

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie und Neurophysiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**PATIENTENCOMPLIANCE IN DER MEDIKAMENTÖSEN
SEKUNDÄRPRÄVENTION VON SCHLAGANFÄLLEN**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Holger Kruck
aus Duisburg-Rheinhausen

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. H.-Ch. Koennecke
2. Prof. Dr. med. T. Lempert
3. Prof. Dr. med. A. Meisel

Datum der Promotion: 14.06.2009

Meinen Eltern und meiner Ehefrau Dr. med. Joke Tio gewidmet

Vorveröffentlichung:

Teile dieser Arbeit wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens mit Genehmigung des Promotionsausschusses veröffentlicht:

Originalarbeit:

Sappok T, Faulstich A, Stuckert E, Kruck H, Marx P, Koennecke HC
Compliance With Secondary Prevention of Ischemic Stroke: A Prospective
Evaluation

(Stroke. 2001;32:1884-1889.)

Inhalt

1	EINLEITUNG	07
1.1	SCHLAGANFALL ALS ERKRANKUNG	07
1.1.1	Häufigkeit des Schlaganfalls	07
1.1.2	Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls.	07
1.1.3	Klinische Symptomatik des ischämischen Schlaganfalls	08
1.1.4	Risikofaktoren des Schlaganfalls	09
1.1.5	Medikamentöse Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls	11
1.2	DEFINITION UND BEDEUTUNG VON COMPLIANCE	16
2	MATERIAL UND METHODEN	19
2.1	METHODEN ZUR MESSUNG DER COMPLIANCE	19
2.2	PATIENTENKOLLEKTIV	20
2.3	DATENERHEBUNG WÄHREND DER STATIONÄREN BEHANDLUNG	20
2.4	DATENERHEBUNG EIN JAHR NACH ENTLASSUNG/VERLEGUNG	22
2.5	AUSWERTUNG UND STATISTIK	24
3	ERGEBNISSE	25
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV	25
3.2	EINGESCHLOSSENE PATIENTEN UND IHRE CHARAKTERISTIKA	26
3.3	COMPLIANCE IM FOLLOW-UP-ZEITRAUM	30
3.4	COMPLIANCE FÜR DIE ANTITHROMBOTISCHE MEDIKATION	31
3.5	GRÜNDE UND AUSLÖSER EINER ÄNDERUNG DER RISIKOFAKTOREN-MEDIKATION	34
3.6	EINFLUSS BESTIMMTER MERKMALE AUF DIE COMPLIANCE BEI ANTITHROMBOTISCHER THERAPIE	35
3.7	KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE	40
4	DISKUSSION	41
4.1	HINTERGRUND	41
4.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER A PRIORI FORMULIERTEN FRAGESTELLUNGEN	44
4.3	COMPLIANCE BEI DER ANTITHROMBOTISCHEN MEDIKATION	44

4.4 Compliance bezüglich einer medikamentösen Therapie der Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus) ischämischer Hirninfarkte und Gründe für eine Non-Compliance	52
4.4.1 Arterielle Hypertonie	52
4.4.2 Hyperlipidämie	59
4.4.3 Diabetes mellitus	65
5. Prädiktoren für Compliance	70
6. Zusammenfassung	72
7. Literatur	74
8. Lebenslauf	88
9. Danksagung	91
10. Erklärung	93

1 Einleitung

1.1 Schlaganfall als Erkrankung

1.1.1 Häufigkeit des Schlaganfalls

Der Schlaganfall ist in den westlichen Industrieländern neben dem Herzinfarkt und Karzinomerkrankungen eine der häufigsten Todesursachen (68). Die Inzidenz in Deutschland beträgt 182/100000 Einwohner pro Jahr, dies entspricht ca. 146000/Jahr, davon sterben 15 -20% der Patienten innerhalb der ersten vier Wochen. Jährlich ist in Deutschland mit ca. 110.000 Hirninfarkten (Erstereignisse) zu rechnen (68). Nach neueren epidemiologischen Daten, die in Großbritannien an einer der mitteleuropäischen vergleichbaren Population ermittelt wurden, ist einschließlich der Rezidivereignisse sogar von einer weitaus höheren jährlichen Inzidenz zerebraler Infarkte von ca. 165.000 auszugehen (95).

Das durchschnittliche Erkrankungsalter der von einem Schlaganfall Betroffenen Patienten liegt zwischen 65-70 Jahre. Männer erkranken etwas häufiger als Frauen (11,99). Etwa ein Drittel der Patienten erholen sich von dem Ereignis, ohne eine größere Behinderung davon zu tragen, während ein Drittel an dauerhaften schweren neurologischen Symptomen, wie zum Beispiel Lähmungen oder Sprachstörungen, leidet. Der Schlaganfall ist die häufigste Ursache einer erworbenen Behinderung im Erwachsenenalter und verursacht hohe sozialökonomische Kosten (68).

1.1.2 Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls.

Es kann prinzipiell zwischen ischämischen (80-85%) und hämorrhagischen (10-15%) Schlaganfällen unterschieden werden (11,89). Der ischämische Schlaganfall beschreibt eine arterielle Durchblutungsstörung im zerebralen Stromgebiet, die zur einer ischämischen Beeinträchtigung des Stoffwechsels in den betroffenen Gefäßterritorien des Gehirns führt und damit pathologische Veränderungen im Gewebe einleitet.

Ischämische Infarkte lassen sich entsprechend der ihnen zugrundeliegenden Ursache einteilen. Die häufigsten Ursachen sind Embolien, die sowohl kardiogenen

Ursprungs (ca. 20% aller Hirninfarkte), als auch Folge einer Makroangiopathie der extra- oder intrakraniellen Hirngefäße (ca. 20%) sein können, sowie lakunäre Infarkte (ca. 25%), die vor allem auf dem Boden einer Mikroangiopathie entstehen. Zu bemerken ist, dass circa 30% aller Hirninfarkte cryptogen sind und circa 5% Ursachen wie Dissektion, Arteriitis, Migräne oder Drogen-Abusus aufweisen (2,3). Makroangiopathische Hirninfarkte können arterio-arteriell embolisch, autochthon thrombotisch oder hämodynamisch bedingt sein. Bei embolischem und lokal thrombotischem Verschluss großer Gefäße entstehen hauptsächlich Territorialinfarkte. Grenzzoneninfarkte sind meist Folge einer hämodynamischen Insuffizienz wie zum Beispiel bei höhergradiger proximaler arterieller Stenose. Mikroangiopathische Infarkte werden hauptsächlich durch Arteriosklerose und Lipohyalinose kleiner Hirngefäße verursacht. Arteriosklerose wird insbesondere durch arteriellen Hypertonus, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus begünstigt. Dadurch hervorgerufene Wandveränderungen der kleinen, intrazerebralen Endarterien führen in der Regel zu sogenannten lakunären Infarkten (3,11,89).

Der hämorrhagische Hirninfarkt ist eine relativ häufige Verlaufsform des ischämischen Infarktes und entsteht vermutlich durch die Kombination einer ischämischen Gefäßwandschädigung und früher Rekanalisierung/Reperfusion nach primär embolischem Infarkt.

1.1.3 Klinische Symptomatik des ischämischen Schlaganfalls

Das Stadium des Geschehens bestimmt das klinische Bild eines ischämischen Schlaganfalls. Bei einem vollendeten Infarkt kommt es somit, je nach Größe und Lokalisation, zu einer andauernden Funktionsstörung. Der in der englischsprachigen Literatur verwendete Begriff des minor stroke bezeichnet ebenfalls einen vollendeten Infarkt, der jedoch aufgrund seiner meist geringen Ausdehnung klinisch nur geringe oder gar keine Folgeerscheinungen aufweist (89). Der häufigste supratentorielle Infarkttyp ist der Mediainfarkt mit 65% aller ischämischen Infarkte. Dieser führt typischerweise zu einer kontralateralen sensomotorischen, brachiofazial betonten Hemiparese, einer Blickparese nach kontralateral sowie einem Neglect bei rechtscerebraler beziehungsweise einer Aphasie bei linkscerebraler Ischämie. Mit circa 10% der Fälle erfolgt ein Posteriorinfarkt mit einer homonymen Hemianopsie und gegebenenfalls auch

einem Neglect. Der Anteriorinfarkt (5%) zeigt eine typischerweise kontralaterale, beinbetonte sensomotorische Hemiparese mit zusätzlich möglichem Frontalhirnsyndrom (89). Infratentoriale Infarkte (15-20%) werden den vertebrobasilaren Gefäßen zugeordnet, die typischerweise ipsilaterale Hirnnervensymptome und kontralaterale Extremitätensymptome aufweisen. Dazu zählen das Wallenberg-Syndrom, das Weber-Syndrom und Kleinhirnininfarkte (89). Als TIA (Transiente ischämische Attacke) bezeichnet man klinische Symptome einer zerebralen Ischämie, die weniger als 24 Stunden andauern. Circa 15-20% der zerebralen Ischämien gehören dieser Kategorie an. Bis zu 25% der Patienten mit zerebraler Ischämie berichteten über vor dem Ereignis aufgetretene transiente Symptomatik (97). Generell haben Patienten, die mehrere TIA's erlitten hatten, ein höheres Risiko, einen irreversiblen Infarkt zu entwickeln (11). In einer Studie mit 1707 Patienten (Durchschnittsalter 72Jahre), die über TIA - Symptomatik berichteten, hatten 10,5% einen vollendeten Schlaganfall innerhalb 90 Tage nach der transienten Symptomatik erlitten, die Hälfte davon in den ersten 2 Tagen nach der initialen Präsentation. Insgesamt zeigten 216 (12,7%) von den 1707 Patienten eine wiederholte TIA - Symptomatik, 44 (2,6%) Patienten erlitten ein kardiovaskuläres Ereignis (zum Beispiel Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, instabile Angina) und 45 (2,6%) Patienten verstarben. Patienten mit einer Symptombdauer von mehr als 60 Minuten, Lähmungen, Sprachstörungen, Alter über 60, einem systolischen Blutdruck über 140mmHg und Diabetes mellitus haben ein besonders hohes Risiko eines Hirninfarktes nach TIA (96).

1.1.4 Risikofaktoren des Schlaganfalls

Die Risikofaktoren des Schlaganfalls lassen sich grundsätzlich in modifizierbare und nicht modifizierbare Faktoren unterteilen (11,47,89). Zu den Risikofaktoren der ersten Gruppe gehören unter anderem erhöhter Blutdruck, Diabetes mellitus, Rauchen, Fettstoffwechselstörung, Medikamente (zum Beispiel orale Kontrazeptiva), Bewegungsmangel, Alkoholabusus und kardiale Arrhythmien. Alter, Geschlecht, eine genetische Disposition zu kardio- und zerebrovaskulären Krankheiten und bereits erlittene TIA's oder Infarkte bleiben dagegen unbeeinflussbar und sind der zweiten Gruppe angegliedert (11). Hat ein Patient bereits einen Hirninfarkt erlitten, erhöht sich das Risiko eines weiteren Ereignisses

gegenüber Patienten ohne solche Vorgeschichte und beträgt ungefähr 15% in den ersten 2 Jahren und um 30% nach 5 Jahren (18).

Die Mortalität eines Rezidiv-Hirnininfarktes ist doppelt so hoch wie beim Erst-Ereignis, und bei einem Früh - Rezidiv (innerhalb von 30 Tagen) erhöht sie sich um weitere 20% bis 32%. Schlaganfall-Patienten haben zudem ein erhöhtes Risiko für andere kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (100). Entgegen der früheren Auffassung, wonach Schlaganfallpatienten in der Folge vor allem durch kardiale Morbidität und Mortalität gefährdet sind, deuten die Ergebnisse mehrerer Studien zur Sekundärprävention nach zerebraler Ischämie sowie einer kürzlich erschienen Follow – up - Studie darauf hin, dass die Gefährdung durch weitere zerebrovaskuläre Ereignisse gegenüber kardialen Ereignissen überwiegt (35,43,53,88).

