gestrichelte Linie = Median, Querbalken = Minimum und Maximum.

### D. 1.3 KHK beeinflussende Faktoren

Bei keinem der im Weiteren betrachteten KHK beeinflussenden Parameter konnte zum Zeitpunkt der EV bei Studieneinschluss im Gruppenvergleich des 20 mg vs. 80 mg Kollektives ein signifikanter Unterschied gezeigt werden (siehe Tab. 4, S. 34).

---

**KHK beeinflussende Faktoren bei EV**


---

Parameter	Randomisation	Mittelwert ± Standardabweichung EV	p- Wert Gruppenvergleich EV
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20 mg	32,06 ± 5,6664	0,736
	80 mg	31,579 ± 5,2257	
syst RR (mmHg)	20 mg	132,72 ± 15,837	0,467
	80 mg	130,22 ± 11,693	
diast RR (mmHg)	20 mg	75,23 ± 9,273	0,569
	80 mg	74,51 ± 9,816	
HBA <sub>1c</sub> in %	20 mg	7,25 (5,8/11,4)*	0,207
	80 mg	7,6 (5,3/11,8)*	
Cholesterol (mg/dl)	20 mg	220 (139/256)*	0,902
	80 mg	221,5 (180/285)*	
HDL (mg/dl)	20 mg	52,32 ± 12,612	0,571
	80 mg	54,24 ± 12,861	
IMD MW (mm)	20 mg	0,73295 ± 0,14889	0,441
	80 mg	0,77303 ± 0,209232	
Urin Albumin (mg/dl)	20 mg	12 (5/300)*	0,492
	80 mg	14 (5/300)*	

**Tab. 4:** KHK beeinflussenden Faktoren bei EV. Die Werte entsprechen Mittelwert und Standardabweichung. Zeigen beide Kollektive (20 mg und 80 mg) keine Normalverteilung, sind diese mit \* markiert; es werden Median (Min/Max) verzeichnet.

## D. 2 Verlauf

### D. 2.1 Simvastatindosis

Die von den Studienpatienten eingenommene Simvastatindosis entsprach besonders im zweiten Studienjahr nicht immer der Randomisation. Diese Dosisreduktion hatte vielfältige Ursachen:

1. Auftreten von Nebenwirkungen
2. Entlassung der Patienten nach 12-monatiger Behandlungsdauer in die ambulante Betreuung. So reduzierten die niedergelassenen Kollegen teilweise bei LDL-Werten im Zielbereich oder aus Kostengründen die 80 mg Dosis auf die Standarddosis (20 mg).
3. Auswirkung des „Lipobay®-Skandals“

Die Abweichung von der durch die Randomisation vorgesehenen Dosis wurde als durchschnittliche, tägliche Simvastatindosis in Tab. 5 getrennt für die jeweilige Randomisationsgruppe dargestellt.

<b>Durchschnittliche, tägliche Simvastatindosis</b>		
<b>Randomisation</b>	<b>tatsächlich eingenommene Simvastatindosis</b>	
	<b>Mittelwert ± SD</b>	
	<b>1. Jahr</b>	<b>2. Jahr</b>
<b>20 mg</b>	20 mg	20,4 mg ± 4,3 mg
<b>80 mg</b>	54,3 ± 32,74 mg	40,57 ± 27,2 mg
<b>p-Wert</b>	< 0,01	< 0,01

**Tab. 5:** Durchschnittlich eingenommene, tägliche Simvastatindosis nach einem und nach zwei Jahren und p-Wert (Unterschied zwischen der mit 20 mg und der mit 80 mg randomisierter Gruppe).

Es bestand sowohl nach einem, als auch nach zwei Jahren Behandlung mit Simvastatin, trotz vorliegender Randomisations-Dosisabweichungen, bezüglich der tatsächlich eingenommenen Simvastatindosis mit jeweils  $p < 0,01$  ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Randomisationsgruppen.

Die Auswertung ergab, dass 9 Patienten der 80 mg Randomisationsgruppe (ursprünglich nach Randomisation 80 mg;  $n = 35$ ) diese Dosis auch tatsächlich die gesamten Studienzeitspanne über eingenommen haben. Dementsprechend haben 26 Patienten im Verlauf der Studie die eingenommene Dosis reduziert. 14 Dosisreduktionen konnten dabei auf Nebenwirkungen zurückgeführt werden, 12 auf die ambulante Weiterbehandlung im zweiten Studienjahr. Von den Patienten aus der 80 mg Randomisationsgruppe, bei denen die Dosis reduziert wurde, haben vier gar kein Statin mehr genommen, 15 erhielten im Verlauf 40 mg Simvastatin und 7 Probanden haben tatsächlich nach Dosisreduktion in den ersten Studienwochen den gesamten Studienzeitraum über 20 mg Simvastatin eingenommen.

Die Auswertung für die mit 20 mg randomisierte Gruppe (ursprünglich  $n = 28$ ) zeigte, dass tatsächlich 25 Patienten im Verlauf die 20 mg Dosierung eingenommen haben. Ein Proband hat die 20 mg Dosis wegen Nebenwirkungen reduziert und bei zwei Probanden wurde die Dosis im zweiten Behandlungsjahr durch den Hausarzt aus klinischer Notwendigkeit erhöht.

## D. 2.2 EBCT

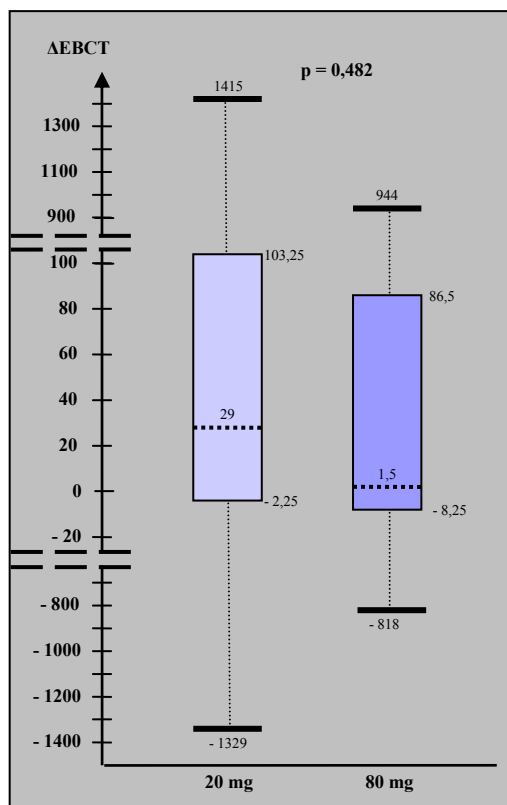
### D. 2.2.1 „Intention-to-treat“-Analyse

Bei der Betrachtung des gruppeninternen Verlaufes bezüglich des EBCT-Score konnte weder in der 20 mg ( $p = 0,107$ ) noch in der 80 mg Gruppe ( $p = 0,104$ ) ein signifikanter Unterschied jeweils zwischen EV und VK festgestellt werden.

Der Trend zur stärkeren Wirksamkeit der 80 mg Dosierung lässt sich allerdings am Verlauf der EBCT Medianwerte ablesen. Während im 20 mg Kollektiv der EBCT-Score im Median von 77 (EV) auf 104,5 (VK) gestiegen ist, fiel selbiger in der 80 mg Gruppe von 41,5 (EV) auf 34 (VK).

Delta-EBCT ( $\Delta$ EBCT) stellt den gruppeninternen Verlauf der EBCT-Scorewerte dar. Um  $\Delta$ EBCT zu ermitteln, wurden die jeweils einzelnen Scorewerte der Probanden getrennt nach Randomisationsgruppe bei EV von denen bei VK subtrahiert. Anschließend erfolgte die Berechnung des Median, der 25.- und 75.-Perzentile, des Minimums und Maximums. Bei dieser Berechnung des  $\Delta$ EBCT stehen positive Werte für eine Zunahme des Score und negative Werte für eine Abnahme.

Bei einigen Studienpatienten fiel bei VK eine Abnahme des EBCT-Score um mehr als 100 Punkte auf. Dies erscheint der Verfasserin nicht plausibel. Um in der Statistik realistische Ergebnisse zu erhalten, wurden daher für die  $\Delta$ EBCT Statistik zum einen alle auszuwertenden Probanden ( $\Delta$ EBCT, siehe Abb. 6, S. 37) herangezogen, zum anderen eine korrigiert Auswahl an Probanden ( $\Delta$ EBCT-korr). Bei der korrigierten Auswahl entfielen alle Patienten, bei denen bezüglich des EBCT-Score im Verlauf eine Senkung um mehr als 100 Punkte vorlag (siehe Abb. 7, S. 38).



**Abb. 6:**  $\Delta$ EBCT-Score; Vergleich der beiden Kollektive; negative Werte = Senkung des Score, positive Werte = Anstieg des Score; Boxplots = 25.-75. Perzentile, gestrichelte Linie = Median, Querbalken = Minimum und Maximum.

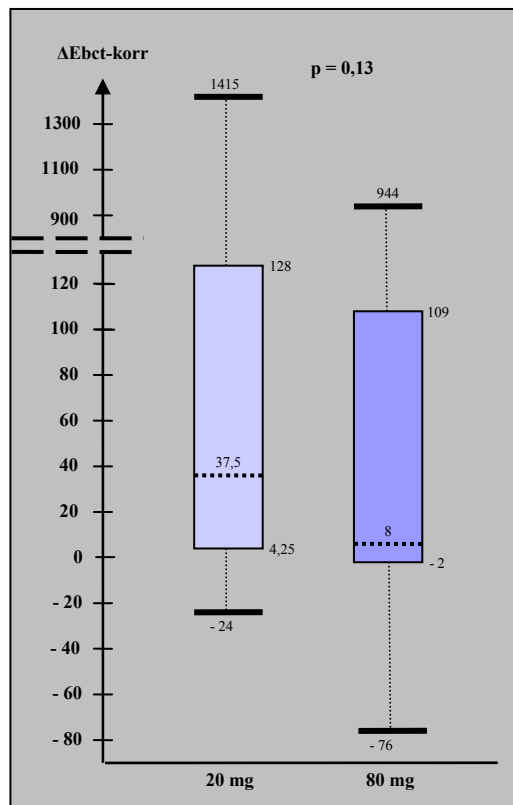
Es zeigte sich eine Zunahme der  $\Delta$ EBCT-Werte im Median um 29 im 20 mg Kollektiv und um 1,5 im 80 mg Kollektiv. Entsprechend konnte in der 20 mg Gruppe eine maximale Senkung der Scorewerte um 1329 (entspricht einem  $\Delta$ EBCT Minimum von - 1329) verzeichnet werden. Der Anstieg lag im Maximum bei 1415 Scorepunkten. Das 80 mg Kollektiv weist eine maximale Zunahme um 944 Scorepunkte (= Maximum) und eine maximale Abnahme des Score um 818 (Minimum = - 818) auf (siehe Abb. 6).

Jedoch erscheinen der Verfasserin die dargestellten EBCT-Score Senkungen (20 mg: - 1329; 80 mg: - 818) nicht plausibel. Grund dafür ist, dass einige Studienpatienten im Verlauf der Studie Stentimplantate in die Koronararterien erhielten. Diese konnten im EBCT bei VK identifiziert werden. Das Areal, welches einen Stent aufwies, wurde in die Berechnung des EBCT-Score bei VK nicht mit einbezogen. Bekanntermaßen weisen stark verengte Areale der Koronararterien, die einer Stentimplantation bedürfen, Verkalkungen auf. Für einen korrekten Vergleich der Scorewerte bei EV und VK wäre es notwendig, die EBCT Bilder der betroffenen

Probanden (Stentimplantat im Verlauf) erneut zu befunden. Die Areale, welche auf Grund der Stentimplantation in der VK nicht in den Score eingehen, müssten hierbei auch aus der Scoreberechnung bei EV herausgenommen werden. Ein solches Vorgehen ist zum Zeitpunkt der statistischen Auswertung der Studienparameter nicht mehr möglich, da das EBCT in der Charité in seiner Funktion durch „Multislice CT-Verfahren“ ersetzt wurde. Damit stand kein Personal zur wiederholten, korrigierten Auswertung der EBCT Bilder zur Verfügung.

Um in der statistischen Auswertung realistische Ergebnisse darstellen zu können, wurde nach oben beschriebenem Verfahren vorgegangen; d. h., dass Probanden mit Scoresenkung um  $> 100$  nicht in die Berechnung von  $\Delta\text{EBCT-korr}$  miteinbezogen wurden.

Die Berechnung der Signifikanz der  $\Delta\text{EBCT}$  Scorewerte im Vergleich der Randomisationsgruppen ergab einen nicht signifikanten Unterschied ( $p = 0,482$ ). Auch die Berechnung der Signifikanz für  $\Delta\text{EBCT-korr}$  (siehe Abb. 7) ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,130$ ).



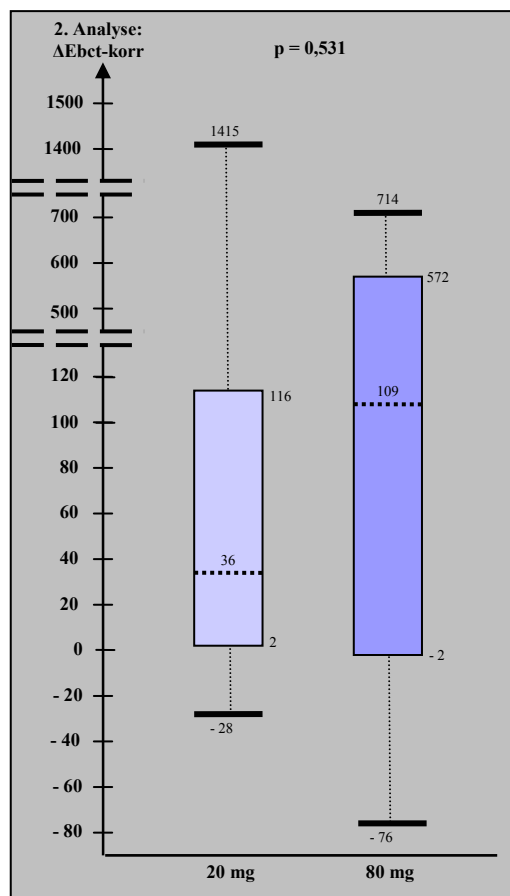
**Abb. 7:**  $\Delta\text{EBCT-korr}$ ; Vergleich der beiden Kollektive; negative Werte = Senkung des Score, positive Werte = Anstieg des Score; Boxplots = 25.-75. Perzentile, gestrichelte Linie = Median, Querbalken = Minimum und Maximum.



Gleichwohl bestätigt das Ergebnis den Trend zur stärkeren Wirksamkeit der 80 mg Dosierung durch den deutlich niedrigeren p-Wert. So fallen sämtliche betrachtete  $\Delta\text{EBCT-korr}$  Statistikwerte (Median, Minimum, Maximum, 25. und 75. Perzentile) im 80 mg Kollektiv niedriger aus als im 20 mg Kollektiv.

#### D. 2.2.2 Zweite und dritte Analyse

Der graphische Darstellung der 2. Analyse (siehe Abb. 8) bezüglich des gruppeninternen Verlaufes wurde erneut  $\Delta\text{EBCT-korr}$  (Berechnung siehe Kap. D. 2.2.1, S. 36) zu Grunde gelegt. Die statistische Analyse ergab, dass mit  $p = 0,531$  kein signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Auch nach der 3. Analyse zeigte sich für  $\Delta\text{EBCT-korr}$  kein signifikanter Unterschied ( $p = 9,29$ ).



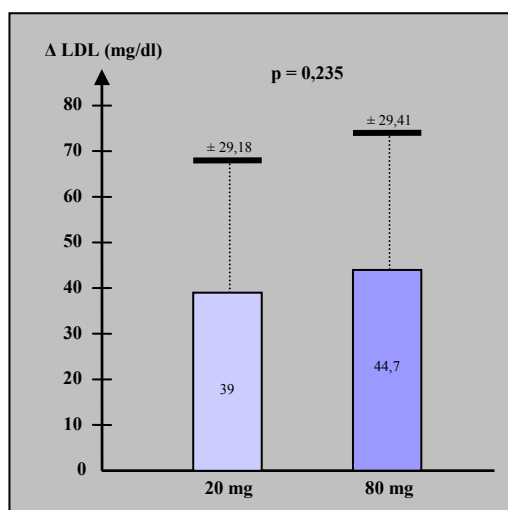
**Abb. 8:**  $\Delta\text{EBCT-korr}$ ; 2. Analyse: Vergleich der beiden Kollektive; negative Werte = Senkung des Score, positive Werte = Anstieg des Score; Boxplots = 25.-75. Perzentile, gestrichelte Linie = Median, Querbalken = Minimum und Maximum.

### D. 2.3 LDL

Bezüglich der LDL-Werte im gruppeninternen Verlauf wurde sowohl für die 20 mg Gruppe ( $p < 0,001$ ) als auch für die 80 mg Gruppe ( $p < 0,001$ ) eine hochsignifikante Senkung des LDL nachgewiesen.

Zur Darstellung des gruppeninternen Verlaufes der LDL-Werte wurde die Darstellung des  $\Delta$ LDL gewählt. Die Berechnung erfolgte, indem die jeweils einzelnen Scorewerte der Probanden getrennt nach Randomisationsgruppe bei VK von denen bei EV subtrahiert und bei Normalverteilung Mittelwert und Standardabweichung berechnet wurden. Positive  $\Delta$ LDL-Werte stehen für eine Abnahme und negative Werte für eine Zunahme der LDL-Werte im Verlauf. Im Gruppenvergleich (20 mg vs. 80 mg) bezüglich der  $\Delta$ LDL-Werte konnte kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,235$ ) nachgewiesen werden. Auch die Auswertung von  $\Delta$ LDL nach der 2. ( $p = 0,924$ ) und 3. Analyse ( $p = 0,183$ ) ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen.

Die Abb. 9 liefert die graphische Darstellung des  $\Delta$ LDL getrennt nach Randomisationsgruppe.



**Abb. 9:**  $\Delta$ LDL (Senkung des LDL Spiegels): Vergleich der beiden Kollektive; da  $\Delta$ LDL in beiden Kollektiven Normalverteilung aufweist entsprechen die Säulen = Mittelwert, Querbalken =  $\pm$  Standardabweichung.

#### D. 2.4 KHK beeinflussende Faktoren

Die Entwicklung der Mittelwerte  $\pm$  SD der untersuchten KHK beeinflussenden Faktoren im Verlauf von EV zu VK getrennt nach Randomisationsgruppen, sowie die entsprechenden Signifikanzwerte (p-Werte) sind in Tab. 6 abgebildet.

KHK beeinflussende Faktoren im Verlauf				
Parameter	Randomisation	Mittelwert $\pm$ SD EV	Mittelwert $\pm$ SD VK	p-Wert Verlauf
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20 mg	32,06 $\pm$ 5,6664	32,02 $\pm$ 5,3616	0,885
	80 mg	31,579 $\pm$ 5,2257	31,67 $\pm$ 4,9433	0,774
syst RR (mmHg)	20 mg	132,72 $\pm$ 15,837	126,72 $\pm$ 11,841	0,122
	80 mg	130,22 $\pm$ 11,693	130,74 $\pm$ 12,538	0,688
diast RR (mmHg)	20 mg	75,23 $\pm$ 9,273	67,39 $\pm$ 9,696	<0,001
	80 mg	74,51 $\pm$ 9,816	69,52 $\pm$ 7,643	0,001
HbA <sub>1c</sub> in %	20 mg	7,25 (5,8/11,4)*	7,3 (6,3/10,7)*	0,686
	80 mg	7,6 (5,3/11,8)*	7,3 (6/10,4)*	0,218
Cholesterol (mg/dl)	20 mg	220 (139/256)*	171 (130/270)*	< 0,001
	80 mg	221,5 (180/285)*	153 (113/244)*	< 0,001
HDL (mg/dl)	20 mg	52,32 $\pm$ 12,612	47,8 $\pm$ 13,048	0,008
	80 mg	52,5 (31/81)*	47 (29/87)*	0,011
IMD MW (mm)	20 mg	0,73295 $\pm$ 0,14889	0,78119 $\pm$ 0,12971	0,004
	80 mg	0,77303 $\pm$ 0,209232	0,78063 $\pm$ 0,196277	0,404
Urin Albumin (mg/dl)	20 mg	12 (5/300)*	13 (5/193)*	0,848
	80 mg	14 (5/300)*	11 (4/301)*	0,563

**Tab. 6:** KHK beeinflussenden Faktoren im Verlauf. Die Werte entsprechen Mittelwert und Standardabweichung. Zeigen beide Kollektive (20 mg und 80 mg) keine Normalverteilung, sind diese mit \* markiert; es werden Median (Min/Max) verzeichnet. Grau hinterlegt die signifikanten und hochsignifikanten p-Werte.

Im Verlauf der Studie stellte sich sowohl im 20 mg Kollektiv mit  $p < 0,001$  als auch im 80 mg Kollektiv mit  $p = 0,001$  eine hochsignifikante Absenkung des diastolischen Blutdrucks dar. Ebenfalls hochsignifikante Ergebnisse konnten in beiden Randomisationsgruppen (jeweils  $p < 0,001$ ) in Bezug auf die Senkung der Cholesterolvere erreicht werden.

Bezüglich der Entwicklung der HDL Werte im Verlauf wiesen beide Randomisationsgruppen eine signifikante Abnahme (20 mg:  $p = 0,008$ ; 80 mg:  $p = 0,011$ ) auf.

Während im 20 mg Kollektiv eine hochsignifikante Zunahme ( $p = 0,004$ ) der IMD beobachtet wurde, war im 80 mg Kollektiv keine signifikante Zunahme ( $p = 0,404$ ) der IMD zu verzeichnen. Dieses Ergebniss bestätigt analog der EBCT-Ergebnisse den Trend zur stärkeren Wirksamkeit der hochdosierten (80 mg) Statintherapie.

Für BMI, systolischen RR, HbA<sub>1c</sub> und Urin Albumin konnten im Verlauf keine signifikanten Unterschiede zwischen EV und VK festgestellt werden.

## **D. 2.5 Multiple Regressionsanalyse**

### **D. 2.5.1 Wirkung von Einflussvariablen auf $\Delta$ EBCT-korr**

Die multiple Regressionsanalyse diente dazu, den Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren und der KHK näher zu charakterisieren. Als Surrogatparameter für die KHK wurde der  $\Delta$ EBCT-korr (abhängige Variable) verwendet.

Als sechs Prediktorvariablen (Einflussvariablen) gingen das Alter, das Geschlecht, die Diabetesdauer, die BMI Differenz (BMI Diff = BMI bei VK minus BMI bei EV), der EBCT-Score bei EV sowie die Messwerte für LDL und HbA<sub>1c</sub> bei VK in das Modell ein.

Nicht in die Berechnung mit einbezogen wurde die IMD, da sie den gleichen Einflüssen wie der EBCT-Score unterliegt, diesen aber nicht selbst beeinflusst. Der Blutdruck (syst/dia) wurde nach klinischer Notwendigkeit behandelt und sehr unterschiedlich therapiert, demnach wurde dieser nicht in der Regressionsanalyse berücksichtigt. Auch fanden Cholesterolvere und HDL in der Regressionsanalyse keinen Zugang, da sie in direktem Zusammenhang mit den LDL-Werten stehen.

R für den Gesamtzusammenhang betrug 0,563. Mit dem schrittweisen Ausschluss der Prediktorvariablen ergaben sich insgesamt 6 Modelle, von denen nur die relevanten im Folgenden beschrieben werden. Bereits ab Modell 1 zeigte sich ein signifikanter Gesamtzusammenhang ( $p = 0,036$ ) zwischen den Prediktorvariablen und dem  $\Delta$ EBCT-korr. Die Beta-Gewichte der Prediktorvariablen sind in Tab. 7 (S. 43) dargestellt. Mit Beta = 0,329

demonstriert das Geschlecht in diesem Modell 1 den größten Zusammenhang mit dem  $\Delta$ EBCT-korr, gefolgt von dem EBCT-Score bei EV (Beta = 0,310) und dem LDL bei VK (Beta = 0,154).

Modell 1 Prädiktorvariablen	Nicht Standardisierte Koeffizienten		standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	B	Standardfehler	Beta		
<b>Konstante</b>	-36,694	581,065		-0,063	0,95
<b>Alter</b>	-2,168	5,842	-0,055	-0,371	0,713
<b>EBCT-Score EV</b>	0,113	0,054	0,31	2,088	0,044
<b>HbA1c VK</b>	13,323	43,215	0,044	0,308	0,76
<b>Diabetes Dauer</b>	2,352	5,568	0,067	0,422	0,675
<b>Geschlecht</b>	183,414	78,9	0,329	2,325	0,026
<b>LDL VK</b>	-1,586	1,463	-0,154	-1,082	0,286
<b>BMI Diff</b>	14,076	25,796	0,083	0,546	0,589

**Tab. 7:** Regressionskoeffizienten für das Modell 1. Grau hinterlegt die Prädiktorvariablen mit dem stärksten Zusammenhang und die signifikanten p-Werte.

Ab Modell 4 zeigt sich ein hochsignifikanter Zusammenhang ( $p = 0,004$ ) der Prediktorvariablen (Geschlecht, BMI Diff, EBCT bei EV und LDL bei VK) mit  $\Delta$ EBCT-korr.