Einer der wichtigsten und auch behandelbaren Risikofaktoren des Schlaganfalls ist der arterielle Hypertonus. Mehrere Studien konnten einen direkten Zusammenhang zwischen höheren Blutdruckwerten (systolisch und/oder diastolisch) und dem Risiko für einen Schlaganfall aufzeigen (11,38,47,87). Allgemein erhöht Bluthochdruck das relative Risiko für einen Schlaganfall um das 4-5 fache (28,47,87,99). Eine Kombination von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus erhöht das Hirnininfarktrisiko nochmals (11,99). Die Behandlung einer Hypercholesterinämie spielt aufgrund der eindeutigen Mitbeteiligung bei der Arteriosklerose-Entwicklung vermutlich ebenfalls eine wichtige Rolle in der Primär- und Sekundär-Prävention des Schlaganfalls (55,56,115). Bezüglich des Risikofaktors Rauchen besteht ein klarer Zusammenhang zwischen der Dauer und quantitativen Aspekten des Zigarettenkonsums und dem Risiko für das Auftreten eines Hirnininfarktes (12,99,121). Weibliche Patienten, die orale Kontrazeptiva - insbesondere in Kombination mit Übergewicht, Hypertonus oder Rauchen - einnehmen, haben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko (11,65). Alkohol führt in geringer Menge vermutlich zur Senkung des Schlaganfallrisikos, während regelmäßig konsumierte, größere Mengen arterielle Hypertonie begünstigen und damit das Schlaganfallrisiko erhöhen (99,36). Übergewicht und Bewegungsmangel haben im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren nur einen geringen Einfluss auf das Schlaganfallrisiko (99). Sie begünstigen jedoch die Entwicklung wichtiger Risikofaktoren wie arteriellen Hypertonus, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie, so dass es indirekt ebenfalls zu einem Anstieg des Risikos kommt. Gezielte sekundäre

Prävention, Diagnostik und Behandlung der Risikofaktoren kann das Reinfarkttrisiko sowie den Schweregrad eines erneuten Schlaganfalls beeinflussen.

1.1.5 Medikamentöse Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls

Eine medikamentöse Behandlung bildet das Rückgrat in der Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls. Klinisch etabliert sind in diesem Zusammenhang antithrombotisch wirksame Pharmaka sowie Medikamente zur Behandlung der Risikofaktoren.

a) Antithrombotische Behandlung

Tabelle 1 gibt die derzeit empfohlene antithrombotische Medikation zur Sekundärprävention entsprechend der Ursache des Hirninfarkts. Dabei ist zu berücksichtigen, dass, mangels entsprechender Studien, nicht alle dieser Empfehlungen streng Evidenz basiert sind, obwohl sie der gegenwärtigen klinischen Praxis entsprechen. Im Anschluss wird auf die einzelnen Medikamentengruppen sowie auf die Behandlung der Risikofaktoren eingegangen. Thrombozytenfunktionshemmer wie Acetylsalicylsäure (ASS), Ticlopidin und Clopidogrel wirken antithrombotisch durch Hemmung der Thrombozytenaktivierung und Thrombozytenaggregation an der atherosklerotisch veränderten Gefäßwand. ASS ist eines der ältesten und bekanntesten antithrombotischen Mittel und reduziert das relative Risiko für ein Infarktrezidiv um ca. 20%, absolut um 1% (3,7,22,39). Die Indikation für ASS wird durch gastrointestinale Unverträglichkeit bis hin zu Blutungen eingeschränkt. Alternativpräparate sind Clopidogrel und Ticlopidin, die sich im Vergleich mit ASS in der Sekundärprävention als gleichwertig oder gering überlegen erwiesen haben (3,7,8,22). Clopidogrel, welches im Vergleich zu ASS etwa 80-100-fache Therapiekosten verursacht, wird derzeit hauptsächlich bei ASS-Unverträglichkeit oder -Unwirksamkeit bzw. bei Komorbidität mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit eingesetzt, während Ticlopidin aufgrund seines ungünstigeren Nebenwirkungsprofils nur noch ein Reservemedikament darstellt (3,112), zum Zeitpunkt der Patientenrekrutierung für die vorgelegte Arbeit jedoch

noch häufiger eingesetzt wurde. Die Kombination von ASS und Dipyridamol ist einer ASS-Monotherapie in der Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls vermutlich überlegen (3,35,114). Da diese Behandlung jedoch erst nach dem Beginn dieser Untersuchung in Deutschland zugelassen wurde, konnte sie in der vorgelegten Arbeit noch nicht berücksichtigt werden.

Orale Antikoagulantien (Vit.-K-Antagonisten wie zum Beispiel Phenprocoumon, Warfarin) sind bei einer nachgewiesenen kardiogenen Infarktursache indiziert. Diese Präparate greifen in die Gerinnungskaskade ein, indem sie die Vitamin-K-Wirkung bei der Synthese bestimmter Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X) antagonisiert. Auf diesem Wege wird eine absolute Risikoreduktion bei Patienten mit Vorhofflimmern von bis zu 8,4% pro Jahr für die Sekundärprävention erreicht (52). Die Anwendung oraler Antikoagulantien erfordert aufgrund des engen therapeutischen Bereiches eine regelmäßige Kontrolle bestimmter Gerinnungsfunktionen. Mehr noch als bei Thrombozytenfunktionshemmern ist daher eine gute Compliance wesentliche Voraussetzung für die Durchführung einer solchen Therapie (3,52,76).

Infarktursache	Sekundärpräventions-Medikamente
Kardiale Emboliequelle	Orale Antikoagulantien <ul style="list-style-type: none"> • Phenprocoumon • Warfarin
Nicht kardio-embolisch bedingter Hirninfarkt oder Kardiale Emboliequelle mit Kontraindikation für Antikoagulation oder cryptogener Hirninfarkt	Thrombozytenaggregationshemmer <ul style="list-style-type: none"> • ASS • ASS /Dipyridamol • Clopidogrel • Ticlopidin (Reservemedikament)
Nicht kardio-embolisch bedingter Hirninfarkt mit pAVK	Thrombozytenaggregationshemmer <ul style="list-style-type: none"> • Clopidogrel

Nicht kardio-embolisch bedingtes Hirninfarkt-Rezidiv trotz Monotherapie mit Thrombozytenaggregationshemmer	Alternativer Thrombozytenaggregationshemmer <ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylat/Dipyridamol • Acetylsalicylat+Clopidogrel • Ticlopidin Oder orale Antikoagulantien <ul style="list-style-type: none"> • Phenprocoumon • Warfarin
Carotis- oder Vertebralis-Dissektion	Orale Antikoagulantien für 3-6 Monate <ul style="list-style-type: none"> • Phenprocoumon • Warfarin
Hyperkoagulation, Thrombophilie (Protein C/S Defizit, Antithrombin-3 Defizit, Antiphospholipid-Mangel etc.)	Orale Antikoagulantien <ul style="list-style-type: none"> • Phenprocoumon • Warfarin

Tabelle 1 : Antithrombotische Sekundärprävention (3,67,123)

b) Sekundärprävention des Schlaganfalls durch Behandlung der wichtigsten Risikofaktoren

Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie zählen zu den wichtigsten Risikofaktoren. Diese Risikofaktoren sind in der Regel medikamentös beziehungsweise diätetisch gut behandelbar.

Für die arterielle Hypertonie als wichtigsten Risikofaktor liegen die verlässlichsten Daten zur sekundärpräventiven Wirksamkeit in der Hirninfarkttherapie vor. So konnte die Studie der PROGRESS Collaborative Group (25,90) an 6105 Patienten mit Schlaganfall oder TIA zeigen, dass eine Behandlung mit der Kombination aus einem ACE-Hemmer (Perindopril) und einem Diuretikum (Indapamid) mit einer relativen Risikoreduktion (RR) von 28% assoziiert ist (absolute RR 3,7%). Der Behandlungseffekt war gleichermaßen bei Patienten mit und ohne Hypertonie

nachweisbar, allerdings waren die Kriterien zur Definition normotoner Patienten nicht unumstritten (25,90). In einer weiteren Studie zur Sekundärprävention aus dem Jahr 2005 verglichen Schrader et al. Eprosartan mit Nitrendipin bei gleicher Blutdrucksenkung. In dieser deutschen Studie konnte mit dem Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten Eprosartan das relative Risiko für Schlaganfälle um 25 Prozent stärker gesenkt werden als mit dem Calciumantagonisten Nitrendipin. (104). Allerdings muss angemerkt werden, dass v.a. TIA verhindert wurden, während bei funktionell bedeutsamen Ereignissen, den Hirninfarkten oder Hirnblutungen, kein signifikanter Unterschied festzustellen war (104). Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die suffiziente antihypertensive Therapie eine wichtige sekundärpräventive Maßnahme zur Verhinderung eines Schlaganfalls darstellt. Unterstützt werden diese Ergebnisse von einer Metaanalyse, die systematisch die vorhandenen Studien der letzten Jahre zum Thema der Primär- und Sekundärprävention beim Schlaganfall zusammenfasste. Diese Analyse bestätigt den Nachweis einer positiven Wirkung mittels Behandlung des arteriellen Hypertonus für die Sekundärprävention des Schlaganfalls (93).

Weniger eindeutig ist die Datenlage beim Diabetes mellitus, obwohl die Kombination mit arterieller Hypertonie das Hirninfarktrisiko deutlich erhöht (11). Zwar ist eine Reduktion des Blutzuckers auf einen niedrigen Normalwert mit einer Reduktion des Schlaganfallrisikos assoziiert, dennoch gibt es bisher keinen eindeutigen Nachweis für einen positiven Effekt bei der Behandlung des Diabetes mellitus in der Sekundärprävention des Hirninfarktes (99). Bei den Patienten mit Diabetes und Hypertonie erwies sich der ACE-Hemmer Ramipril als effektiv in der Vermeidung von Hirninfarkten, allerdings wurde in der entsprechenden Studie nicht zwischen der primär- und sekundär-präventiven Wirkung unterschieden (54).

Für die Behandlung einer Hypercholesterinämie bzw. eine Therapie mit Statinen gab es bis vor kurzem keinen eindeutigen Nachweis eines sekundärpräventiven Effektes in Bezug auf den ischämischen Schlaganfall (15,99). Die Heart Protection Study untersuchte prospektiv über 20000 Patienten mit einem hohen Risiko für ein vaskuläres Ereignis, die mit Simvastatin (HMG-CoA Reduktase Hemmer) behandelt wurden (56). Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion der allgemeinen Mortalität und ebenfalls eine ca. 25%-ige Reduktion der Myokardinfarkt- und der Schlaganfallrate, wobei dieser Effekt interessanterweise unabhängig von LDL- oder

Cholesterinwerten nachweisbar war (56). Eine Analyse der Daten zeigte allerdings auch, dass bei Patienten, die bereits einen Hirninfarkt (oder TIA) erlitten hatten, die Behandlung mit Simvastatin keinen Effekt auf die Rate von Folgeereignissen hatte, jedoch das Risiko für andere vaskuläre Komplikationen markant senken konnte (55). Demgegenüber konnte in einer neueren Studie, in die ausschließlich Patienten mit einem zerebrovaskulären Ereignis innerhalb der letzten 6 Monate und einem LDL-Cholesterin von 2,6-4,9 mmol/l eingeschlossen wurden, gezeigt werden, dass mittels der Gabe von Atorvastatin das Rezidivrisiko ischämischer Schlaganfälle ebenso wie das Risiko anderer vaskulärer Ereignisse signifikant gesenkt wird (115). Insgesamt lässt sich zumindest schlussfolgern, dass Statine vermutlich sowohl primär- als auch sekundärpräventiv beim ischämischen Schlaganfall wirksam sind, auch wenn, anders als bei der koronaren Herzkrankheit, die Hypercholesterinämie als Risikofaktor für Schlaganfälle eine insgesamt weniger bedeutsame Rolle spielt. Wird das Zigarettenrauchen aufgegeben, kommt es zu einer deutlichen und raschen Abnahme des Schlaganfallrisikos, insbesondere bei leichten Rauchern (<20 Zigaretten/d) und Hypertonikern, während der Effekt bei stärkeren Rauchern weniger ausgeprägt ist (121). Daten zum sekundärpräventiven Effekt liegen diesbezüglich aber nicht vor.

Tabelle 2 gibt einen Überblick zu den derzeitigen Empfehlungen für die Behandlung der wesentlichen Risikofaktoren des Schlaganfalls (67).

Risikofaktor	Medikamente
Arterieller Hypertonus	ACE-Hemmer/Diuretika <ul style="list-style-type: none"> • z.B. Perindopril + Indapamid Angiotensin-II-Rezeptorhemmer <ul style="list-style-type: none"> • Eprosartan
Diabetes mellitus	Insulin, orale Antidiabetika, Diät

Diabetes mellitus mit arteriellem Hypertonus	ACE-Hemmer <ul style="list-style-type: none"> • Ramipril Insulin, orale Antidiabetika, Diät
Hyperlipidämie mit stattgehabtem Hirninfarkt oder Diabetes mellitus oder arteriellem Hypertonus oder andere cerebrovaskuläre Erkrankungen	Lipidsenker <ul style="list-style-type: none"> • z.B. Simvastatin oder Atorvastatin

Tabelle 2 : Medikamentöse Behandlung von Risikofaktoren in der Schlaganfall- (Sekundär)-Prävention.

1.2 Definition und Bedeutung von Compliance

Der Begriff „Compliance“ entstammt dem englischen Wortschatz und bedeutet, wörtlich übersetzt u.a. „Befolgung“ bzw. „Einhaltung“, wobei sich dies im medizinischen Zusammenhang i.d R. auf ärztliche Empfehlungen bezieht. Unter Compliance versteht man somit die Bereitschaft eines Patienten zur Mitarbeit bei diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen, z.B. die Zuverlässigkeit, mit der therapeutische Anweisungen befolgt werden (sogenannte „Verordnungstreue“). Es ist allgemein anzunehmen, dass die Compliance unter anderem abhängig von der Persönlichkeit, dem Krankheitsverständnis und dem Leidensdruck des Patienten ist. Weiterhin dürften die individuelle Arzt – Patient – Beziehung, Anzahl und Schwierigkeit der Anweisungen, Art der Therapie und eventuell erforderlichen Verhaltensänderungen wesentliche Rollen spielen. Im Zusammenhang mit Kopfschmerzen ließ sich zeigen, dass die Zugehörigkeit zu einer ethnischen Minderheit, ein niedriger sozioökonomischer Status, hohes Alter und eine geringe Schulbildung weitere Determinanten der medikamentösen Compliance sind (9).

Bei Diabetikern konnten psychische und soziale Probleme wie depressive Verstimmungen, hohe Ängstlichkeit, ein hohes Stressniveau oder mangelhafte familiäre Unterstützung als Prädiktoren einer ungenügenden Compliance identifiziert werden (45) Eine hohe Zufriedenheit mit der Beziehung zu ihrem Arzt und ein gutes familiäres Umfeld helfen Patienten bei der Medikamenten – Compliance (4).

Obwohl wenig Zweifel an der Wirksamkeit antithrombotischer Medikamente in der (Sekundär-) Prävention des ischämischen Schlaganfalls bestehen, ist dieser Effekt

bei einem Teil der eingesetzten Präparate allenfalls moderat und daher in besonderem Maß von einer guten Compliance abhängig. Dies gilt insbesondere für die sekundärpräventive Wirkung von Thrombozytenfunktionshemmern, die das absolute Risiko eines Rezidivereignisses über einen Zeitraum von einem Jahr lediglich um 1% reduzieren (8). Die relative RR beträgt dabei 23%, d.h. mehr als Dreiviertel der Rezidivinfarkte werden nicht verhindert. Dies bedeutet auch, dass (im Vergleich mit keiner Therapie) pro Jahr 100 Patienten behandelt werden müssen, um ein erneutes Ereignis zu verhindern. Zum Vergleich, nur 11 Patienten mit Vorhofflimmern müssen mit oralen Antikoagulantien behandelt werden um ein Ereignis zu verhindern (52). Derlei Zahlen beruhen allerdings auf den Ergebnissen klinischer Studien mit enger Anbindung der Patienten an den Prüfarzt und konsekutiv guter Compliance. Eine unzureichende Compliance, wie sie möglicherweise außerhalb klinischer Studien vorliegt, führt mithin schnell zu einer noch geringeren Effektivität einer bestimmten Therapie. Auch wenn es für die vorgelegte Arbeit nicht von unmittelbarer Bedeutung ist, sei angemerkt, dass Compliance natürlich auch im Hinblick auf potenzielle Nebenwirkungen bei Medikamenten mit geringer therapeutischer Breite, wie z.B. orale Antikoagulanzen, wichtig ist.

Begreift man Compliance somit als eine der wesentlichen Determinanten für die Effektivität einer medikamentösen Therapie, sind Kenntnisse über mögliche Prädiktoren für gute bzw. schlechte Compliance, gerade unter klinischen Alltagsbedingungen, von besonderem Interesse. Hierzu und insbesondere bezüglich der sekundären Schlaganfallprävention gibt es bisher allerdings kaum Untersuchungen, weder zur antithrombotischen Therapie, noch zur Behandlung der Risikofaktoren. Die Länge des Beobachtungszeitraumes derartiger Studien sollte zudem der Tatsache Rechnung tragen, dass die medikamentöse Sekundärprävention des Schlaganfalls eine langfristige Therapie darstellt.

Die vorgelegte Arbeit ging daher den folgenden Fragen nach:

1. Wie ist die Compliance bezüglich der antithrombotischen Medikation ein Jahr nach dem Indexereignis?
2. Wie ist die Compliance bezüglich der medikamentösen Behandlung der Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie/ Diabetes mellitus/ Hyperlipidämie) ein Jahr nach dem Indexereignis?
3. Was sind die Ursachen für die Änderung der antithrombotischen Medikation?
4. Was sind die Gründe für die Änderung der Medikamente bei den Risikofaktoren?
5. Gibt es die Prädiktoren für Compliance beziehungsweise Nicht-Compliance?

2 Material und Methoden

2.1 Methoden zur Messung der Compliance

Es gibt direkte und indirekte Methoden, um die Patienten-Compliance bezüglich der Einnahme eines Medikamentes zu untersuchen.

Zu den direkten Methoden gehören die Blutspiegelbestimmung sowie die Messung der Ausscheidung von Metaboliten der verabreichten Medikamente. Indirekte Methoden sind die Patientenbefragung, das Tablettenzählen, das Einhalten von Kontrollterminen und die Bestimmung der Therapiewirkung. Die direkten Methoden zur Messung der Compliance liefern grundsätzlich zuverlässigere Ergebnisse, jedoch sind sie aufgrund der damit verbundenen Kosten sowie des hohen zeitlichen und personellen Aufwands oft weder für den klinischen Alltag, noch für groß angelegte Studien geeignet. Darüber hinaus geben die Serumspiegelmessungen zwar eine genaue Angabe darüber, ob die vorausgegangenen Einnahmen der Medikamente zu einem im üblichen Bereich liegenden Erhaltungsspiegel geführt haben, sie können aber nicht die Bioverfügbarkeit des Präparates und die patientenspezifische Pharmakokinetik von dem Compliance-Verhalten abgrenzen. Faktoren wie Nahrung, Einnahmezeit oder andere Medikamente können auf die Metabolisierung und damit den Blutspiegel einwirken. Die indirekten Methoden sind mit einem geringeren Aufwand verbunden und im Gegensatz zu den direkten Methoden auch bei einem größeren Patientenkollektiv durchführbar. Da die vorgelegte Studie ein relativ großes Patientenkollektiv umfassen sowie kostengünstig und methodisch praktikabel sein sollte, wurde die indirekte Methode der Patientenbefragung gewählt. Dazu wurde ein Fragebogen mit festgelegten Fragen und den entsprechenden Antwortmöglichkeiten gestaltet. Die Patientenbefragung erfolgte hauptsächlich telefonisch. Die Methode der Patientenbefragung wird genauer in dem Kapitel Datenerhebung erörtert.

2.2 Patientenkollektiv

Diese prospektive Kohortenstudie wurde in der Stroke Unit des Universitätsklinikums Benjamin Franklin (UKBF) in Berlin durchgeführt. Der Einzugsbereich des Klinikums umfasst annähernd 500.000 Einwohner. Zur Zeit der Datenerhebung wurden etwa 400-500 Patienten mit der Diagnose "akuter Schlaganfall" auf die Stroke Unit aufgenommen. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten der Stroke Unit zwischen 3/98 und 9/99 mit der Diagnose "zerebrale Ischämie" und einer antithrombotischen Entlassungsmedikation. Patienten, bei denen sich im Rahmen des stationären Aufenthaltes eine andere Ursache der neurologischen Störung herausstellte (zum Beispiel intrazerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung, Migräne mit Aura, epileptischer Anfall) wurden ausgeschlossen. Zusätzlich wurden Patienten ausgeschlossen, die im nichteuropäischen Ausland wohnen, da ihre Erreichbarkeit für die Befragung nicht gesichert war. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten gaben schriftlich ihr Einverständnis zur Erhebung und Speicherung ihrer Daten sowie zur erneuten Kontaktaufnahme nach einem Jahr. Dabei wurden die Patienten lediglich darüber informiert, dass sich die Klinik in bestimmten Abständen mit Ihnen in Verbindung setzen würde; den Patienten wurde jedoch nicht mitgeteilt, dass dabei eine Befragung zur Medikation vorgesehen war. Im Vorfeld der Untersuchungen wurde die Studie der Ethikkommission des UKBF vorgelegt und als ethisch unbedenklich klassifiziert.

2.3 Datenerhebung während der stationären Behandlung

Alle Patienten wurden von erfahrenen Neurologen der Stroke Unit untersucht. Zur Einschätzung des Schweregrads des zerebrovaskulären Ereignisses wurden die NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) zum Aufnahmezeitpunkt sowie der Barthel-Index und die Rankin-Skala bei Entlassung/Verlegung bestimmt. Zu den notwendigen Untersuchungskomponenten bei den NIHSS-Erhebungen gehören der Zustand der Bewusstseinslage, die Augenmotilität, die Hirnnervenfunktion, das Gesichtsfeld, die Motorik, die Sensibilität, die Koordination, die Sprache und

Neglect. Je höher der erreichte Punktwert in der NIHSS, desto ausgeprägter ist das neurologische Defizit. Der Barthel Index beurteilt den Grad der Selbständigkeit in Bezug auf das Essen, die Körperpflege, die Toiletten- und Badbenutzung, das Gehen, das Anziehen sowie die Blasen- und Mastdarmfunktion. Hier korreliert eine niedrige Punktzahl mit dem Verlust an Selbständigkeit. Die Rankin-Skala beschreibt die Qualifizierung und die Funktionalität des neurologischen Defizits nach Schlaganfall anhand von 6 Stufen zwischen 0 (keine Symptome) und 5 (schwerst pflegebedürftig). Bei allen Patienten wurde eine zerebrale Bildgebung (kraniales Computertomogramm [CT] und/oder Kernspintomografie [MRT]) durchgeführt. Bei Rückbildung der Symptomatik innerhalb von 24 Stunden und negativem CT und/oder MRT wurde eine TIA diagnostiziert.