In Modell 6 verblieben Geschlecht und EBCT bei EV als Prediktorvariablen und ergaben mit  $p = 0,001$  erneut einen hochsignifikanten Zusammenhang. Die Beta-Gewichte für Geschlecht und EBCT bei EV sind in Tab. 8 (S. 44) dargestellt. Der EBCT-Score bei EV zeigt mit Beta = 0,369 den gewichtigsten Zusammenhang. Das Geschlecht mit einem Beta-Wert von 0,315 weist in dieser multiplen Regressionsanalyse den zweitstärksten Zusammenhang mit  $\Delta$ EBCT-korr auf.

Regressionskoeffizienten für Modell 6

Modell 6	Nicht Standardisierte Koeffizienten		standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	Prädiktorvariablen	B	Standardfehler		
Konstante	-179,421	117,362		-1,529	0,134
EBCT-Score EV	0,134	0,048	0,369	2,768	0,008
Geschlecht	175,835	74,339	0,315	2,365	0,023

**Tab. 8:** Regressionskoeffizienten für das Modell 6. Grau hinterlegt die Prädiktorvariablen mit dem stärksten Zusammenhang und die signifikanten p-Werte.

#### D. 2.5.2 EBCT-korr bei VK bereinigt für unveränderliche Variablen

In dieses Modell gingen die vier unveränderlichen Prediktorvariablen Alter, Geschlecht, Diabetesdauer und EBCT bei EV als unabhängige Variablen ein. Abhängige Variable war EBCT-korr bei VK. R betrug für den Gesamtzusammenhang 0,964. Auch hier wurden mit dem schrittweisen Ausschluss der vier Prediktorvariablen vier Modelle berechnet. Für diese Regressionsanalyse zeigte sich ein hochsignifikanter Gesamtzusammenhang (jeweils  $p < 0,001$ ). Dieser ist nach schrittweisem Ausschluss der Prediktorvariablen auf den EBCT-Score bei EV zurückzuführen (Beta-Gewicht für EBCT-korr bei EV = 0,934). Für die weiteren Variablen dieser Analyse konnte in keinem Modell ein signifikanter Zusammenhang zwischen der jeweiligen Variable und den EBCT-korr Scorewerten bei VK nachgewiesen werden. Es blieb somit in Modell 4 der Regressionsanalyse nur noch der hochsignifikante ( $p < 0,001$ ) Zusammenhang zwischen EBCT bei EV und EBCT-korr bei VK bestehen (Tab. 9).

Regressionskoeffizienten für Modell 4

Modell 4	Nicht Standardisierte Koeffizienten		standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz
	Prädiktorvariablen	B	Standardfehler		
Konstante	27,477	42,542		0,646	0,522
EBCT-Score EV	1,12	0,05	0,959	22,313	<0,001

**Tab. 9:** Regressionskoeffizienten für das Modell 4. Grau hinterlegt die Variable mit dem stärksten Zusammenhang und dem dazugehörigen signifikanten p-Werte.

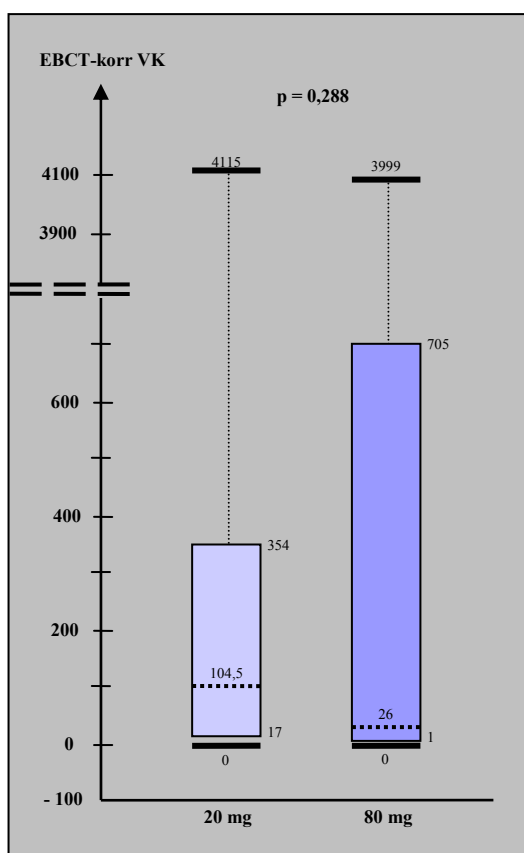
Die während der Analyse berechneten Residuen wurden gespeichert und entsprechen den EBCT-Scorewerten bei VK für die Einflüsse der oben genannten Variablen bereinigt. Im Gruppenvergleich der Residuen zwischen Randomisationsgruppe 20 mg und 80 mg ergab sich bezüglich des Beta-Wertes kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,159$ ) zwischen den beiden Kollektiven.

## D. 3 Gruppenvergleich nach 24 Monaten

### D. 3.1 EBCT

#### D. 3.1.1 „Intention-to-treat“-Analyse

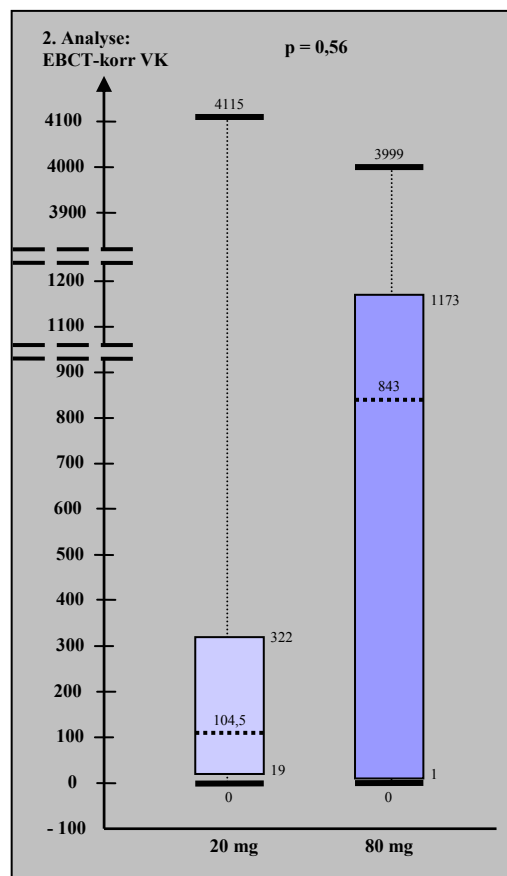
Im Gruppenvergleich nach 24 Monaten Behandlungsdauer wurde für die Entwicklung von EBCT-korr kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,288$ ) zwischen den Randomisationsgruppen nachgewiesen (siehe Abb. 10). Es zeigt sich dennoch auch hier der Trend zur stärkeren Wirksamkeit der 80 mg Simvastatindosis. Die Scorewerte liegen in der 80 mg Gruppe mit einem Median von 26 niedriger als die 20 mg Gruppe mit einem Median von 104,5.



**Abb. 10:** EBCT-korr Gruppenvergleich (20 mg vs. 80 mg) zum Zeitpunkt der VK; Boxplots = 25.-75. Perzentile, gestrichelte Linie = Median, Querbalken = Minimum und Maximum.

### D. 3.1.2 Zweite und dritte Analyse

Nach der 2. Auswertung ergab sich zum Zeitpunkt der VK im Gruppenvergleich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,56$ ). In der 20 mg Gruppe lag der Median bei 104,5 (Min: 0; Max: 4115). Für die 80 mg Gruppe zeigte sich ein Median von 843 (Min: 0; Max: 3999). Der Gruppenvergleich bei VK für die 2. Analyse ist in Abb. 11 dargestellt. Auch für die 3. Analyse konnte kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,723$ ) zwischen den Gruppen bei VK festgestellt werden.

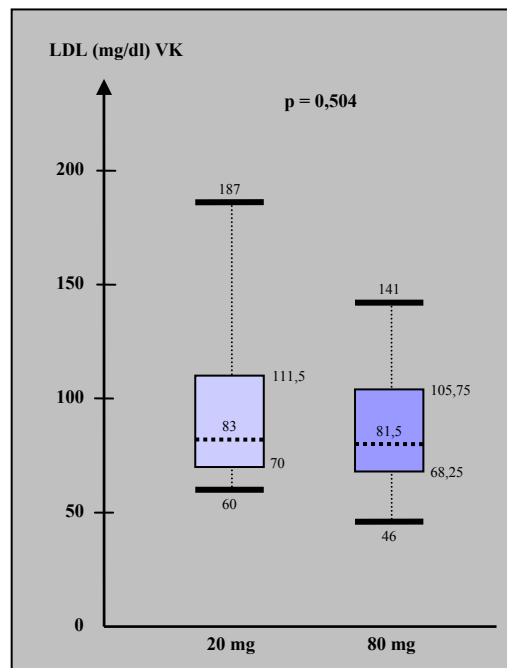


**Abb. 11:** EBCT-korr; 2. Analyse:  
Gruppenvergleich (20 mg vs. 80 mg) zum  
Zeitpunkt der VK; Boxplots = 25.-75.  
Perzentile, gestrichelte Linie = Median,  
Querbalken = Minimum und Maximum.



### D. 3.2 LDL

Die LDL-Werte nach Randomisation zum Zeitpunkt der VK zeigten im Gruppenvergleich keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,504$ ) zwischen den beiden Randomisationskollektiven (siehe Abb. 12). Auch die entsprechenden Gruppenvergleiche bei VK nach der 2. und 3. Analyse zeigten keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,765$  und  $p = 0,597$ ).



**Abb. 12:** LDL Gruppenvergleich (20 mg vs. 80 mg) zum Zeitpunkt der VK; Boxplots = 25.-75. Perzentile, gestrichelte Linie = Median, Querbalken = Minimum und Maximum.

### D. 3.3 KHK beeinflussende Faktoren

Bei keinem der im Weiteren betrachteten KHK beeinflussenden Parameter konnte zum Zeitpunkt der VK im Gruppenvergleich des 20 mg vs. 80 mg Kollektiv ein signifikanter Unterschied dargestellt werden (siehe Tab. 10).

Gruppenvergleich der KHK beeinflussenden Faktoren bei VK			
Parameter	Randomisation	Median (Min/Max) VK	Signifikanz (p-Wert)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20 mg	32,02 ± 5,3616*	0,891
	80 mg	31,67 ± 4,9433*	
syst RR (mmHg)	20 mg	126,72 ± 11,841*	0,154
	80 mg	130,74 ± 12,538*	
diast RR (mmHg)	20 mg	67,39 ± 9,696*	0,711
	80 mg	69,52 ± 7,643*	
HbA <sub>1c</sub> in %	20 mg	7,3 (6,3/10,7)	0,484
	80 mg	7,3 (6/10,4)	
Cholesterol (mg/dl)	20 mg	171 (130/270)	0,158
	80 mg	153 (113/244)	
HDL (mg/dl)	20 mg	49 (23/79)	0,975
	80 mg	47 (29/87)	
IMD MW (mm)	20 mg	0,78119 ± 0,12971*	0,991
	80 mg	0,78063 ± 0,196277*	
Urin Albumin (mg/dl)	20 mg	13 (5/193)	0,409
	80 mg	11 (4/301)	

**Tab. 10:** Gruppenvergleich der KHK beeinflussenden Faktoren bei VK. Angegeben sind Median (Min/Max). Zeigen beide Kollektive (20 mg und 80 mg) Normalverteilung, sind diese mit \* markiert und es sind Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

## **E Diskussion**

### **E. 1 Anzahl der Probanden**

In die statistische Auswertung wurden nur Studienpatienten eingeschlossen, für die sowohl bei EV als auch bei VK der EBCT-Score erfasst wurde. Dass dies bei einer Fallzahlplanung von 400 Probanden nur 63 Patienten waren, hatte folgende Ursachen.

#### Patienteneinschluss:

Die geplante Fallzahl von 400 Patienten musste im Verlauf auf 200 reduziert werden, da in der Einschlusszeit von 1 Jahr (trotz Verlängerung auf zwei Jahre) in Folge der langsamen Rekrutierung eine Fallzahl von 400 Studienteilnehmern nicht erreicht werden konnte. Einerseits war die Bereitschaft der Patienten des Stoffwechsel-Centrums zur Teilnahme an der Studie sehr viel geringer als bei der Studienplanung angenommen. Andererseits lagen bei mehr Patienten als nach Studienplanung angenommen Ausschlusskriterien vor:

1. Häufig war eine LDL Erhöhung  $> 160$  mg/dl.
2. Zudem lagen die Triglyzeride oft  $> 400$  mg/dl, so dass die Cholesterol Messung nicht mehr möglich war und dies als indirektes Ausschlusskriterium zum Tragen kam.
3. Auch die Behandlung mit Metformin oder
4. ein Alter  $> 75$  Jahren waren häufiger als vermutet.