Zur Ermittlung der Ätiologie der cerebralen Ischämie sowie des Risikoprofils der Patienten wurden weitere Zusatzuntersuchungen (Labordiagnostik, Blutdruckmonitoring, Dopplersonographie der hirnversorgenden Gefäße, Elektrokardiographie, Langzeitelektrokardiographie, transthorakale und -osophageale Echographie) durchgeführt. Das Ausmaß der Zusatzdiagnostik oblag ausschließlich den behandelnden Ärztinnen und Ärzten.

Die *ätiologische Klassifizierung* erfolgte anhand der in der TOAST-Studie verwendeten Kriterien (2). Als *arterielle Hypertonie* galten damals wiederholt gemessene Werte von >160/95 mm Hg mehr als 96 Stunden nach dem Ereignis oder entsprechende anamnestische Angaben. *Diabetes mellitus* war definiert durch eine vorbestehende medikamentöse oder diätetische Diabetes-Behandlung oder während des stationären Aufenthaltes wiederholt festgestellte, erhöhte Nüchtern-Blutzuckerwerte. Als *Hypercholesterinämie* galt eine Erhöhung des Nüchternwertes von >220 mg/dl im stationärem Verlauf beziehungsweise eine Vorgeschichte einer Fettstoffwechselstörung. *Raucher* waren Patienten, die zu dem Zeitpunkt der stationären Aufnahme oder in den letzten 5 Jahren vor Aufnahme inhalativ geraucht hatten.

Die antithrombotische Therapie und die Medikamente zur Behandlung der Risikofaktoren wurden bei Entlassung dokumentiert. Insbesondere bei Patienten, die ein Thienopyridin (Ticlopidin oder Clopidogrel) bei Entlassung oder Verlegung erhielten, wurde die therapeutische Entscheidung im Entlassungsbericht ausführlich begründet.

2.4 Datenerhebung ein Jahr nach Entlassung/Verlegung

Die Erhebung der Daten erfolgte ein Jahr nach Entlassung oder Verlegung der Patienten mittels eines strukturierten Telefoninterviews. Falls das Gespräch nicht mit dem Patienten selbst stattfinden konnte, wurden Angehörige, Freunde, Hausärzte oder Pflegepersonal befragt. War telefonisch keine Kontaktaufnahme möglich, wurde versucht die Patienten schriftlich zu erreichen. Bei Patienten, die weder telefonisch (direkt oder indirekt) noch schriftlich kontaktiert werden konnten, wurde das Landeseinwohneramt Berlin angeschrieben, um ein eventuelles Ableben zu ermitteln.

Die im Telefoninterview gestellten Fragen bezogen sich in erster Linie auf die Compliance bezüglich der bei Entlassung empfohlenen Medikation (Antithrombotika, Medikamente zur Behandlung der Risikofaktoren). Als *komplett compliant* wurden Patienten definiert, wenn sie die bei Entlassung verordneten Präparate beziehungsweise Substanzen weiterhin einnahmen, ggf. auch dann wenn die Dosis verändert worden war.

Dabei wurde die Compliance für die antithrombotische Medikation und die Medikation zur Behandlung der Risikofaktoren getrennt dokumentiert. Umsetzen der Medikation, wie zum Beispiel von Clopidogrel auf ASS oder von einem ACE-Hemmer auf ein Diuretikum, wurde für diese Studie als **inkomplett compliant** eingestuft. Als **nicht compliant** galten Patienten, welche die Medikation nicht mehr einnahmen, d.h., wenn die bei Entlassung empfohlene Therapie abgesetzt und nicht durch ein alternatives Präparat ersetzt worden war.

In einem 2. Schritt wurden die Ursachen für eine Änderung der Medikation erfragt. Zu den möglichen Gründen zählten Nebenwirkungen (z.B. Magenschmerzen bei ASS-Einnahme, Reizhusten bei ACE-Hemmern, allergische Hautreaktion), nach der Entlassung entstandene bzw. ermittelte Kontraindikationen (z.B. Magenerkrankung, vom Hausarzt festgestellte non-Compliance), Unwirksamkeit (erneutes kardiovaskuläres Ereignis, mangelnde Blutdrucksenkung) oder andere Ursachen (Kosten, Einnahmearart). Zudem wurde nach dem Initiator für die Änderung der Medikation gefragt. Mögliche Faktoren waren hierbei der ambulant behandelnde (Haus-) Arzt, ein weiterbehandelnder Klinikarzt (bei Verlegung in eine andere Abteilung oder Reha-Klinik) sowie der Patient selbst. Bei Rauchern wurde ermittelt, ob diese entsprechend der während der stationären Behandlung ausgesprochenen

Empfehlung das Rauchen aufgegeben hatten. Schließlich wurde dokumentiert, ob im weiteren Verlauf Ereignisse wie Tod, Reinfarkt oder TIA, cerebrale Blutung oder Myokardinfarkt eingetreten waren. **Tabelle 3** fasst die im Interview ermittelten Variablen zusammen.

Tabelle 3 gibt Auskunft über die im Interview ermittelten Variablen.

Variablen	Antwortmöglichkeiten
Compliance (getrennte Ermittlung für antithrombotische und Risikofaktoren-Behandlung)	<ul style="list-style-type: none"> - komplett compliant (nimmt die empfohlenen Substanzen weiter ein) - inkomplett compliant (Medikation wurde umgesetzt) - nicht-compliant (Medikation wurde abgesetzt)
Gründe für die Änderung der Medikation	Keine Angaben; Nebenwirkungen; Kontraindikation; Unwirksamkeit; andere Gründe (Kosten, Einnahmearart)
Verantwortlich für die Änderung	Unbekannt; Hausarzt; weiterbehandelnder Klinikarzt; Patient selbst
Ereignisse im Beobachtungszeitraum	Tod infolge Hirninfarkt, intrazerebrale Blutung, anderer vaskulärer Ursachen, nicht vaskulärer Ursachen, Re-Infarkt/TIA, zerebrale Blutung, Myokardinfarkt

Tabelle 3 : Zusammenfassung der abgefragten Items

2.5 Auswertung und Statistik

Zur Bestimmung der Prädiktoren für Compliance wurde zunächst eine univariate Analyse durchgeführt, die die Beziehung zwischen den einzelnen Patientenmerkmalen und der Compliance prüfte. Die Signifikanzniveaus der Ergebnisse wurden für kategoriale Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test und für ordinale Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Variablen mit einem $p < 0,1$ wurden in eine schrittweise logistische Regressionsanalyse übernommen. Eine Odds-Ratio < 1 zeigte für die Patienten mit dem jeweiligen Merkmal eine geringere Wahrscheinlichkeit an, die antithrombotische Medikation einzunehmen. Odds-Ratio, 95%-iges Konfidenzintervall und die Signifikanz wurden vor der Elimination bestimmt. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert < 0.05 festgelegt. Die Daten wurden mit dem Kalkulationsprogramm Excel® (Microsoft, Version 97 SR-2) sowie SPSS (Version 9.0.1) ausgewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum zwischen März 1998 und September 1999 wurden insgesamt 588 Patienten mit der Diagnose ‚zerebrale Ischämie‘ (TIA oder Infarkt) auf der Stroke Unit des UKBF behandelt und auf ihre Eignung für die Studie untersucht. Im Weiteren wurden insgesamt 118 Patienten ausgeschlossen: 10 Patienten verstarben im Krankenhaus, in 108 Fällen wurde im Rahmen des stationären Aufenthaltes eine andere Diagnose als TIA oder Hirninfarkt festgestellt. Es verblieben 470 Patienten, die die Einschlusskriterien (zerebrale Ischämie und antithrombotische Therapie bei Entlassung) erfüllten. Von diesen 470 Patienten konnten nach einem Jahr 21 (4,5%) Patienten weder telefonisch noch schriftlich erreicht werden, 63 (13,4%) waren innerhalb des Follow-up-Zeitraums verstorben. Dementsprechend konnten die Daten zur medikamentösen Compliance von insgesamt 386 Patienten ausgewertet werden (Abbildung 1).

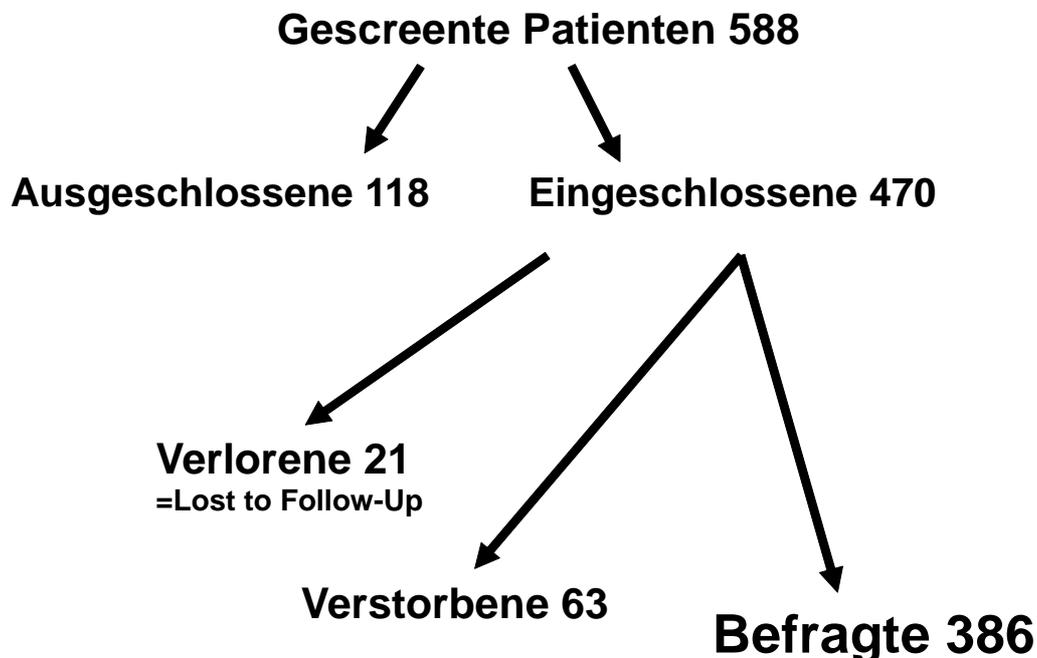


Abbildung 1: Übersicht über das Patientenkollektiv

3.2 Eingeschlossene Patienten und ihre Charakteristika

In **Tabellen 4 und 5** sind die Basischarakteristika und die Entlassungsmedikamente der Patienten aufgeführt. Mehr als die Hälfte (56%) der Patienten waren männlichen Geschlechts. Erwartungsgemäß war die Prävalenz des Risikofaktors arterielle Hypertonie mit 68% hoch, während 25% (10) Diabetes mellitus hatten und bei 41% (193) eine Hypercholesterinämie festgestellt wurde. Circa ein Viertel der cerebralen Ischämien waren TIAs. Die Mortalität nach einem Jahr betrug 13,6% und war, selbst wenn man die 21 ‚verlorenen‘ Patienten zu den Verstorbenen zählt, mit dann knapp 18% relativ niedrig.

Variablen	n	%
Durchschnittsalter (+/-SD)	67,2 (+/- 12,6)	
Geschlecht männlich	265	56,4
weiblich	205	43,6
Risikofaktoren		
Hypertonus	318	67,7
Diabetes	118	25,1
Hypercholesterinämie	193	41,1
Rauchen	162	34,5
Subtypen der zerebralen Ischämie		
TIA	123	26,2
Hirnfarkt	347	73,8
Ereignisse bis Follow-up		
Tod (Schlaganfall)	10	2,1
Tod (nicht vaskulär)	5	1,1
Tod (unbekannte Ursache)	49	10,4
Reinfarkt/TIA	25	5,3
Herzinfarkt	3	0,6

Tabelle 4 : Basischarakteristika der 470 eingeschlossenen Patienten

Tabelle 5 gibt einen Überblick zu den Häufigkeiten der für die vorgelegte Arbeit relevanten Entlassungsmedikation (Antithrombotika, Medikation der Risikofaktoren). Erwartungsgemäß waren ASS oder andere Antiaggreganzien die mit Abstand häufigste antithrombotische Behandlung. Der Anteil von knapp einem Fünftel antikoagulierter Patienten entsprach ebenfalls den Erwartungen, da ca. 20% aller zerebralen Ischämien kardialen Ursprungs sind und eine Indikation zur Antikoagulation darstellen (3).

	Medikation bei Entlassung n (%)*
ASS	282 (60%)
Ticlopidin/Clopidogrel	102 (21.7%)
Phenprocoumon	86 (18.3%)
Antihypertensive Med.	237 (50.4%)
Antidiabetika	85 (18.1%)
Lipidsenker	61 (13%)

* bezogen auf 470 Patienten

Tabelle 5 : Medikation der rekrutierten Patienten bei Entlassung

Tabelle 6 stellt die jeweilige Frequenz einzelner Risikofaktoren dem Anteil davon medikamentös behandelter Patienten gegenüber. Es wird deutlich, dass nicht alle Patienten entsprechend ihrer Risikofaktoren zum Entlassungszeitpunkt medikamentös behandelt wurden. Da die Ursachen für eine Nicht-Behandlung von Risikofaktoren im Rahmen der Studie nicht dokumentiert wurden, kann nur vermutet werden, dass z.B. nachgewiesene Gefäßstenosen, ein als zu kurz bewerteter Beobachtungszeitraum oder der Versuch einer nicht-medikamentösen Therapie (z.B. Gewichtsreduktion) Argumente gegen eine sofortige Einleitung einer antihypertensiven Medikation waren. Ähnliches gilt für Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus oder einer Hypercholesterinämie, die bei Entlassung vermutlich zunächst eine Empfehlung zur diätetischen Therapie erhielten und deshalb nicht als medikamentös behandelt dokumentiert wurden.

Risikofaktoren	Diagnosestellung bei Entlassung (%) *	Anteil der Patienten mit medikamentöser Therapie **
Arterieller Hypertonus	318 (67,7%)	237 (74,7%)
Diabetes mellitus	118 (25,1%)	85 (72%)
Hypercholesterinämie	193 (41,1%)	61 (31,6%)

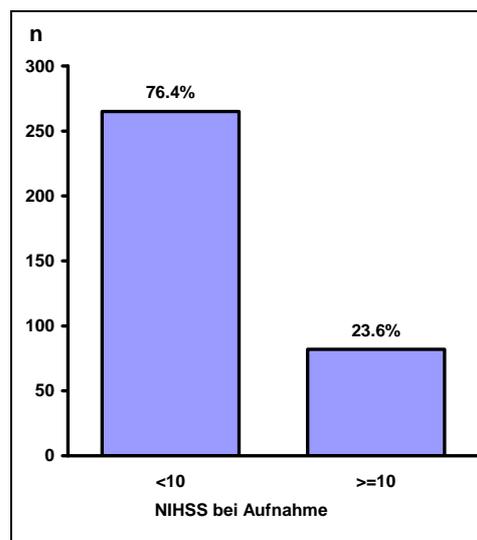
* - bezogen auf 470 Patienten; ** bezogen auf die Kohorte mit dem jeweiligen Risikofaktor

Tabelle 6 : Medikation der einzelnen Risikofaktoren-Gruppen bei Entlassung

Mehr als 75% der eingeschlossenen Patienten mit Hirninfarkt (n=347; TIA von dieser Analyse ausgeschlossen) wiesen zum Zeitpunkt der Aufnahme ein leichtes

oder moderates neurologisches Defizit auf (NIHSS <10 Punkte), während die übrigen schwerer betroffen waren (NIHSS \geq 10 Punkte). **Abbildung 2a** veranschaulicht die entsprechende Verteilung des neurologischen Aufnahmebefundes. Der Grad der funktionellen Behinderung bei Entlassung entsprechend dem Barthel Index ist **Abbildung 2b** zu entnehmen. Auch hier wird deutlich, dass ein großer Teil der Patienten bei Entlassung funktionell unabhängig war (95-100 Punkte). Die entsprechende Verteilung anhand der Rankin-Skala, die die allgemeine Einschränkung der Selbständigkeit, bzw. Funktionalität beschreibt, ist in **Abbildung 2c** dargestellt.

Abbildung 2a: NIHSS mit vollendetem Hirninfarkt

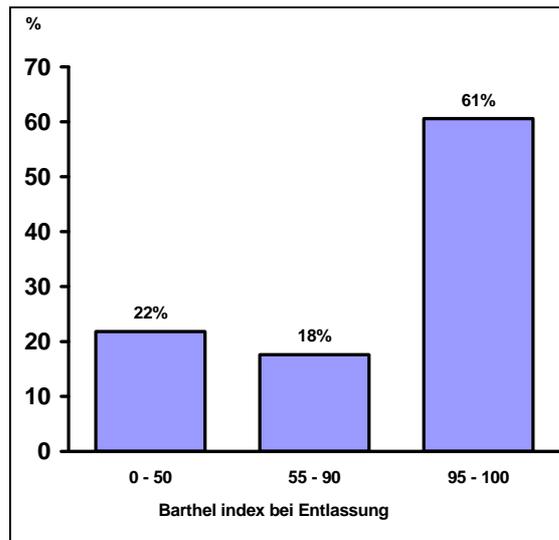


(n=347 Patienten); ohne TIA-Patienten.

<10 – leichtes bis mäßiges Defizit

\geq 10 – mittelgradiges bis schweres Defizit

Abbildung 2b: Barthel-Index (n= 347 Patienten)



0-50 – schwere Pflegebedürftigkeit
55-90 – mittelgradige bis leichte Pflegebedürftigkeit
95-100 – sehr geringe o. keine Pflegebedürftigkeit

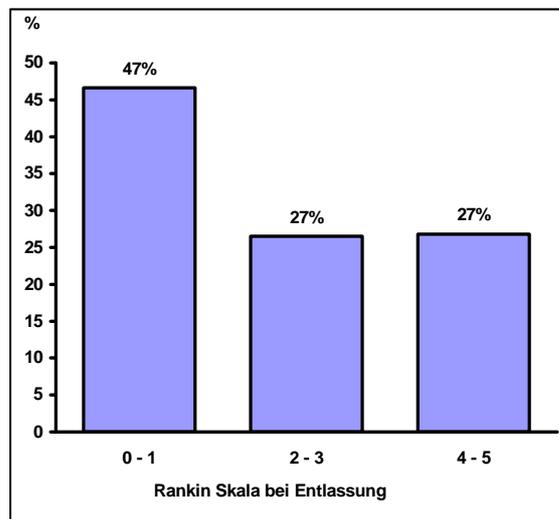
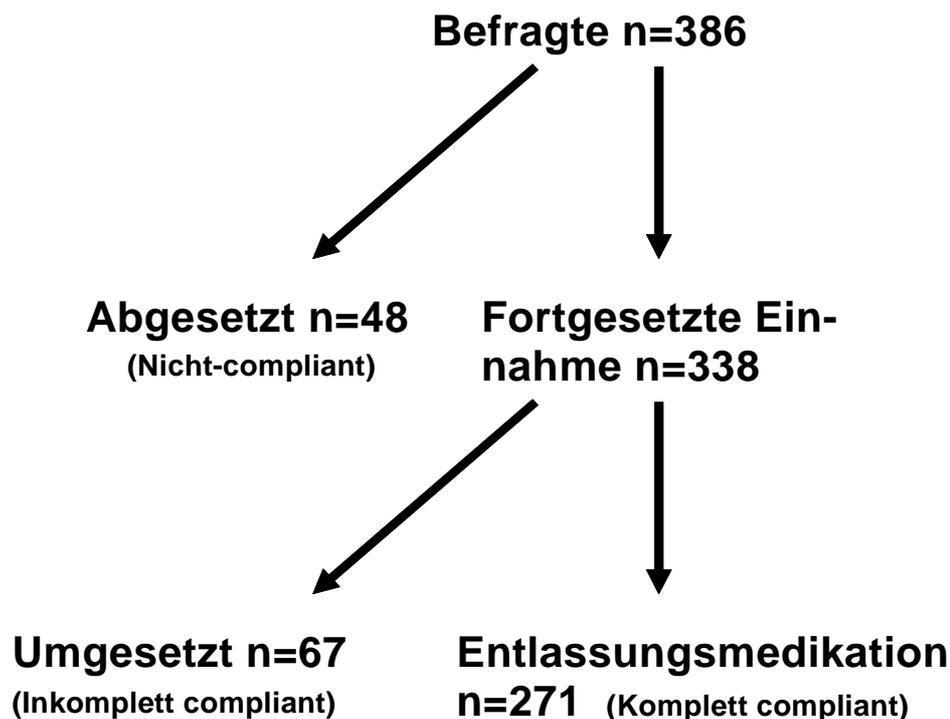


Abbildung 2c: Rankin Skala (n= 347 Patienten)

0-1 - keine funktionell relevante Beeinträchtigung
2-3 – mäßige bis mittelgradige Beeinträchtigung
4-5 – schwere bzw. schwerste Beeinträchtigung

3.3 Compliance im Follow-up-Zeitraum

Annähernd 88% der 386 befragten Patienten waren ein Jahr nach der Entlassung noch *antithrombotisch* behandelt, mehr als zwei Drittel (70%) nahmen sogar weiterhin genau die bei Entlassung empfohlene Medikation ein (komplett compliant; **Abbildung 3**). Die höchste Gesamt-Compliance (Kombination aus kompletter und inkompletter Compliance) nach einem Jahr bestand für die *antihypertensive Medikation* (91%), auch wenn der Anteil komplett complianten Patienten im Vergleich zur antithrombotischen Medikation geringer war. Gleiches gilt für die Behandlung mit *Antidiabetika*. *Lipidsenker* wurden doppelt so häufig abgesetzt wie alle anderen Medikamentengruppen (30%). Der Anteil komplett complianten Patienten war ebenfalls mit knapp 37% nur halb so groß im Vergleich mit den anderen Gruppen. Zusätzlich sei noch erwähnt, dass von den Patienten, die bei der



Aufnahme Raucher waren, 36% nach eigenen Angaben dauerhaft das Rauchen aufgaben.

Abbildung 3: Übersicht der antithrombotischen Therapie im Follow-up-Zeitraum

Tabelle 7 verdeutlicht die Ergebnisse zur Compliance bezüglich der Sekundärprävention ischämischer Hirninfarkte unterteilt nach Substanzgruppen und Grad der Einnahmetreue.