#### „Drop outs“:

Die Behandlung der Studienpatienten bezüglich ihrer Stoffwechseleinstellung erfolgte nur im ersten Studienjahr direkt im Stoffwechsel-Centrum des Virchow-Klinikums. Im zweiten Studienjahr wurde die medizinische Versorgung der Studienprobanden an Internisten und Hausärzte übergeben und die Patienten erst nach 24 Monaten Behandlung mit Simvastatin zur Verlaufsuntersuchung einbestellt. Damit entfiel für die Patienten eine direkte Bindung an das Stoffwechsel-Centrum. Dies hatte zur Folge, dass das Interesse der Studienteilnehmer an einer Verlaufskontrolle nach 24 Monaten nachließ und diverse Patienten der Einladung zur Verlaufsuntersuchung nicht mehr nachkamen.

Auch die Einführung von Disease-Management-Programmen (DMP) führte zum Ausscheiden von Probanden aus der Studie. Ziel der DMP ist eine Optimierung der Versorgung chronisch Kranker, wie Typ 2 Diabetiker. Die Teilnahme an DMP ist zwar grundsätzlich freiwillig, häufig

aber mit Bonusmaßnahmen (wie z. B. der Erstattung der Praxisgebühr) verbunden. Dadurch sollen Anreize zur Teilnahme an DMP geschaffen werden. Stimmt der Patient einer Teilnahme am DMP zu, wählt er einen am Programm teilhabenden Arzt aus, der die Behandlung und Untersuchungen des chronisch kranken Patienten in Zukunft koordiniert [111,135]. Somit war es denjenigen Studienpatienten, die an DMP teilnahmen, nicht möglich, sich den Untersuchungen bei VK im Stoffwechsel-Centrum zu unterziehen.

Eine weitere Ursache der verhältnismäßig geringen Probandenanzahl, die in die Auswertung eingehen, ist die Abschaffung des EBCT-Scanners vor Abschluss der Studie. Dies lag nicht im Verantwortungsbereich der Leitung der vorliegenden Studie (Stoffwechsel-Centrum) sondern der Radiologie der Charité Berlin. Somit konnten nicht alle ursprünglich eingeschlossen Patienten zum Zeitpunkt der VK einem EBCT-Scan unterzogen werden und entfielen für die statistische Auswertung.

## **E. 2      Statintherapie**

### **E. 2.1      Abweichungen von der Randomisationsdosis**

Im Verlauf der vorliegenden Studie gab es bei etlichen Patienten Änderungen, der durch die Randomisation vorgesehenen, Simvastatindosis. Die wesentlichen Gründe dafür werden im Folgenden dargestellt.

1. Die Statindosis wurde beim Auftreten von anerkannten Nebenwirkungen und subjektiven Beschwerden reduziert oder abgesetzt. Dosisreduktionen in Folge von Nebenwirkungen wurden mit 40 % in der 80 mg Gruppe deutlich häufiger beobachtet als mit 3,5 % in der 20 mg Gruppe. Auch der Therapieabbruch auf Grund von Nebenwirkungen lag mit 11,4 % vs. 0 % in der 80 mg Gruppe deutlich über der 20 mg Gruppe. Dies entspricht den Ergebnissen der *TNT*-(Treating to New Targets)-Studie. Hier fiel ebenfalls ein hochsignifikanter Unterschied bezüglich der Nebenwirkungen (20 mg: 5,8 %; 80 mg: 8,1 %;  $p < 0,001$ ) und des Therapieabbruch (20 mg: 5,3 %; 80 mg: 7,2 %;  $p < 0,001$ ) auf [85]. Andere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass bezüglich der Nebenwirkungen und des Therapieabbruch kein signifikanter Unterschied zwischen einer hochdosierten und einer niedriger dosierten Therapie mit Statinen besteht [27,34,38,83].
2. Der größte Teil der Abweichungen von der Randomisationsdosis ist durch die Entlassung der Studienpatienten in die ambulante Versorgung im zweiten Studienjahr begründet. Die Abweichungen betreffen vornehmlich die mit 80 mg randomisierten

Studienprobanden. Die Dosisreduktion, bei guter Verträglichkeit der Dosierung im ersten Studienjahr, hatte im einzelnen Fall nicht mehr nachvollziehbare Gründe. Es ist aber davon auszugehen, dass die ambulanten Ärzte die Dosis reduziert haben, wenn die LDL-Werte unter 80 mg täglich im therapeutischen, leitliniengerechten Zielbereich (LDL < 100 mg/dl [35]) lagen. Zum einen sicherlich um Nebenwirkungen zu vermeiden, zum anderen aus Kostengründen. Denn die Behandlung mit 80 mg täglichen kostet ungefähr das Vierfache der 20 mg Dosierung, auch wenn die Behandlungskosten für eine Simvastatintherapie bei einem durchschnittlichen Preis von 0,09 € pro 10 mg Wirkstoff vergleichsweise gering sind [98].

Auch könnten erneut DMP ursächlich für die Dosisreduktionen im zweiten Studienjahr sein. Der behandelnde Arzt von Patienten, die in DMP eingeschlossen sind, ist dazu angehalten die Behandlung streng an den jeweiligen Leitlinien auszurichten [111]. Diese enthalten als Therapieempfehlung zur Behandlung der diabetischen Dyslipoproteinämie einen LDL-Zielwert < 100 mg/dl, meist bei einer Standarddosis von 20 mg pro Tag [60].

3. Ein weiterer Faktor, der zur Dosisreduktion (der 80 mg randomisierten Probanden) beigetragen haben könnte, ist der „Lipobay®-Skandal“ (= Baycol®-USA; beide Wirkstoff Cerivastatin), in dessen Folge die Firma Bayer das Medikament Lipobay®/Baycol® im August 2001 vom Markt nahm. Die Einnahme von Cerivastatin konnte weltweit mit über 100 Todesfällen – in Deutschland mit vier Todesfällen – in Verbindung gebracht werden [133]. Ursächlich hierfür war die Rhabdomyolyse mit Nierenversagen. Diese Nebenwirkung von Statinen kann im Zusammenhang mit der Einnahme von jeglichen Statinen auftreten, wurde jedoch 10-mal häufiger unter der Einnahme von Cerivastatin als unter Einnahme von anderen Statinen beobachtet. Tödliche Rhabdomyolyse nach der Behandlung mit Cerivastatin wurde am häufigsten nachgewiesen, wenn das Medikament in hohen Dosen eingenommen wurde, bei älteren Patienten und vor allem bei gleichzeitiger Verordnung von Gemfibrozil (Fibrat) [29]. Vor dem Hintergrund des „Lipobay®-Skandals“ sind eine etwaige „Angst“ der behandelnden Ärzte oder der Patienten selbst vor „hohen“ Statindosen und daraus resultierende Dosisreduktionen nachvollziehbar [57].

## **E. 2.2      Entwicklung von LDL unter hochdosierter Statintherapie**

Im gruppeninternen Verlauf dieser Studie konnte in beiden Kollektiven eine hochsignifikante Senkung der LDL-Werte (jeweils  $p < 0,001$ ) nachgewiesen werden. Entgegen der Erwartungen bestand bei VK aber kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,504$ ) zwischen der 20 mg und der

80 mg Randomisationsgruppe. Auch die Analyse  $\Delta$ LDL-Werte nach der „Intention-to-treat“-Analyse zeigte mit  $p = 0,235$  keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Mit diesem Ergebnis ist schon die grundlegende Voraussetzung für einen signifikanten Unterschied bezüglich des EBCT-Score zwischen den Randomisationsgruppen nicht mehr gegeben. Dies negative Ergebnis zwingt zur Suche nach möglichen Gründen.

Sie sind im wesentlichen in der kleinen Probandenzahl und dem Abweichen von der Randomisationsdosis zu suchen.

So sind nach einer Fallzahlberechnung von 400 Patienten und schließlich nur 63 auszuwertenden Probanden sowie zusätzlich ins Gewicht fallenden Dosisreduktionen (siehe Kap. D. 2.1, S. 34) auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Randomisationsgruppen zu erwarten. Immerhin lag die durchschnittliche eingenommene, tägliche Simvastatindosis in der 80 mg ( $40,57 \pm 27,2$ ) Randomisationsgruppe auch im zweiten Studienjahr mit  $p < 0,01$  hochsignifikant höher als in der 20 mg Gruppe ( $20,4 \text{ mg} \pm 4,3 \text{ mg}$ ).

Um die Abweichung von der Randomisationsdosis auszuschließen, wurden in der 2. Analyse für  $\Delta$ LDL deshalb nur diejenigen Patienten miteinander verglichen, die tatsächlich 20 mg und tatsächlich 80 mg Simvastatin eingenommen hatten. Damit wurde der Versuch unternommen einen signifikanten Unterschied zu zeigen. Jedoch ergab sich auch hier kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,924$ ) zwischen den Gruppen. Dieses Ergebnis ist vermutlich auf die sehr unterschiedliche Größe der Kollektive zurückzuführen. Während in der 20 mg Gruppe 32 Probanden in die Auswertung eingingen, umfasste die 80 mg Gruppe nur 9 Patienten. Damit wäre für die statistische Auswertung ein sehr großer Unterschied der LDL-Werte notwendig, um signifikante Ergebnisse zu erhalten. Zudem ist die Gesamtgruppengröße mit  $n = 41$  Patienten gering.

Weil auch die 2. Analyse die Studienhypothese nicht zielführend bestätigen konnte, wurde die 3. Analyse angeschlossen. Diese versucht eine größere Probandengruppe dadurch zu erzielen, dass eine niedrige Statindosierung von 10-20 mg mit einer Hochdosistherapie von 40-80 mg verglichen wurde. Dadurch konnten auch die Probanden, die – entgegen der Studienrandomisation – im Verlauf nur noch 40 mg Simvastatin erhalten hatten, mit herangezogen werden. Insgesamt erfasste die 3. Analyse mit einer Gesamtgruppengröße von 54 Probanden eine um 31 % größere Anzahl an Patienten als die 2. Analyse.

Doch konnte auch in dieser 3. Analyse kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,183$ ) dargestellt werden.

Der Grund hierfür ist – analog der 2. Analyse – in der unterschiedlichen Kollektivgröße zu suchen. Während die Gruppe mit niedriger Statindosierung (10-20 mg) 35 Patienten umfasste, war die Gruppengröße in der Hochdosisgruppe (40-80 mg) mit 19 Patienten deutlich kleiner.

#### Vergleich der Ergebnisse mit veröffentlichten Studien

In den letzten Jahren haben verschiedene Studien gegensätzlich zu dem vorliegenden Studienergebnis nachgewiesen, dass unter hochdosierter Statintherapie LDL stärker abgesenkt und die kardiovaskulären Ereignisse deutlicher reduziert werden konnten als unter niedrigeren Dosierungen:

Die drei folgenden Studien untersuchten Patienten mit stabiler KHK, allerdings war keine der drei Studien primär als Diabetikerstudie ausgelegt, schloss diese aber mit ein.

In der *GREACE*-(Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation) Studie wurden die Probanden in zwei Behandlungsgruppen (Standardversorgung und Studienmedikation) randomisiert. In der Gruppe unter Studienmedikation wurde Atorvastatin titriert (Beginn mit 10 mg, Höchstdosis 80 mg) bis zum Erreichen eines Ziel-LDL < 100 mg/dl. Eine Subgruppenanalyse der 312 Diabetiker wies einen hochsignifikanten Unterschied ( $p < 0,0001$ ) bezüglich der LDL-Senkung nach. Diese betrug unter Atorvastatin 49 % vs. 4 % unter Standardversorgung. Diese LDL-Senkung bewirkte eine relative Risikoreduktion für MVE von 58 % ( $p < 0,0001$ ), für die Koronarsterblichkeit von 62 % ( $p = 0,042$ ) und für die koronare Morbidität bei 59 % ( $p < 0,002$ ) [11].

In der *ALLIANCE*-(Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events) Studie wurde Atorvastatin ebenfalls titriert (Maximaldosis 80 mg), aber bis zu einem LDL-Zielwert < 80 mg/dl. Die intensivierete Atorvastatintherapie erzielte verglichen mit der Standardversorgung eine um 11 % stärkere LDL-Reduktion ( $p < 0,0001$ ). Bei Studienende erreichten unter intensivierter Atorvastatintherapie hochsignifikant mehr Patienten LDL-Werte unter 100 mg/dl ( $p < 0,001$ ). Eine Subgruppenanalyse der 540 Diabetiker liegt nicht vor [83].