	Antithrombot. Medikation (n=386)	Antihypertensive Medikation (n=218)	Antidiabetika (n=73)	Lipidsenk- er (n=57)
Einnahme irgendeiner Medikation	338 (87.6%)	198 (90.8%)	62 (84.9%)	40 (70.2%)
Einnahme der Entlassungsmedika- tion (Komplett compliant)	271 (70.2%)	122 (56.0%)	48 (65.8%)	21 (36.8%)
Entlassungsmedika- tion umgesetzt (inkomplett compliant)	67 (17,3%)	76 (34,9%)	14 (19,2%)	19 (33,4%)
Keine Medikation (nicht compliant)	48 (12.4%)	20 (9.2%)	11 (15.1%)	17 (29.8%)

Tabelle 7: Grad der Compliance in Abhängigkeit von der Substanzgruppe nach 1 Jahr

3.4 Compliance für die antithrombotische Medikation

Im folgenden Abschnitt wird die Compliance für die verschiedenen antithrombotischen Medikamente dargestellt. Den höchsten Anteil komplett complianter Patienten wiesen die mit ASS oder Phenprocoumon entlassenen Gruppen auf, wohingegen weniger als die Hälfte der Patienten in der Thienopyridin-Gruppe nach einem Jahr noch mit der Entlassungsmedikation behandelt wurde.

Der Anteil antithrombotisch unbehandelter Patienten (nicht compliant) war in der antikoagulierten Gruppe mit unter 5% am geringsten. **Tabelle 8** gibt einen Überblick zur Compliance für die antithrombotische Therapie.

Die im Follow-up-Zeitraum erfolgten Änderungen der antithrombotischen Medikation stellt **Abbildung 4** dar. Beachtenswert ist die Tatsache, dass etwa ein

Drittel der Patienten, die mit Ticlopidin/Clopidogrel entlassen wurden, innerhalb des Befragungsjahres auf ASS umgesetzt worden waren. Dies ist umso erstaunlicher, als nur diejenigen Patienten auf ein Thienopyridin eingestellt wurden, die entweder eine Kontraindikation für ASS oder eine ASS-Unwirksamkeit (d.h. erneutes Ereignis trotz ASS-Vorbehandlung) aufwiesen. Zudem wurden bei diesen Patienten die Gründe für die Behandlung mit einem Thienopyridin ausführlich im Entlassungsbericht erläutert.

Die **Tabelle 9** zeigt die Ursachen und den Initiator für das Um- oder Absetzen bei der antithrombotischen Medikation. Einschränkend ist anzumerken, dass sich die Gründe für die Änderung der Medikation bei vielen Patienten nicht ermitteln ließen. Der Hausarzt war mit 54% der häufigste Initiator für eine Änderung der antithrombotischen Medikation. Antikoagulantien wurden in keinem Fall eigenmächtig durch die Patienten ab- oder umgesetzt, während bei ASS fast ein Fünftel der Patienten eine Änderung selbständig vornahm.

	Medikation, n (%)		
	ASS (n=229)	Ticlopidin/ Clopidogrel (n=90)	Phenprocoumon (n=67)
Einnahme irgendeiner antithrombotischen Medikation	197 (86.0%)	77 (85.6%)	64 (95.5%)
Einnahme der Entlassungsmedikation (komplett compliant)	176 (76.9%)	44 (48.9%)	51 (76.1%)
Entlassungsmedikation umgesetzt (inkomplett compliant)	21 (9.17%)	33 (36.6%)	13 (19.4%)
Keine Medikation (nicht compliant)	32 (14.0%)	13 (14.4%)	3 (4.5%)

Tabelle 8: Compliance-Raten in Bezug auf die Untergruppen der unterschiedlichen antithrombotischen Medikation (n= 386 Patienten)

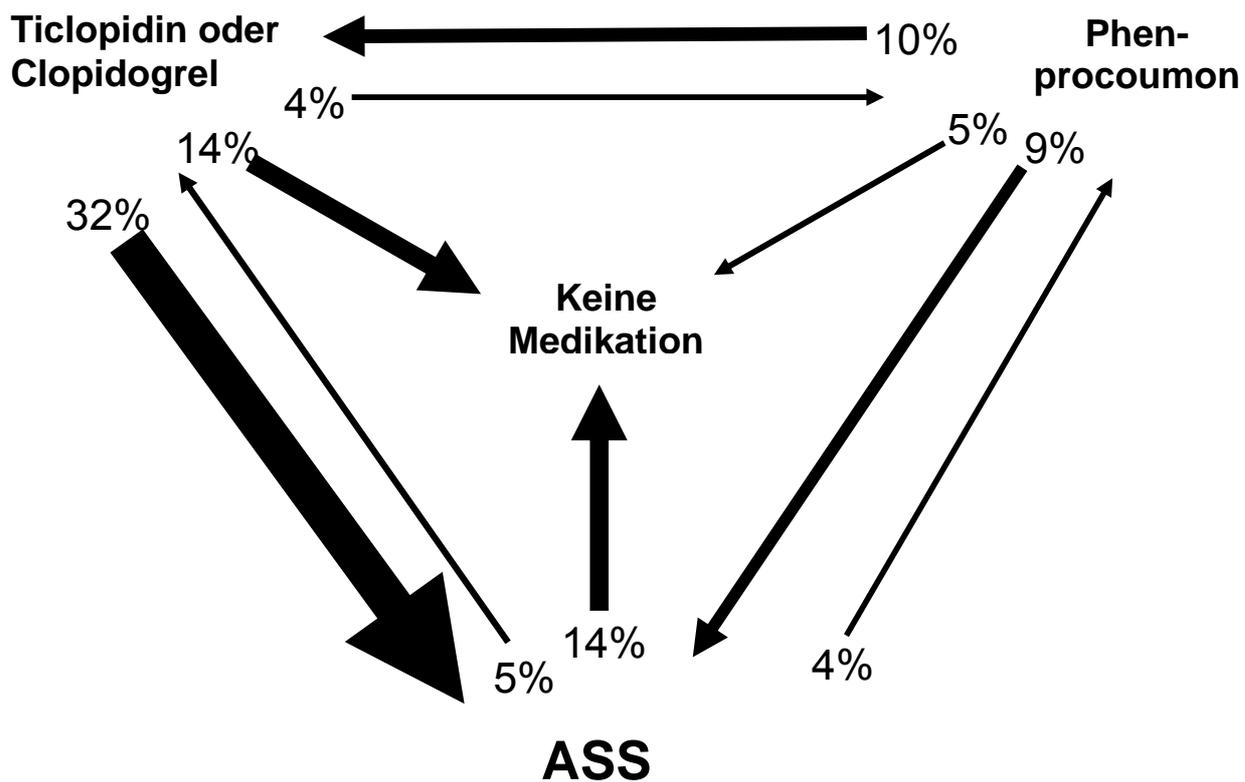


Abbildung 4: Änderungen der antithrombotischen Medikation im Follow-up-Zeitraum.

	ASS (n=53)	Ticlopidin/ Clopidogrel (n=46)	Phenprocoumon (n=16)
Gründe für Um- oder Absetzen, n (%)			
Unbekannt	24 (45.3%)	27 (58.7%)	5 (31.3%)
Nebenwirkungen	11 (20.8%)	12 (26.1%)	5 (31.3%)
Kontraindikationen	3 (5.7%)	1 (2.2%)	4 (25.0%)
Unwirksamkeit	11 (20.8%)	2 (4.3%)	1 (6.3%)
Andere Gründe	4 (7.5%)	4 (8.7%)	1 (6.3%)
Änderung veranlasst durch, n (%)			
Unbekannt	5 (9.4%)	7 (15.2%)	0
Hausarzt	26 (49.1%)	29 (63.0%)	7 (43.8%)
Patient selbst	10 (18.9%)	4 (8.7%)	0
Krankenhausarzt	12 (22.6%)	6 (13.0%)	9 (56.3%)

Tabelle 9: Gründe und Initiatoren einer Änderung der antithrombotischen Medikation.

3.5 Gründe und Auslöser einer Änderung der Risikofaktoren-Medikation

Tabelle 10 enthält die Gründe für Um- und Absetzen bei der medikamentösen Behandlung der verschiedenen Risikofaktoren und stellt diese den entsprechenden Daten für die Antithrombotika gegenüber. Der Anteil ‚unbekannt‘ war bei den Änderungen der Risikofaktoren-Medikation sogar noch höher, so dass auch diese Daten nur sehr eingeschränkt verwertbar sind. Lediglich für die Gruppe der Antihypertensiva ließ sich in etwa der Hälfte der Fälle eine Ursache für die Änderung der Medikation erfragen. Dabei war ‚Unwirksamkeit‘ wesentlich häufiger als bei den Antithrombotika. Weitere Vergleiche zwischen den Medikamentengruppen erscheinen aufgrund der geringen Fallzahlen nicht sinnvoll. Die Mehrzahl der Patienten gab den Hausarzt als die für eine Änderung der Entlassungsmedikation entscheidende Person an. **Tabelle 11** fasst die Initiatoren für ein Ab- oder Umsetzen in den verschiedenen Medikamentengruppen zusammen. Diese Gegenüberstellung macht deutlich, dass insbesondere eine Änderung der antihypertensiven Medikation sowie der Lipidsenker vom jeweiligen Hausarzt initiiert wurde. Auffällig ist auch, dass der Anteil von Patienten vorgenommener Änderungen bei den Antithrombotika mehr als doppelt so hoch war, wie in den anderen Gruppen.

Gründe für Ab- und Umsetzen	n (%)			
	Antithromb. Med. (n=115)	Antihypertensive Med. (n=96)	Antidiabetika (n=25)	Lipidsenk er (n=36)
Unbekannt	56 (48.7%)	52 (54.2%)	19 (76.0%)	27 (75.0%)
Nebenwirkungen	28 (24.3%)	10 (10.4%)	1 (4.0%)	1 (2.8%)
Kontraindikationen	8 (7.0%)	2 (2.1%)	0	1 (2.8%)
Unwirksamkeit	14 (12.2%)	17 (17.7%)	3 (12.0%)	4 (11.1%)
Einnahmeart	2 (1.7%)	1 (1.0%)	0	0
Andere Gründe	7 (6.1%)	14 (14.6%)	2 (8.0%)	3 (8.3%)

Tabelle 10: Gründe für das Um- und Absetzen der einzelnen Medikamentengruppen

Änderung durch	n (%)			
	Antithromb Med. (n=115)	Antihypertensive Med. (n=96)	Antidiabetika (n=25)	Lipidsenk er (n=36)
Unbekannt	12 (10.4%)	9 (9.4%)	10 (40.0%)	6 (16.7%)
Hausarzt	62 (53.9%)	74 (77.1%)	10 (40.0%)	24 (66.7%)
Patient selbst	14 (12.2%)	2 (2.1%)	0	2 (5.6%)
Krankenhausarzt	27 (23.5%)	11 (11.5%)	5 (20%)	4 (11.1%)

Tabelle 11: Initiatoren der Medikamentenänderung

3.6 Einfluss bestimmter Merkmale auf die Compliance bei antithrombotischer Therapie

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse verschiedener Merkmale im Hinblick auf eine mögliche Bedeutung für die Compliance bei antithrombotischer Therapie zusammen. Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass ausschließlich Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung keinerlei antithrombotische Medikation mehr einnahmen, als ‚nicht compliant‘ klassifiziert wurden. Die zunächst univariaten Analysen zeigen, dass von den untersuchten Merkmalen lediglich die Pathogenese der zerebralen Ischämie einen signifikanten Einfluss auf die Compliance insoweit hatte, als Patienten mit kardiogenem Ereignis häufiger compliant waren. Auch bei Nichtrauchern (definiert jeweils zum

Aufnahmezeitpunkt und nach einem Jahr) und antikoagulierten Patienten war die Compliance zumindest tendenziell besser.

Patientenmerkmal	n (%)	davon nicht compliant* n (%)	p
Geschlecht			
männlich	221 (57.3%)	23 (10.4%)	Fisher Yates P = .165
weiblich	165 (42.7%)	25 (15.2%)	
Rauchen			
Raucher	131 (33.9%)	22 (16.8%)	Fisher Yates P = .073
Nicht-Raucher	255 (66.1%)	26 (10.2%)	
Rauchen nach einem Jahr			
Raucher	85 (22.0%)	16 (18.8%)	Fisher Yates P = .061
Nichtraucher	301 (78.0%)	32 (10.6%)	
Schlaganfall-Pathogenese			
Atherothrombotisch	50 (13.0%)	7 (14.0%)	Chi-Quadrat P = .029
Kardioembolisch	88 (22.8%)	3 (3.4%)	
Lacunär	81 (21.0%)	14 (17.3%)	
Unbekannt/andere	167 (43.3%)	24 (14.4%)	
Syndrome			
TIA	112 (29.0%)	16 (14.3%)	Fisher Yates P = .499
Hirnfarkt	274 (71.0%)	32 (11.7%)	
Antithrombotische Medikation			
Aspirin	229 (59.3%)	32 (14.0%)	Chi-Quadrat P = .094
Ticlopidin/Clopidogrel	90 (23.3%)	13 (14.4%)	
Phenprocoumon	67 (17.4%)	3 (4.5%)	

Tabelle 12: Patientenmerkmale (n=386) und Nicht-Compliance bei der antithrombotischen Therapie der einzelnen Patientengruppen mit Signifikanztest* antithrombotische Medikation abgesetzt.

Um den Einfluss des Schweregrads der Behinderung auf die Compliance zu untersuchen, wurden die entsprechenden Skalen in einer ersten univariaten

Analyse dichotomisiert ausgewertet, wobei sich für keinen der Parameter ein signifikanter Bezug zur Compliance fand. **(Tabelle 13)** Wurden die gleichen Skalen (sowie das Patientenalter) allerdings als kontinuierliche Variablen ausgewertet, zeigte sich, dass höheres Alter, ein bei Aufnahme schwereres neurologisches Defizit sowie eine bei Entlassung deutlichere funktionelle Einschränkung mit einer besseren Compliance assoziiert waren. **(Tabelle 14)**

Patientenmerkmal	n (%)	Nicht-Compliance n (%)	p (Chi-Quadrat-Test)
NIHSS bei Aufnahme			
< 5	323 (83.9%)	44 (13.6%)	0,117
>= 5	62 (16.1%)	4 (6.5%)	
Rankin bei Entlassung			
0-2	297 (77.3%)	40 (13.5%)	0,26
3-5	87 (22.7%)	8 (9.2%)	
Barthel bei Entlassung			
<=90	92 (24.0%)	7 (7.6%)	0,103
>90	292 (76.0%)	41 (14.0%)	

Tabelle 13: Patientenmerkmale (n=386) und Nicht-Compliance

	Compliant	Non-Compliant	P
Durchschnittsalter, y	66.7 ±12	62.2 ±14.8	0.062
NiHSS bei Aufnahme	4.4 ±4.9	2.6 ±4.12	0.002
Rankin Skala bei Entlassung	1.5 ±1.4	1.1 ±1.4	0.034
Barthel Index bei Entlassung	88.0 ±24.2	90.8 ±24.8	0.265

Tabelle 14: Vergleich der complianten (einschließlich der inkomplett complianten) mit den nicht complianten Patienten bezüglich der angegebenen Merkmale (Mittelwert ±Standardabweichung) und Mann-Whitney Test (P) für ordinale Daten.

In einem weiteren Schritt wurde mittels einer multivariaten Regressionsanalyse nach unabhängigen Prädiktoren für Compliance gesucht, wobei nur Variablen in diese Berechnungen eingingen, für die sich in der univariaten Analyse eine Assoziation ($p < 0.1$) mit Compliance gezeigt hatte. Als unabhängige Prädiktoren für eine bessere Compliance (in Bezug auf die antithrombotische Medikation) erwiesen sich eine kardial-embolische Ätiologie sowie höheres Lebensalter; die Variable ‚Schweregrad des neurologischen Defizits bei Aufnahme‘ (NIHSS) verfehlte dabei das Signifikanzniveau nur knapp. **(Tabelle 15)**

	Rang	Odds-Ratio	95 % CI	p
Rankin bei Entlassung	1	0.88	0.62 - 1.24	0.458
Phenprocoumon bei Entlassung	2	1.91	0.50 - 7.26	0.344
Rauchen*	3	0.64	0.33 - 1.25	0.193
NIHSS bei Aufnahme	...	1.09	1.00 - 1.20	0.058
Kardioembolische Ätiologie	...	4.13	1.23 - 13.83	0.022
Alter	...	1.03	1.00 - 1.06	0.022

Tabelle 15: Schrittweise logistische Regression: Rangreihe des Ausschlusses der Variablen bei der multivariaten Bestimmung der relevanten Compliance-Prädiktoren, Odds-Ratios, 95% Konfidenzintervalle der Odds-Ratios und Signifikanzen. *Rauchen zum Zeitpunkt des Indexereignisses.

3.7 Kardiovaskuläre Ereignisse im Follow-up Zeitraum

Kardiovaskuläre Ereignisse, welche während des Follow-up Zeitraums stattfanden, sind in Tabelle 16 stratifiziert nach antithrombotischer Behandlung zusammengefasst. Bei insgesamt nur wenigen Ereignissen (n=29) fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen. Die überwiegende Mehrheit der Ereignisse waren zerebrale Ischämien, was sich mit den Ergebnissen größerer Studien deckt, wonach Patienten nach einem ischämischen Insult ein höheres Risiko für ein Rezidiv als z.B. für einen Mykordinfarkt haben (4,22,35,88).

	Med. bei Entlassung	Cerebraler Reinfarkt	Cerebrale Blutung	Myokardinfarkt
Aspirin	229	16 (7.0%)	0 (0,0%)	2 (0,9%)
Marcumar	67	4 (6.0%)	1 (1.5%)	0 (0,0%)
Ticlopidin oder Clopidogrel	90	5 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (1,1%)
alle Patienten	386	25 (6.5%)	1 (0.3%)	3 (0,8%)

Tabelle 16: Kardiovaskuläre Ereignisse unter antithrombotischer Medikationen (n=386).

4 Diskussion

4.1 Hintergrund

Das Risiko eines Rezidivs stellt eine der wesentlichen Bedrohungen für Überlebende eines Schlaganfalls dar. In einer bereits 1994 publizierten Untersuchung wurde das Risiko eines erneuten Ereignisses mit 30% innerhalb von 5 Jahren nach dem Erstereignis beziffert (18). Eine weitere Studie jüngerer Datums fand in Deutschland eine ca. 15%-iges Risiko für einen Rezidivinfarkt innerhalb von 2 Jahren nach dem Erstereignis, ein Risiko, das mehr als 15-fach über dem der Allgemeinbevölkerung liegt. (69). Zudem ist die Mortalität von Rezidivinfarkten doppelt so hoch, wie beim ersten Ereignis (61). Einer effizienten Sekundärprävention, die auch die Behandlung der wesentlichen (modifizierbaren) Risikofaktoren einschließt, kommt somit eine besondere Bedeutung in der Schlaganfallbehandlung zu. Angesichts des teilweise nur moderaten sekundärpräventiven Effektes insbesondere der oralen Thrombozytenfunktionshemmer ist vorstellbar, dass dieser Effekt durch eine schlechte Compliance seitens der Betroffenen deutlich verringert, wenn nicht sogar aufgehoben wird (8). Da die meisten Medikamente zur Sekundärprävention des Schlaganfalls lebenslang eingenommen werden sollten (auch wenn es keine Studien hierzu gibt), sind Kenntnisse zur Langzeit-Compliance wichtig und notwendig, um die Behandlungsstrategien für die Schlaganfallprävention in der Zukunft zu verbessern. Vermutlich aus Gründen der Praktikabilität liegen bisher kaum Daten außerhalb kontrollierter klinischer Studien vor, welche Aufschluss über die Compliance im klinischen Alltag jenseits von 3 Monaten nach dem ersten Ereignis geben. Dies gilt sowohl für die antithrombotische Therapie, als auch die Behandlung von Risikofaktoren. Ziel der vorgelegten Arbeit war es daher, 1) die Prävalenz von Compliance mit der antithrombotischen Medikation und der Pharmakotherapie von Risikofaktoren ein Jahr nach Hirninfarkt/TIA zu bestimmen, sowie 2) Prädiktoren für Compliance und Ursachen schlechter Compliance zu ergründen.

Tabelle 17. Übersicht der publizierten Studien zur Compliance nach Schlaganfall im Vergleich zur eigenen Arbeit

Literaturstellen	Design	Definition von Compliance	Wichtigste Einschlusskriterien	Länge Follow-up (ggf. Mittelwert)	Anzahl der Pat. (N)	Anteil 'Lost to Follow-up' (%)	Erhebungsinstrument beim Follow-up	Compliance-daten zur Behandlung von Risikofaktoren (Ja/Nein)	Differenzierung TFH vs. OAK (Ja/Nein)	Anteil der compl. Pat. in % bezogen auf die antithrombotische Behandlung)
Marini C, et al. (1999)	prospektiv	keine Definition formuliert	Ischämischer Hirninfarkt, TIA,, Alter unter 45 Jahre	ca. 8 Jahre	333	1	Klinische Visite, Tel.-Interview	Nein	Ja	64%
Hillen T, et al... (2000)	prospektiv	Beibehalten der Startmedikation = compliant; Um- o. Absetzen = non-compliant.	Ischämischer Hirninfarkt, TIA	3 Monate	457	Keine Angabe	Statistische Datenanalyse	Ja	Ja	73%
Busse O. (2000)	retrospektiv	keine Definition formuliert	Ischämischer Hirninfarkt, TIA	8 Wochen bis 3 Jahre	4757	37,5	Strukturiertes Telefon-Interview	Nein	Nein	39-89%
Fadia T. Shaya, et al..	prospektiv	Beibehalten der Startmedik	Ischämischer Hirninfarkt,	3 Jahre	925	Keine Angabe	Statistische Datenanalyse	Nein	Ja	80%

(2006)		ation	Index-Medikation							
Hamann et al. (2003)	prospektiv	keine Definition formuliert	Ischämischer Hirninfarkt, TIA	2 Jahre	3420	18,3	Statistische Datenanalyse Telefon-Interview	Ja	Ja	86-94%
Ovbiagel e B. et al. (2004)	prospektiv	Beibehalten der Startmedikation	Ischämischer Hirninfarkt, TIA,	3 Monate	144	7	Persönliches Interview, Telefon-Interview	Ja	Nein	80-100%
Glader et al. (2008)	prospektiv	Beibehalten der Startmedikation	Ischämischer Hirninfarkt	12 Monate	11077	Keine Angabe	Persönliches Interview, Telefon-Interview	Ja	Nein	67,7
Eigene Arbeit	prospektiv	Genauere Differenzierung in komplette und inkomplette Compliance	Akute zerebrale Ischämie (Infarkt/TIA) und antithrombot. Therapie bei Entlassung	1 Jahr	386	4,5% (13,4% verst.)	Strukturiertes Telefon-Interview	ja	ja	88%