Die *TNT*-Studie schloss ebenfalls Diabetiker (1501) mit ein, allerdings wurde auch für diese Studie keine Subgruppenanalyse durchgeführt. Unter 80 mg Atorvastatin täglich lagen die LDL-Medianwerte bei 77 mg/dl, unter 10 mg Atorvastatin bei 101 mg/dl. Die Auswertung ergab für die Behandlung mit 80 mg eine 22 %-ige relative Risikoreduktion ( $p < 0,001$ ) bezüglich des Auftretens von MCE [85].

Drei weitere Studien untersuchten die Wirkung der intensivierten Statintherapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Auch diese Statinstudien waren nicht auf Diabetiker ausgelegt, schlossen diese aber mit ein.

Die *A-to-Z*-(A to Z Trail) Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Hochdosisregime und dem niedrig-dosierten Regime nachgewiesen. Es wurde lediglich ein günstiger Trend bezüglich des selteneren Auftretens von MCE im Hochdosisregime verzeichnet werden [38].

Im Gegensatz dazu reduzierte in der *MIRICAL*-(Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) Studie Atorvastatin 80 mg vs. Placebo innerhalb von 16 Wochen Behandlung das relative Risiko für das Wiederauftreten einer Ischämie um 26 % ( $p = 0,02$ ). Bezüglich der LDL-Senkung bestand ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) [118].

Die *PROVE IT-TIMI 22*-(Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarktion 22 Investigators) Studie behandelte nach Randomisation mit täglich 40 mg Pravastatin oder 80 mg Atorvastatin. Es zeigte sich bezüglich des Absenkens des LDL ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen der Prava- und Atorvastatin Gruppe. Atorvastatin reduzierte das Auftreten von MVE und Tod um 16 % [27].

Auch die *REVERSAL*-(Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering)-Studie verglich die Wirkung von 40 mg Pravastatin vs. 80 mg Atorvastatin und kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass 80 mg Atorvastatin LDL hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) stärker absenkt als 40 mg Pravastatin [96]. In einer anderen Studie ergab aber auch der Vergleich von Simvastatin 40 mg vs. 80 mg einen hochsignifikanten Unterschied ( $p < 0,001$ ) bezüglich der LDL Reduktion [34].

### Schlussfolgerung

Insgesamt weisen die erwähnten Studien den direkten Zusammenhang zwischen der Absenkung der LDL-Werte und dem korrespondierenden kardiovaskulären Risiko nach und unterstützen den „lower LDL is better“-Ansatz [55,97], wonach eine höher dosierte Statintherapie die LDL-Werte und das kardiovaskuläre Risiko stärker zu reduzieren vermag als eine niedriger dosierte Therapie mit Statinen. Nur die *A-to-Z*-Studie zeigt dies nicht.

Die Ergebnisse der beschriebenen Studien lassen sich nicht ohne Vorbehalt auf Diabetiker übertragen. Denn keine der angeführten Studien ist auf Diabetiker zugeschnitten. Zudem liegen ihnen unterschiedliche Studienpopulationen (Patienten mit stabiler KHK, akutem Koronarsyndrom) zu Grunde und es wurden verschiedene Wirkstoffe in unterschiedlichen Dosierungen verwendet. Keine Studie vergleicht Simvastatin 20 mg vs. 80 mg.



Es bleibt offen, ob Diabetiker bezüglich der LDL Reduktion und des kardiovaskulären Risikos von einer hochdosierten Statintherapie mehr profitieren. Nach den beschriebenen Studien liegt diese Vermutung nach wie vor nahe, gerade weil Diabetiker genau wie Patienten mit bekannter KHK und Patienten mit akutem Koronarsyndrom zum Hochrisikoklientel für kardiovaskuläre Ereignisse gehören. Dennoch kann die vorliegende Arbeit diesen Beweis nicht erbringen.

### **E. 2.3 Entwicklung von HDL unter Statintherapie**

Neben den LDL-Werten sind auch die HDL-Werte grundsätzlich als eigenständiger Risikofaktor für die Atherosklerose anerkannt. Entgegen der Erwartungen wiesen die Randomisationsgruppen bezüglich des Verlaufs der HDL-Werte eine hochsignifikante Abnahme ( $p = 0,008$ ) in der 20 mg Gruppe und eine signifikante Senkung ( $p = 0,011$ ) in der 80 mg Gruppe auf. Es konnte bei VK kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,975$ ) zwischen den Kollektiven festgestellt werden.

Dies widerspricht diversen anderer Studien, die besagen, dass die HDL-Werte unter Statintherapie ansteigen [11,15,27,95,99]. Da keine dieser Studien auf Diabetiker ausgerichtet war, bleibt fraglich, ob Diabetiker unter Statintherapie ggf. keinen HDL erhöhenden Effekt aufweisen.

Generell wird die Frage, ob HDL auch bei Patienten mit niedrigen LDL-Werten und unter Statintherapie als kardiovaskulärer Risikofaktor ins Gewicht fällt, kontrovers diskutiert.

Barter et al. konnten nachweisen, dass HDL auch bei niedrigen LDL-Werten ( $< 70$  mg/dl) und unter Statintherapie als kardiovaskulärer Risikofaktor von Bedeutung ist [15]. Nicholls et al kamen zu dem Ergebnis, dass sowohl die LDL Reduktion als auch der Anstieg von HDL die Regression der Atherosklerose, im intravaskulären Ultraschall beurteilt, direkt beeinflussen [95]. Die Analyse von vier großen Studien lässt darauf schließen, dass jeweils ein Anstieg des HDL um 1mg/dl mit einer jeweiligen Senkung des zukünftigen kardiovaskulären Risikos um 2-3 % assoziiert ist [15,54].

Andere Autoren beschreiben, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem HDL Anstieg und einer Senkung der kardiovaskulären Ereignisse besteht, wenn die Patienten unter Statintherapie stehen [44].

### E. 3 EBCT

Die statistische Auswertung der EBCT-Scorewerte ergab weder bei EV ( $p = 0,881$ ), VK (EBCT-korr:  $p = 0,288$ ) noch bezüglich  $\Delta$ EBCT-korr ( $p = 0,130$ ) einen signifikanten Unterschied. Auch die 2. und 3. Auswertung zeigten im Verlauf keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,531$  und  $p = 9,29$ ) der  $\Delta$ EBCT-korr Werte zwischen den Gruppe. Allerdings liegt die Limitation dieser beiden Analysen, wie für LDL bereits beschrieben (siehe E. 2.2, S. 51), in der sehr unterschiedlichen Größe der verglichenen Kollektive.

#### Vergleich der Ergebnisse mit veröffentlichten Studien

Andere Studien, die ebenfalls das EBCT als Surrogatparameter für die Verlaufskontrolle der KHK verwenden und in denen die Patienten ebenfalls mit Statinen behandelt wurden, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen:

Schmermund et al. konnten bezüglich des Verlaufes des Calcium-Volumen- Score (CVS) nach 12 Monaten Behandlung keinen signifikanten Unterschied zwischen einer täglichen Therapie mit Atorvastatin 80 mg vs. 10 mg nachweisen ( $p = 0,65$ ). Hingegen wurde LDL unter 80 mg Atorvastatin hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) gesenkt, unter 10 mg blieben diese stabil ( $p = n.s.$ ). Nach diesen Ergebnissen dieser Studienpopulation ( $n = 471$ ) besteht kein Zusammenhang zwischen der Senkung von LDL und der KK-Progression [113].

Die BELLES-(Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBCT Scaning) Studie untersuchte die Wirkung von Atorvastatin 80 mg vs. Pravastatin 40 mg. Die 615 postmenopausalen Patientinnen mit Hypercholesterinämie erhielten zwei EBCT-Scans im Abstand von ca. 12 Monaten. Auch BELLES konnte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen, weder für den Gesamt-CVS noch für den CVS der einzelnen Arterien. Die LDL Senkung wies hingegen auch hier mit  $p < 0,0001$  einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nach. Ein Zusammenhang zwischen der prozentualen Änderung des Gesamt-CVS und der prozentualen Senkung von LDL, konnte in keiner der beiden Behandlungsgruppen, nachgewiesen werden [105,106].

Beide vorab beschriebenen Studien untersuchten den Effekt einer hochdosierten vs. einer niedrigdosierten Statintherapie mittels des CVS und konnten keinen signifikanten Unterschied nachweisen. Dies entspricht den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. In beiden Studien mag die Zeitspanne von 12 Monaten zwischen den EBCT-Scans zu kurz gewesen sein um einen signifikanten Unterschied bezüglich des relativen Behandlungseffekts nachzuweisen.

Zwei weitere Arbeiten, die allerdings eine hochdosierte Statintherapie (80 mg) vs. Placebo verglichen, kamen zu dem Ergebnis, dass die Statintherapie keinen signifikanten Effekt auf die KK-Progression aufweist [71,128].

Dem stehen vier Studien gegenüber, die ebenfalls die Statintherapie vs. Placebo untersuchten, aber den signifikanten Effekt der Statine auf die KK-Progression hingegen deutlich nachwiesen:

Callister et al. untersuchten 149 Patienten ohne bekannte KHK mittels EBCT (zwei Scans im Abstand von mindestens 12 Monaten). Davon wurden 105 Patienten mit Statinen behandelt. Eine signifikante Senkung ( $-7 \pm 23\%$ ;  $p = 0,01$ ) des prozentualen CVS konnte bei 65 behandelten Patienten festgestellt werden. Deren LDL-Werte lagen bei Studienabschluss  $< 120$  mg/dl. Bei den restlichen 40 behandelten Patienten lag LDL bei Studienabschluss  $> 120$  mg/dl und es wurde ein signifikanter Anstieg ( $25 \pm 22\%$ ;  $p < 0,001$ ) des prozentualen CVS beobachtet. Dieser Anstieg war dennoch geringer als der Anstieg des prozentualen CVS in der unbehandelten Patientengruppe ( $52 \pm 36\%$ ;  $p < 0,001$ ), deren LDL-Werte ebenfalls  $> 120$  mg/dl betragen.

Der Grad der Senkung oder des Anstieges des KK konnte direkt mit der Statinbehandlung und den resultierenden LDL-Werten in Verbindung gebracht werden, entsprechend einer 45 %-igen Verlangsamung der KK-Progression ( $p < 0,05$ ) [23,26].

Budoff et al. konnte sogar eine 61 %-ige Reduktion der Progressionsrate des KK durch Statintherapie nachweisen. Die Studie schloss 299 Probanden ein und wertete die zwei EBCT-Scans im Abstand von 2 Jahre nach der Agatston-Methode aus. Es bestand bezüglich des Anstieges des EBCT-Scores ein hochsignifikanter Unterschied ( $p < 0,001$ ) zwischen der mit Statinen behandelten Patientengruppe ( $15 \pm 8\%$ ) und den unbehandelten Patienten ( $39 \pm 12\%$ ) [23].

Achenbach et al. erstellten einen Vergleich der KK-Progression, indem die Studienprobanden ( $n = 66$ ) insgesamt drei EBCT-Scans unterzogen wurden. Dem Basal-Scan folgte, nach ca. 14 Monaten ohne Statinbehandlung, ein zweiter Scan. Darauf wurden die Probanden für ca. 12 Monate mit 0,3 mg Cerivastatin pro Tag behandelt, abschließend erfolgte ein dritter Scan. Im Median zeigte der CVS einen relativen Anstieg von 25 % während der 14 Monate ohne Statinbehandlung vs. 8,8 % in der Zeitspanne mit Statinbehandlung ( $p < 0,0001$ ) [2].

Die erste und bis dato einzige, abgeschlossene ECBT-Statin-Studie, welche direkt auf Diabetiker ausgerichtet war, schloss 163 Typ 2 Diabetikern ohne bekannte KHK ein, 80 davon wurden mit Statinen behandelt. Die EBCT-Scans erfolgten in einem Abstand von ca. 2 Jahren und wurden nach der Agatston-Methode ausgewertet. Der jährlichen Anstieg des EBCT-Score im Median lag

bei 10 % in der Gruppe der behandelten Patienten vs. 20 % in der unbehandelten Probandengruppe (hochsignifikanter Unterschied:  $p = 0,0001$ ). Die Statintherapie bewirkt dieser Studie zufolge bei Diabetikern eine 50 %-ige Reduktion der medianen KK-Progression [24].

So scheinen Diabetiker bezüglich der KK-Progression eventuell sogar stärker als Nicht-Diabetiker (45 %-ige Reduktion der KK-Progression [26]) von einer Statintherapie zu profitieren.

### Schlussfolgerung

Ein signifikanter, positiver Effekt der Statintherapie auf die KK-Progression bei Diabetikern konnte in der zuletzt beschriebenen, Placebo kontrollierten Studie [24] nachgewiesen werden. Diese spiegelt damit den absoluten Effekt der Statintherapie bei Diabetikern wieder. In der vorliegenden Arbeit konnte ein relativer Effekt der hoch- vs. niedrigdosierten Statintherapie bei Diabetikern nicht nachgewiesen werden. Um diesen relativen Effekt bzw. Unterschied zwischen hoch- und niedrigdosierter Statintherapie nachzuweisen, bedarf es demzufolge entweder einer sehr viel längeren Behandlungsdauer zwischen den EBCT-Scans oder einer größeren Probandenzahl.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie, sowie der der Diabetikerstudie von Budoff et al [24] liegt in der Auswertung des EBCT-Score nach der Agatston-Methode (siehe A. 5.2, S. 14). Denn nach neueren Erkenntnissen weist der CVS eine bessere Reproduzierbarkeit als der Agatston-Score auf und wird daher für Verlaufsuntersuchungen bevorzugt [23,25,69,103].

Jedoch sind die vorab beschriebene Studie von Schmermund et al [113] und die BELLES-Studie [106] beide anhand des CVS ausgewertet worden, schlossen zudem mit  $n = 471$  und  $615$  auch eine deutlich größere Probandenzahl ein und konnten dennoch den relativen Effekt der hochdosierten vs. niedrigdosierten Therapie nicht nachweisen. In beiden Studien erfolgte die VK allerdings schon nach 12 Monaten Behandlungsdauer.

Dies unterstreicht die Theorie, dass zum Nachweis des relativen Statineffekts auf die KK-Progression einerseits größere Probandengruppen und andererseits sicher auch langfristige VK notwendig sind.

### EBCT als „Goldstandard“ zur KK-Detektion?

Es stellt sich die Frage, ob in Zukunft andere Methoden zur Messung des KK-Score zuverlässigere Ergebnisse liefern – mit geringerer Inter- und Intrascanvariabilität als das EBCT – und damit die Möglichkeit bieten auch bei kleineren Studiengruppen über einen überschaubaren Zeitraum den relativen Effekt der hoch- vs. niedrigdosierten Statintherapie nachzuweisen.

Während das EBCT (CVS) dem Mehrzeilen-CT (Multi-Row Detector CT = MDCT) – 4 Zeiler – auf Grund der besseren Reproduzierbarkeit und der geringeren Strahlenbelastung noch überlegen ist, könnte gerade bei Scorewerten  $< 100$  zukünftig das 16-MDCT – 16 Zeiler – mit der Möglichkeit dünnerer Schichtaufnahmen (0,5-0,75 mm) [106] dem EBCT in der Reproduzierbarkeit überlegen sein [94]. Horniguchi et al. konnte diese Überlegenheit des 16-MDCT mit überlappender, retrospektiver Rekonstruktion der Bilder bei sequenziellen Aufnahmen nachweisen. Bezüglich des KK-Scores und damit der Dokumentation der KHK Progression zeigte sich eine geringere Variabilität als im EBCT [69].

Neuere Studien untersuchen das Mehrschicht-Spiral CT (Multisclice Spiral CT = MSCT) vs. EBCT. Hier ist das MSCT auf Grund der größeren Vielseitigkeit, dem besseren, räumlichen Auflösungsvermögen und der besseren „Kontrast-zu-Lärm-Ratio“ dem EBCT überlegen, allerdings zu Lasten einer deutlich stärkeren Strahlenbelastung (EBCT: 0,7-1,3 mSv vs. MSCT: 2,0-6,2 mSv) [86].

## **E. 4 Zukünftige Therapie der Hypercholesterinämie**

Im Rahmen des „Lower-LDL-is-better“-Prinzips ist eine beliebige Steigerung der Statindosis zum weiteren Absenken der LDL-Zielwerte aus Nebenwirkungs- und Zulassungsgründen nicht möglich. Zudem führt eine Verdopplung der Statindosis lediglich zu einer Senkung von LDL um zusätzliche 6 %. Eine dreifache Dosisverdoppelung (Dosissteigerung von 10 mg auf 80 mg) entspricht einer zusätzlichen Senkung des LDL um ~18% [82,124].

Einen relativ neuen Ansatz zum weiteren Absenken der LDL-Zielwerte liefert daher die Kombinationstherapie von einem Statin mit Ezetrol® (= Ezetimibe). Ezetimibe hemmt selektiv die Cholesterolresorption im Darm ohne die Resorption der fettlöslichen Vitamine zu beeinflussen. Dabei ist das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Ezetimibe-Monotherapie vergleichbar mit Placebo, das der Kombinationstherapie mit der entsprechenden Statin-Monotherapie [45]. Ezetimibe verbessert in Kombination mit einem Statin die LDL-, HDL-, Triglyzerid- und Gesamtcholesterolvere. Es erreichen signifikant mehr Patienten die Cholesterol-Zielwerte [13,33,51,81,89]. Es könnten somit in Zukunft mehr Patienten unter

Kombinationstherapie eines niedrig dosierten Statins mit Ezetimibe niedrige LDL Zielwerte erreichen ohne unter den häufigeren Nebenwirkungen unter der hochdosierten Statin-Monotherapie zu leiden. Offen bleibt bis dato, ob die Kombination von Ezetimibe mit einem Statin auch mit einer weiteren Reduktion des kardiovaskulären Risikos einhergeht [97].

Die klinische Relevanz von neuen, noch in der Forschung befindlichen, Ansätzen, wie z. B. rekombinanter HDL zum direkten Erhöhen des HDL-Spiegels oder der Einsatz von Cholesterol-Transfer-Protein-Inhibitoren ist zur Zeit noch weitgehend offen [41].

## **F Zusammenfassung**

Weltweit ist eine Zunahme der Prävalenz und Inzidenz des DM2 zu verzeichnen. Die meisten Diabetiker versterben an den Folgen der KHK. Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit einer gezielten, intensivierten Therapie der Risikofaktoren. Insbesondere die Kontrolle der LDL-Cholesterolvere mit beispielsweise HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Statinen).

Die Studie, welche der vorliegenden Arbeit zugrunde liegt, vereinte bekannte Ansätze zur Statintherapie und zentrierte diese auf eine Population von Diabetikern. Ziel war es nachzuweisen, dass Diabetiker von einer hochdosierten Simvastatintherapie, genau wie für Nichtdiabetiker bereits gezeigt, deutlicher profitieren als von der Standardtherapie.

Der Fokus der vorliegenden Arbeit richtete sich auf die LDL-Werte zur Therapiekontrolle sowie den EBCT-Score zur Beurteilung des Koronarkalks und somit der Entwicklung der Atherosklerose im Verlauf bei Diabetikern.

In der vorliegenden Studie wurden 63 Patienten mit DM2 im Stoffwechsel-Centrum des Virchow-Klinikum der Charité Berlin mit Simvastatin über einen Zeitraum von zwei Jahren behandelt. Nach Randomisation erhielten die Patienten entweder die Standarddosis 20 mg oder hochdosierte 80 mg Simvastatin pro Tag. Es wurden zwei EBCT-Scans im Abstand von ca. 24 Monaten durchgeführt und die KK-Progression gruppenintern analysiert sowie der Unterschied zwischen den Gruppen verglichen. Der EBCT-Score diente dabei als Surrogatparameter für das Fortschreiten der KHK.

Es konnte jedoch trotz im Verlauf signifikant gesenkter LDL-Werte in beiden Randomisationsgruppen kein signifikanter Nachweis erbracht werden, dass eine Dosis von 80 mg Simvastatin täglich den EBCT-Score stärker beeinflusst als eine tägliche Dosis von 20 mg. Wohl aber war ein entsprechender Trend zur höheren Dosierung nachweisbar.

Die Arbeitshypothese muss demzufolge verworfen werden; die Nullhypothese wird angenommen: Es besteht im EBCT zwischen den Randomisationsgruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der KK-Progression und damit des Fortschritts der KHK.

## **G      Ausblick**

Den relativen Effekt einer hochdosierten vs. niedrigdosierten Statintherapie auf die KK-Entwicklung mittels EBCT bei Patienten mit DM2 zu zeigen, ist bisher nicht gelungen. Um diesen Nachweis zu erbringen, wäre entweder eine sehr große Studienpopulation oder ein sehr langer Beobachtungszeitraum notwendig.

Auch die Frage inwiefern die Verlangsamung oder Stagnation der KK-Progression bzw. die KK-Regression auch bei Diabetikern mit einem Rückgang der kardiovaskulären Ereignisse verbunden ist, wird Gegenstand künftiger Studien bleiben.

Neuere Methoden – wie das MSCT – und deren stetige, technische Weiterentwicklung könnten zukünftig bezüglich des relativen Statineffekts auch bei kleineren Patientengruppen und innerhalb kurzer Beobachtungszeiträume signifikante Ergebnisse liefern.

Schon derzeit wird das EBCT in seiner Anwendung zur Untersuchung des KK-Score durch die MSCT als vielseitigere Methode verdrängt. Durch technische Neuerungen im Bereich der MSCT, wie z. B. der Reduktion der zur Zeit noch deutlich höheren Strahlenbelastung des MSCT, wird das EBCT in Zukunft wohl ganz ersetzt werden.

Der Trend zu noch niedrigeren LDL-Zielwerten für kardiovaskuläre Risikopatienten, wie Diabetiker, wird vermutlich anhalten. Ob solch niedrige LDL-Werte durch hochdosierte Statintherapie alleine zu erreichen sind, oder sich eventuell auf Grund der häufigeren Nebenwirkungen der hochdosierten Statinmonotherapie eine Kombinationstherapie mit beispielsweise Ezetrol® etablieren wird, bleibt als Frage an die zukünftige Forschung bestehen.



---

## Literaturverzeichnis

1. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, et al. The impact of diabetes on Survival following myocardial infarction in men vs. women; the Framingham Study. *JAMA* 1988;260:3456-60.
2. Achenbach S, Ropers D, Pohle K, et al. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective Evaluation. *Circulation* 2002;106:1077-82.
3. Achenbach S, Schmermund A, Ebel R, et al. Klinische Bedeutung des quantitativen Nachweises von Koronarkalk mit Elektronenstrahltomographie und Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie. *Z Kardiol* 2003;92:899-907.
4. Adler AI, Steverns RJ, Neil A, et al. UKPDS 59: Hyperglycaemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:894-9.
5. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
6. Amos AF, Mc Carty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997;14 (Suppl 5):S7-S85.
7. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, et al. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries – 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 1996;93:1951-3.
8. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, et al. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1253-60.
9. Arampatzis CA, Goedhart D, Serruys PW, et al. Fluvastatin reduces the impact of diabetes on long-term outcome after coronary intervention- A Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) substudy. *Am Heart J* 2005;149:329-35.
10. Armstrong WF, Pellikka PA, Ryan T, et al. Stress echocardiography. Recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. Stress Echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:97-104.

11. Athyros VG, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, et al. Early benefit from structured care with Atorvastatin in Patients with Coronary Heart Disease and Diabetes Mellitus- A Subgroup Analysis of the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study. *Angiology* 2003;54:679-90.
12. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; for the Cholesterol Treatment Traillists Collaborators. Efficacy and saftyens of cholesterol lowering treatment: prospective meta analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trails of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
13. Ballantyne CM, Hourj J, Notarbartolo A, et al; for the Ezetimibe Study Group. Effect of Ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-15.
14. Baretton GB, Kirkpatrick CJ, Bültmann BD. Gefäße- Atherosklerose. In: Böcker, Denk, Heinz. Pathologie. 3.Auflage München, Deutschland: Urban & Fischer, 2004:484-492.
15. Barter P, Gotto AM, La Rosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-10.
16. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and Atherosclerosis; Epidemiology, Pathophysiology and managment. *JAMA* 2002;287(19):2570-81.
17. Bersch B. Experimentelle Untersuchung der Beziehung zwischen dem Koronarkalk der Gefäßwand und der Absorption von  $\beta$ - Strahlung im Rahmen der koronarvaskulären Brachytherapie: Eine Studie mit intravaskulärem Ultraschall in vitro. Dissertation Medizinische Fakultät Universität Duisburg- Essen, 2005.
18. Bigi R, Desideri A, Cortigiani L, et al. Stress echocardiography for risk stratification of diabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care* 2001;24:1596-601.
19. Biondi-Zoccai GGL, Abbate A, Luizzo G, et al. Atherothrombosis, Inflammation and Diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2003;41:1071-7.
20. Bortz J. Statistik für Sozialwissenschaftler. 4. Auflage Berlin, Deutschland: Springer-Verlag, 1993:110.
21. Bortz J. Statistik für Sozialwissenschaftler. 4. Auflage Berlin, Deutschland: Springer-Verlag, 1993:415.

22. Brandle M, Davidson MB, Schriger DL, et al. Cost effectiveness of statin therapy for the primary prevention of major coronary events in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1796-801.
23. Budoff MJ, Lane KL, Bakhsheshi H, et al. Rates of Progression of coronary calcium by electron beam tomography. *Am J Cardiol* 2000;86:8-11.
24. Budoff MJ, Yu D, Nasir K, et al. Diabetes and progression of coronary calcium under the influence of statin therapy. *Am Heart J* 2005;149:695-700.
25. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, et al. Coronary artery disease: Improved reproducibility of calcium scoring with an Electron-Beam CT volumetric Method. *Radiology* 1998;208:807-14.
26. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998;339(27):1972-8.
27. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al; for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial infarction 22 Investigators (PROVE-IT). Intensive versus moderate lipid lowering with Statins after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:1495-540.
28. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, et al. Intra abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004;53(8):2087-94.
29. Charatan F. Bayer decides to withdraw cholesterol lowering drug. *BMI* 2001;323:359.
30. Clouse ME, Chen J, Krumholz HM, et al. Noninvasive screening for Coronary Artery Disease with computed tomography is useful. *Circulation* 2006;113:125-46.
31. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with Atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): a multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
32. Creager MA, Lüschnner TF, Cosentino F, et al. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108:1527-32.

33. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al; on behalf of Ezetimibe Study Group. Ezetimibe coadministered with Simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-34i.
34. Davidson MH, Stein EA, Hunninghake DB, et al. Lipid – altering efficacy and safety of Simvastatin 80 mg/day: Worldwide long- term experience in patients with hypercholesterinämia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:253-63.
35. DDG. Evidenzbasierte Leitlinie. Therapieziele und Behandlungsstrategien beim Diabetes mellitus, 1999. (Accessed on July 05, at <http://www.uniduesseldorf.de/awmf/II/057-011k.htm>).
36. DECODE Study Group. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of diagnostic criteria in Europe). *Diabetes Care* 1999;22:1667-71.
37. DECODE Study Group. Gender difference in all-cause mortality related to hyperglycaemia and newly diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003;46:608-17.
38. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al; for the A to Z Investigators. Early intensive vs.. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z Trail. *JAMA* 2004;292:1307-16.
39. Demant T. Diabetische Dyslipoproteinämie. Pathophysiologische Grundlagen und therapeutische Perspektiven. *Fortschritt der Medizin* 2001;119(I):37-40.
40. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzkrankheit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol* 2003;92:501-21.
41. Enseleit F, Ruschitzka F, Noll G, et al. Atherosklerose. In: Gerok, Huber, Meinertz, Zaidler. *Die Innere Medizin; Referenzwerk für den Facharzt*. 11. Auflage Stuttgart, Deutschland: Schattenuer, 2007:318-28.
42. Erbel R, Schmermund A, Baumgart D, et al. Elektronenstrahltomographie. Nichtinvasive Diagnostik der koronaren Arteriosklerose. *Dt Ärztebl* 1998;95:A1092-8.
43. Erbel R, Schmermund A, Baumgart D, et al. Elektronenstrahltomographie (EBCT). Nicht- invasive Diagnostik der koronaren Arteriosklerose, 2007. (Accessed on July 03, 2007 at [http://www.uni-duisburg-essen.de/~tka0r0/inhalt/drinfo\\_EBCT.html](http://www.uni-duisburg-essen.de/~tka0r0/inhalt/drinfo_EBCT.html)).

44. Evans M, Roberts A, Davies S, et al. Medical lipid-regulation therapy. Current evidence, ongoing trails and future developments. *Drugs* 2004;64(11):1181-96.
45. Ezetrol® (Ezetimibe). Ezetrol® (Ezetimibe) and Statin better together. (Accessed on November 30, 2007 at <http://www.ezetrol.ch/secure/index.html>).
46. Fateh- Moghadam S, Li Z, Ersel S, et al. Platelet degranulation is associated with progression of intima-media thickness of the common carotid artery in patients with diabetes mellitus typ 2. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005;25:1299-303.
47. Faust M. Statintherapy in typ 2 diabetes. Is it a must today? *Fortschr. Med.* 2003;145(9):35-6.
48. Fischbach R, Heindel W. Koronarkalkdetektion und –quantifizierung: Eine Standortbestimmung. *Fortschr Röntgenstr* 2000;172:407-14.
49. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-740.
50. Frauchiger B, Nussbauer P, Roedel C, et al. Optimising the use of carotid duplex sonography. *Ultraschall Med* 2000;21:199-205.
51. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, et al. For the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of Ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-91.
52. Giani G, Janka HU, Hauner H, et al. DDG, Evidenzbasierte Leitlinie. *Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland, 2004.* (Accessed on June 28, 2007, at [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_update\\_Epidemiologie\\_05\\_2004\\_n\\_euesLayout.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_update_Epidemiologie_05_2004_n_euesLayout.pdf)).
53. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with Pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: Subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trail. *Circulation* 1998;98:2513-9.
54. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective american studies. *Circulation* 1989;79:8-15.

- 
55. Gotto AM, La Rosa JC. The benefits of statin therapy-What questions remain? *Clin Cardiol* 2005;28:499-503.
  56. Grover SA, Coupal L, Zowall H, et al. How cost-effective is treatment of dyslipidemia in patients with diabetes but without cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2001;24:45-50.
  57. Grundy SM. The issue of statin safety: Where do we stand? *Circulation* 2005;111:3016-9.
  58. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 1998;21:1138-45.
  59. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals; does the clock for heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263(21):2893-8.
  60. Häring HU, Matthaei S. Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, 2002.  
(Accessed on November 15, 2007, at <http://leitlinien.net/>).
  61. Haug G, Bartel T, Beringhoff A, et al. Stressechokardiographie Methoden. In: Haug G. Stressechokardiographie. Praktischer Leitfaden für Klinik, Praxis und Rehabilitation. Darmstadt, Deutschland: Steinkopff Verlag, 1994: 25-60.
  62. Hauner H. Die Kosten des Diabetes und seiner Komplikationen in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:S240-2.
  63. Hauner H, Buchholz G, Hamann A, et al. Für die Deutsche Adipositas Gesellschaft. Evidenzbasierte Leitlinie: Prävention und Therapie der Adipositas, 2007.  
(Accessed on June 28, 2007, at [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Adipositas\\_Update\\_2007.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Adipositas_Update_2007.pdf)).
  64. Hauner H, Köster I, von Ferber L. Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998-2001; Sekundäranalyse einer Versicherungsprobe der AOK Hessen/ KV Hessen. *Deut. Med. Wochenschr.* 2003; 128:2632-8.
  65. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

- 
66. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with Simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2005-16.
  67. Herlitz J, Karlson BW, Lindquist J, et al. Rate and mode of death during five years of follow-up among patients with acute chest pain with and without a history of diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998;15:308-14.
  68. Hoffmann R, für die DGK. Positionspapier zu Qualitätsstandards in der Echokardiographie. *Z Kardiol* 2004;93:975-86.
  69. Horiguchi J, Yamamoto H, Akiyama Y, et al. Variability of repeated coronary artery calcium measurements by 16-MDCT with retrospective reconstruction. *AJR* 2005;184:1917-23.
  70. Hosoi M, Sato T, Yamagami K, et al. Impact of Diabetes on coronary stenosis and coronary artery calcification detected by electron- beam computed tomography in symptomatic patients. *Diabetes Care* 2002;25:696-701.
  71. Houslay ES, Cowell SJ, Prescott RJ, et al. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial. *Heart* 2006;92:1207-12.
  72. Hunold P, Vogt FM, Schmermund A, et al. Radiation exposure during cardiac CT: effective doses at multi- detector row CT and electronbeam CT. *Radiology* 2003;226:145-52.
  73. IDF: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic Syndrom, 2006. (Accessed on 15.06.07 at [http://www.idf.org/webdata/docs/Mets\\_def\\_update2006.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Mets_def_update2006.pdf)).
  74. Igel M, Sudop T, von Bergmann K. Nichtlipidsenkende Effekte von Statinen. *Deutsches Ärzteblatt* 2004;101(6):A352-6.
  75. Jakobs TF. Detektion und Quantifizierung von Koronarkalk mittels Elektronenstrahl-Tomographie und konventioneller Computertomographie. Dissertation Medizinische Fakultät der Ludwig- Maximilians-Universität zu München 2004.
  76. Janka HU, Michaelis D. Epidemiologie des Diabetes mellitus: Häufigkeit, Pathogenese, Prognose. *Z. ärztl. Fortbild. Qual. Sich* 2002;96:159-65.

- 
77. Janka HU, Standl E, Standl R. Allgemeiner Überblick über die Angiopathien. In: Mehnert H, Standl E, Usadel KH. Diabetologie in Klinik und Praxis. 4. neubearbeitete Auflage Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag, 1999:334-72.
  78. Jönsson B, Cook JR, Pedersen. The cost- effectiveness of lipid lowering in patients with diabetes: results from the 4S trail. *Diabetologia* 1999;42:1293-301.
  79. Kellerer M, Hennige A, Häring HU. Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Schatz H. Diabetologie kompakt; Grundlagen und Praxis. 2.Auflage Berlin, Deutschland: Blackwell Verlag, 2002:117-26.
  80. Kerner W, Brückel J, Böhm BO. DDG Evidenzbasierte Leitlinien. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus, 2004.  
(Accessed on June 28, 2007, at [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL\\_Klassifikation.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Klassifikation.pdf)).
  81. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al; for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of Ezetimibe coadministered with Lovastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:418-24.
  82. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498-511.
  83. Koren MJ, Hunninghake DB, on behalf of the ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid lowering disease management clinics. The ALLIANCE Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772-9.
  84. La Monte MJ, Fitz Gerald SJ, Church TS, et al. Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women. *Am J Epidemiol* 2005;162:421-9.
  85. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with Atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
  86. Lembcke A, Hein PA, Dohmen PM, et al. Pictorial review: Electron beam computerd tomography and multislice spiral computed tomography for cardiac imaging. *European Journal of Radiology* 2006;57:356-67.
  87. Libl A, Neiss A, Spannheimer A, et al. Kosten des Typ 2 Diabetes in Deutschland. Ergebnisse der CODE-2-Studie. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:585-589.



- 
88. Löwel H, Stiebe J, Koenig W, et al. Das Diabetes bedingte Herzinfarkttrisiko in einer süddeutschen Bevölkerung: Ergebnisse der MONICA-Augsburg-Studien 1985-1994. *Diab. Stoffw.* 1999;8:11-21.
  89. Melani L, Mills R, Hassman D, et al; for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of Ezetimibe coadministered with Pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: A prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717-28.
  90. Michaelis D, Jutzi E. Epidemiologie des Diabetes mellitus in der Bevölkerung der ehemaligen DDR: Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz- und Prävalenzrends im Zeitraum 1960-1987. *Z klin Med* 1991;46:59-64.
  91. Mielke CH, Shields JP, Broemeling LD. Coronary artery calcium, coronary artery disease and diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2001;53:55-61.
  92. Mukherjee RP. Nichtinvasive Diagnostik der Koronaren Herzerkrankung mit Hilfe der Elektronenstrahltomographie: Vergleich und Kombination von Kalkscoring und intravenöser Koronarangiographie. Dissertation Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, 2004.
  93. Müller-Wieland D, Krone W. Diabetes mellitus. In: Gerok, Huber, Meinertz, Zaidler. *Die Innere Medizin; Referenzwerk für den Facharzt.* 11. Auflage Stuttgart, Deutschland: Schattenaer, 2007:980-1009.
  94. Nasir K, Budoff MJ, Post WS, et al. Electron beam CT versus helical CT scans for assessing coronary calcification: Current utility and future directions. *Am Heart J* 2003;146:969-77.
  95. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;297:499-508.
  96. Nissen SE, Tzucu EM, Schoenhagen P, et al; for the REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderat lipid-lowering therapy on prognosis of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trail. *JAMA* 2004;291:1071-80.
  97. Ong HAT. The statin studies: from targeting hypercholesterinaemia to targeting the high-risk patient. *Q J Med* 2005;98:599-614.
  98. Onmeda- Das Gesundheitsportal. Wirkstoff: Simvastatin, 2007. (Accessed on November 15, 2007, at <http://medikamente.onmeda.de/Wirkstoff/Simvastatin.html>).

- 
99. Pedersen TR, Faegeman O, Kastelein JJP, et al. High-dose Atorvastatin vs. usual-dose Simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
  100. Pedersen TR, Kjeldshus J, Berg K, et al; for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
  101. Picano E. Stressechocardiography. From pathophysiological toy to diagnostic tool. *Circulation* 1992;85:1605-12.
  102. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjeldshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with Coronary heart disease. A subgroup analysis of 4S. *Diabetes Care* 1997;20(4):614-20.
  103. Raggi P. Monitoring the effectiveness of preventive interventions using progression of coronary calcification with electron beam tomography. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:107-12.
  104. Raggi P. Coronary calcium on electron beam tomography imaging as a surrogate marker of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001;87(Suppl):A27-34.
  105. Raggi P, Callister TQ, Davidson M, et al. Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in postmenopausal women with hypercholesterolemia: Rationale and design of the Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES) trial. *Am Heart J* 2001;141:722-6.
  106. Raggi P, Davidson M, Callister TQ, et al. Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES). *Circulation* 2005;112:563-71.
  107. Rathmann W, Haastert B, Icks A, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: Target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. *Diabetologia* 2003;46:182-9.
  108. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al. The burden of mortality attributable to Diabetes; realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care* 2005; 28: 2130-2135.
  109. Rumberger JA, Sheedy PF, Breen JF, et al. Electron beam computed tomography and coronary artery disease: Scanning for coronary artery calcification. *Mayo Clin Proc.* 1996;71:369-77.

- 
110. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
  111. Schaufler TM. Für den Berufsverband Deutscher Internisten. Anforderungen an die Evaluation von Disease Management Programmen: Defizite und ihre Ursachen, 2006. (Accessed on November 14, 2007, at <http://bdi.bsmo.de/bdi/content/020/010/040/060810.jsp>).
  112. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations of quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of two dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
  113. Schmermund A, Achenbach S, Budde T, et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with Atorvastatin on progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 month: A multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2006;113:427-37.
  114. Schmermund A, Lange S, Sehnert C, et al. Elektronenstrahltomographie bei koronarer Herzerkrankung. Prävalenz und Verteilung von Koronarkalk und Assoziation mit koronaren Risikofaktoren bei 650 Patienten. *Dtsch med Wschr* 1995;120:1229-35.
  115. Schmermund A, Strang A, Möhlenkamp S, et al. Prognostic value of electron-beam computed tomography-derived coronary calcium scores compared with clinical parameters in patients evaluated for coronary artery disease. *Z Kardiol* 2004;93:696-705.
  116. Schneider H. Vorträge zur 29. Jahrestagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Zur Prognose von Diabetikern. *Diabetes und Stoffwechsel* 1994;3:103-104.
  117. Schurgin S, Rich S, Mazzone T. Increased prevalence of significant coronary artery calcification in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:335-8.
  118. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in Acute Coronary Syndrom. The MIRICAL Study: A randomised controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
  119. Sever PS, Dahöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Lipid Lowering Arm: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.

120. Sharpe N, Hunt D, West M, et al; for the long-term intervention with Pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in Patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
121. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): A prospective, randomised, double blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
122. Sozzi FB, Elhendy A, Roelandt JR, et al. Prognostic value of Dobutamin Stress Echocardiography in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1074-8.
123. Starke AAR. Pathobiochemie, Pathophysiologie und Pathogenese des Stoffwechsel-Syndroms Typ-2-Diabetes. In: Berger M. *Diabetes mellitus*. 2. neubearbeitete und erweiterte Auflage München, Deutschland: Urban&Fischer Verlag, 2000:423-444.
124. Stein E. Results of phase I/II clinical trials with Ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J Suppl* 2001;3(Suppl E):E11-E16.
125. Stein EA, Davidson MH, Bobs AS, et al. Efficacy and safety of Simvastatin 80 mg/day in hypercholesterolemic patients. *Am J Cardiol* 1998;82:311-6.
126. Stradl E, Fuchs CH, Paranedeh-Shab F, et al. *Evidenzbasierte Leitlinien der DDG. Management der Hypertonie beim Patienten mit Diabetes mellitus, 2000.* (Accessed on June 28, 2007, at <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/HYPERTONIE.pdf>).
127. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, et al. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the treatment Effects of Reducing Cholesterol: A randomised trial comparing the effects of atorvastatin and Pravastatin on carotid intima media thickness. *Circulation* 2002;106:2055-60.
128. Terry JG, Carr JJ, Kouba EO, et al. Effect of Simvastatin (80 mg) on coronary and abdominal aortic calcium (from the Coronary Artery Calcification Treatment with Zocor [CATZ] Study). *Am J Cardiol* 2007;99:1714-7.
129. Trappe HJ, Löllgen H; für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz und Kreislaufforschung. *Leitlinien zur Ergometrie. Z Kardiol* 2000;89:821-37. 3
130. Tschöpe D, Stratmann B, Standl E, et al. *Evidenzbasierte Leitlinie der DDG. Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus, 2006.*

- 
- (Accessed on June 28, 2007, at [http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/LL\\_Diabetes\\_und\\_Herz\\_120506.pdf](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/LL_Diabetes_und_Herz_120506.pdf)).
131. Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al; for UKPDS (33) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with typ 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-53.
  132. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 38). Tight blood pressure control and risk of macrovaskular and microvascular complications in typ 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group. *BJM* 1998;317:703-13.
  133. WDR. Sicherheit von Medikamenten: Der Fall Lipobay, 2002. (Accessed on November 15, 2007, at [http://www.wdr.de/themen/wirtschaft/wirtschaftsbranche/bayer/ein\\_jahr\\_danach.jhtml](http://www.wdr.de/themen/wirtschaft/wirtschaftsbranche/bayer/ein_jahr_danach.jhtml)).
  134. Wexler L, Brundage B, Crouse J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods and clinical implications. *Circulation* 1996;94:1175-92.
  135. Wikipedia. Disease-Management-Programme, 2007. (Accessed on November 14, 2007, at <http://de.wikipedia.org/wiki/Disease-Management-Programm>).
  136. Wikipedia. Statistische Signifikanz, 2007. (Accessed on November 23, 2007, at [http://de.wikipedia.org/wiki/Statistische\\_Signifikanz](http://de.wikipedia.org/wiki/Statistische_Signifikanz)).
  137. Wild S, Roglic G, Green A et al. Global Prevalence of Diabetes, Estimates for year 2000 and Projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
  138. Windler E. What is the consequence of an abnormal lipid profil in patients with typ 2 diabetes or the metabolic syndrome? *Elsevier Artherosclerosis Supplements* 2005;6:11-4.

## Abkürzungsverzeichnis

ALAT	Alanin-Aminotransferase
ALLIANCE	Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events-Studie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
A to Z	A to Z Trail
BELLES	Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBCT Scanning-Studie
BMI	Body Mass Index
BMI Diff	BMI Differenz (= BMI bei VK - BMI bei EV)
BZ	Blutzucker
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
CK	Creatinkinase
CT	Computer Tomogramm
CVS	Calcium-Volumen-Score
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz und Kreislaufforschung
diast	diastolisch
DM	Diabetes mellitus (im Sinnzusammenhang Deutsche Mark)
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
DMP	Disease-Management-Programm
EBCT	Elektronenstrahltomographie = Elektron beam computertomographie
$\Delta$ EBCT	Delta EBCT (= EBCT Differenz = EBCT bei VK- EBCT bei EV)
$\Delta$ EBCT-korr	Delta EBCT korrigiert (Probanden mit Scoreabfall um > 100 wurden nicht berücksichtigt)
EKG	Elektrokardiogramm
EV	Erstvorstellung
GREACE	Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation-Studie
HbA1c	glykiertes Hämoglobin A1
HDL	High Density Lipoprotein
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A
HPS	Heart Protection Study
HU	Hounsfield Units = Hounsfieldeinheiten

---

IDF	International Diabetes Federation
IMD	Intima media Dicke
IMD MW	Mittelwert der Intima media Dicke (errechnet als Mittelwert der IMD rechts und links)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KK	Koronarkalk
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung im Raum Augsburg-Studie
LDL	Low Density Lipoprotein
$\Delta$ LDL	Delta-LDL (LDL Differenz = LDL bei EV - LDL bei VK)
LIPS	Lescol Intervention Prevention Study
MACE	Major Adverse Cardiac Events (cardiac death, nonfatal MI, reintervention procedure)
MAX	Maximum
MCE	Major Cardiovascular Events (fatal CHD, non-fatal MI, silent MI)
MDCT	Multi-Row Detector CT = Mehrzeilen-CT
MetSyn	Metabolisches Syndrom
MI	Myokardinfarkt
MIN	Minimum
Mio.	Millionen
MIRICAL	Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering-Studie
MONICA	Monitoring of trends and determinants on cardiovascular disease-Studie
Mrd.	Milliarden
MSCT	Multislice Spiral CT = Mehrschicht-Spiral CT
MVE	Major vascular events
PROVE-IT	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction-Studie
R	Multipler Korrelationskoeffizient
REVERSAL	Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering-Studie
RR	Blutdruck, RR steht für Riva- Rocci den Entwickler der unblutigen Druckmessung (syst.- systolischer; diast. – diastolischer)
SD	Standardabweichung
SE	Stressechokardiographie
syst	systolisch

TA	Transaminasen
TNT	Treating to New Targets-Studie
VK	Verlaufskontrolle
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
vs.	versus
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study



## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ultraschallbild und schematische Darstellung zur Messung der IMD der A. Carotis Communis.....	27
Abb. 2: Schematische Darstellung des EBCT.....	28
Abb. 3: EBCT-Score Gruppenvergleich (20 mg vs. 80 mg) zum Zeitpunkt der EV .....	31
Abb. 4: EBCT-Score 2. Analyse: Gruppenvergleich (20 mg vs. 80 mg) zum Zeitpunkt der EV .....	32
Abb. 5: LDL Gruppenvergleich (20 mg vs. 80 mg) zum Zeitpunkt der EV.....	33
Abb. 6: $\Delta$ EBCT-Score; Vergleich der beiden Kollektive.....	37
Abb. 7: $\Delta$ EBCT-korr; Vergleich der beiden Kollektive .....	38
Abb. 8: $\Delta$ EBCT-korr; 2. Analyse: Vergleich der beiden Kollektive .....	39
Abb. 9: $\Delta$ LDL (Senkung des LDL Spiegels): Vergleich der beiden Kollektive.....	40
Abb. 10: EBCT-korr Gruppenvergleich (20 mg vs. 80 mg) zum Zeitpunkt der VK.....	45
Abb. 11: EBCT-korr; 2. Analyse: Gruppenvergleich (20 mg vs. 80 mg) zum Zeitpunkt der VK.....	46
Abb. 12: LDL Gruppenvergleich (20 mg vs. 80 mg) zum Zeitpunkt der VK. ....	47

---

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	MetSyn Diagnosekriterien und Therapieziel .....	9
Tab. 2:	Gewichtungsfaktoren für koronare Läsionen nach Agatston.....	15
Tab. 3:	Medianwerte (Minimum/Maximum) der Gesamtpopulation bei EV.....	20
Tab. 4:	KHK beeinflussenden Faktoren bei EV .....	34
Tab. 5:	Durchschnittlich eingenommene, tägliche Simvastatindosis nach einem und nach zwei Jahren und p-Wert.....	35
Tab. 6:	KHK beeinflussenden Faktoren im Verlauf.....	41
Tab. 7:	Regressionskoeffizienten für das Modell 1 .....	43
Tab. 8:	Regressionskoeffizienten für das Modell 6.....	44
Tab. 9:	Regressionskoeffizienten für das Modell 4.....	44
Tab. 10:	Gruppenvergleich der KHK beeinflussenden Faktoren bei VK .....	48

## Danksagung

Ich danke Frau PD Dr. med. Ursula Plöckinger für die Überlassung des Themas meiner Dissertation und die Möglichkeit diese mit Ihrer freundlichen Unterstützung in der Diabetes Tagesklinik des Virchow Klinikums zu erarbeiten.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Thomas Reuter für die Betreuung und tatkräftige Unterstützung bei der statistischen Auswertung und formalen sowie inhaltlichen Gestaltung der Arbeit.

Frau Dr. med. Suzanne Fateh-Moghadam danke ich für die Beratung bezüglich der kardiologischen Aspekte meiner Dissertation.

Den Mitarbeitern/-innen der Diabetes Tagesklinik und der kardiologischen Funktionsdiagnostik des Virchow Klinikums möchte ich meinen Dank aussprechen für die organisatorische und praktische Mitarbeit an der Datenerhebung und die Betreuung der Studienteilnehmer.

Außerordentlich dankbar bin ich meinen Eltern für die seelische und finanzielle Unterstützung während der Entstehung meiner Dissertation und für die jederzeit gerne geleistete Hilfestellung bei Fragen zu „Word“ und „Excel“.

Dankend erwähnen möchte ich meinen Lebensgefährten Herrn Dipl.-Kfm. Giso Langer, der immer unterstützend an meiner Seite stand.

Schließlich danke ich meinen Freunden und meiner Familie für die Kurzweil in den notwendigen Stunden der Entspannung und Erholung, in denen die Arbeit ruhte.

Danke!

## **Curriculum Vitae**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## Erklärung

„Ich, Marlene Kaiser, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema:  
[Entwicklung der koronararteriellen Verkalkung in der Elektronenstrahltomographie bei  
Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Hochdosierte Therapie mit Simvastatin im Vergleich zur  
Standardtherapie (80 mg versus 20 mg)] selbst verfasst und keine anderen als die angegeben  
Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen  
keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

---

Ort/Datum

---

Unterschrift