TFH = Thrombozytenfunktionshemme, OAK = orale-Antikoagulation

4.2 Diskussion der Ergebnisse unter Berücksichtigung der a priori formulierten Fragestellungen

4.3 Compliance bei der antithrombotischen Medikation

In der vorgelegten Arbeit konnte eine Compliance (d.h., Einnahme irgendeiner antithrombotischen Medikation) von beinahe 88%, bezüglich der Einnahme der antithrombotischen Medikation dokumentiert werden. Dieses Ergebnis war unerwartet hoch und lag im Vergleich zu den meisten bisherigen Publikationen zu diesem Thema im oberen Drittel der berichteten Compliance-Raten (soweit dies angesichts der unterschiedlichen Definitionen von Compliance vergleichbar ist; siehe Tabelle 17)

In der bereits 1999 publizierten Arbeit von Marini et al. war die Compliance für Antithrombotika deutlich geringer (74). Es bestanden jedoch erhebliche methodische Unterschiede zu dieser Studie, welche v.a. die Langzeitprognose junger Patienten (15-44 Jahre) nach einem erstmalig stattgehabtem Hirninfarkt oder TIA untersuchte (74). Der durchschnittliche Untersuchungszeitraum betrug acht Jahre. Insgesamt wurden 330 Patienten untersucht. Von dieser Population erlitten zehn Patienten ein Schlaganfallrezidiv, acht Patienten erlitten einen Myokardinfarkt und 26 Patienten verstarben. Von den verstorbenen Patienten lag bei 11 Patienten ein zerebrales Ereignis zu Grunde, bei vier Patienten ein kardiales Ereignis, bei sieben Patienten ein nicht vaskuläres Ereignis und bei vier Patienten blieb die Todesursache unbekannt. 178 Patienten erhielten einen Thrombozytenfunktionshemmer und 35 Patienten wurden antikoaguliert (74).

Die Compliance war kein wesentlicher Teil in dieser Studie und wurde folglich auch nicht genauer definiert. Zudem waren die Follow-up-Dauer bei Marini et al. erheblich länger (durchschnittlich acht Jahre) sowie die Patienten deutlich jünger als in der eigenen Arbeit, so dass sich die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt vergleichen lassen.

In einer weiteren, der eigenen Arbeit methodisch ähnlicheren Studie, untersuchten Hillen und Mitarbeiter die Einnahmetreue für antithrombotische und antihypertensive Therapie für den Zeitraum von drei Monaten nach einem ersten

zerebralen Infarkt an insgesamt 457 Patienten (58). Die Rekrutierung erfolgte in 22 medizinischen Abteilungen, die alle einem Schlaganfall-Register im Süden von London angehörten. Die fachliche Ausrichtung der beteiligten Zentren wird von den Autoren nicht mitgeteilt. Bei Entlassung erhielten 86% (n=393) der Patienten einen Thrombozytenfunktionshemmer (keine Differenzierung in ASS und andere), 7 % (n=32) wurden oral antikoaguliert und 55,9% (n=254) waren antihypertensiv behandelt. Informationen zur Sekundärprävention nach drei Monaten wurden sowohl vom Patienten, als auch durch Kommunikation mit den behandelnden Ärzten erhoben. Für die Beurteilung der Compliance wurde lediglich nach ‚on treatment‘ und ‚off-treatment‘ unterschieden. Der Anteil der Patienten, die im Sinne der Fragestellung compliant waren, lag für die antithrombotische Behandlung bei 72,9%, mit einem deutlichen Unterschied zwischen Antiaggregation (75,6%) und Antikoagulation (41,6%). Die Ergebnisse für die antihypertensive Behandlung werden im Abschnitt 4.2.2. diskutiert. Als Prädiktoren für eine schlechte Compliance bei der antithrombotische Behandlung wurden nicht-lakunäre Infarkte sowie die Schwere des Infarktes (gemessen anhand der Glasgow Coma Scale) bzw. des funktionellen Defizits (Barthel-Index) identifiziert. Im Vergleich mit den Ergebnissen der eigenen Arbeit ergeben sich somit deutliche Unterschiede bezüglich der Compliance-Raten sowie der Prädiktoren für gute bzw. schlechte Compliance. Über die Ursachen hierfür kann jedoch nur spekuliert werden. Die niedrige Compliance schwerer betroffener Patienten wird von Hillen et al. zum Teil auf (gesundheits-) systemimmanente Schwierigkeiten einer Anbindung solcher Patienten an Spezialambulanzen zurückgeführt (58). Dies könnte insbesondere die schlechte Compliance bei antikoagulierten Patienten, die eines speziellen Monitorings bedürfen, erklären. Zudem könnte die vergleichsweise hohe Compliance im eigenen Kollektiv zumindest teilweise auf die primäre Behandlung in einer Stroke Unit zurückzuführen sein. Das medizinische Personal einer Stroke Unit ist, im Vergleich zum Personal allgemeiner neurologischer oder internistischer Abteilungen, möglicherweise engagierter in der Aufklärung von Patienten/Angehörigen über Risikofaktoren und Prävention von Schlaganfällen sowie die Notwendigkeit einer Langzeitbehandlung.

Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2000 von Busse et al. beschäftigte sich mit der medikamentösen Compliance von Thrombozytenfunktionshemmern (Acetylsalicylsäure und Ticlopidin) nach stattgehabtem Hirninfarkt (19). Genau wie in der vorliegenden Arbeit wurde zur Überprüfung der Compliance ein standardisierter Fragebogen verwendet. Die Dauer des Follow-up betrug 12 Monate. Insgesamt wurden 4757 Patienten aus 12 Neurologischen Kliniken mit der Diagnose TIA oder ischämischer Hirninfarkt in die Studie eingeschlossen. Nach drei Monaten wurden 1161 Patienten als „lost to follow up“ deklariert und 204 Patienten waren verstorben. Nach 12 Monaten verblieben 2640 Studienteilnehmer, 625 Patienten wurden als „lost to follow up“ deklariert und 625 Studienteilnehmer verstarben während des Beobachtungszeitraumes. Insgesamt war somit der Anteil im Studienverlauf ‚verlorengegangener‘ Patienten mit 37,5% sehr hoch. Bei dieser Studie wurde die Compliance in angegebene und gemessene Compliance unterteilt. Die angegebene Compliance wurde mittels Patientenbefragung ermittelt, während die gemessene Compliance anhand der Anzahl der verabreichten Medikamente bestimmt wurde. Die Ergebnisse für angegebene Compliance entsprachen in etwa den Ergebnissen der vorgelegten Arbeit, für ASS betrug die angegebene Compliance 89% und für Ticlopidin 84%. Die gemessene Compliance betrug bei ASS nur 47% und bei Ticlopidin sogar nur 39%. Diese Ergebnisse lassen auf eine geringe Glaubwürdigkeit der Patientenaussagen schließen. Wie schon bei der Problematik der indirekten Methodik erwähnt, besteht die Gefahr, dass die Patienten tendenziell eher eine sozial erwünschte Antwort geben (19). Hiervon ist prinzipiell jede Studie betroffen, welche eine indirekte Methode der Messung zu Überprüfungszwecken wählt. Einschränkend ist anzumerken, dass die Arbeit von Busse et al. nur als Poster bzw. Abstrakt publiziert wurde, was einen Vergleich erschwert.

Eine prospektive Studie aus dem Jahr 2006 von Fadia et al. beschäftigte sich ebenfalls mit der Compliance bezüglich der Sekundärprävention ischämischer Hirninfarkte (41). Die Untersuchung zeigte, dass Patienten, die eine hohe Medikamenten-Compliance aufwiesen, von einer signifikanten Risikoreduktion eines Schlaganfallrezidivs profitierten. Bei dieser Studie wurde ein Erhebungszeitraum von drei Jahren gewählt (Januar 2001 bis Dezember 2003).

Es wurden nur Patienten mit der Diagnose eines ischämischen Hirninfarktes oder einer TIA in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden aus Datenbanken von Medicaid managed care organizations ausgewählt und im Durchschnitt über eine Follow-up-Periode von lediglich 152 Tagen beobachtet. Alle Patienten mussten entweder mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder mit Warfarin (Index-Medikation) therapiert sein, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Danach erfolgte eine Einteilung nach Alter, Geschlecht und Rasse sowie nach Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen). Während des Untersuchungszeitraumes wurde ein Patient als compliant eingestuft, wenn die Index-Medikation beibehalten wurde. Insgesamt wurden 9332 Patienten gescreent. und von diesen wurden 925 Patienten in die Studie eingeschlossen (41). Die Population der Studienteilnehmer setzte sich zu 58 % aus Afroamerikanern zusammen, 65% der Studienteilnehmer waren weiblich und 75 % der Teilnehmer waren älter als 50 Jahre. Insgesamt behielten 80% der Studienteilnehmer ihre Index-Medikation bei und wurden als compliant eingestuft. Fadia et al. zeigten weiterhin, dass Faktoren wie Alter, Rasse und Geschlecht für sich allein keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko bzw. auf eine medikamentöse Compliance haben. Die Ergebnisse dieser Studie sind hinsichtlich der Compliance den Ergebnissen der eigenen Arbeit ähnlich (41).

Hamann et al. führten zur Ermittlung der Compliance in der medikamentösen Sekundärprävention ischämischer Hirninfarkte eine Analyse der Daten einer großen prospektiven Studie zur Behandlung von Schlaganfällen in deutschen Stroke Units (German Stroke Data Bank) durch (50). Bei dieser Studie wurden in einem Untersuchungszeitraum von zwei Jahren alle Patienten mit einer TIA oder einem ischämischen Hirninfarkt aus 23 Neurologischen Abteilungen rekrutiert und das Outcome nach 12 (anfangs 3) Monaten ermittelt. Für die Analyse wurden allerdings nur Zentren, welche eine Follow-up-Rate von mehr als 80 % erreichten, herangezogen. Dieses Kriterium wurde von 12 Kliniken erfüllt. Insgesamt konnten 3420 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, welche jeweils nach drei und nach 12 Monaten bezüglich ihrer aktuellen Medikation mittels eines Telefoninterviews befragt wurden (50). Zum Zeitpunkt der

Entlassung erhielten nur 2,5% der Patienten keine medikamentöse Sekundärprävention (Kontraindikation), 72% der Patienten erhielten einen Thrombozytenfunktionshemmer und 25,5% der Patienten wurden bei kardialer Emboliequelle antikoaguliert. Nach drei Monaten nahmen 92,6% der Patienten welche mit ASS entlassen wurden noch ASS ein, 69,8% Ticlopidin, 81,6% Clopidogrel und 85,2% Phenprocoumon. Nach 12 Monaten nahmen 84% der Patienten noch ASS ein, 52,8% Ticlopidin, 61,6% Clopidogrel und 77,4% Phenprocoumon. Die Ergebnisse machen deutlich, dass Patienten welche mit ASS behandelt wurden am wenigsten häufig auf andere Substanzgruppen umgestellt wurden. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurde bei Hamann et al. nicht zwischen inkomplett und komplett compliant unterschieden. Bei Hamann et al. war ein Studienteilnehmer komplett compliant, wenn er am Ende des Beobachtungszeitraumes irgendeine antithrombotische Sekundärprävention einnahm, unabhängig von der Ausgangsmedikation. Dies erklärt sicherlich auch die höhere Compliance für antithrombotische Therapie in dieser Studie (von 96 % nach 3 Monaten und von 84 % nach 12 Monaten) im Vergleich zur vorliegenden Arbeit (50). Ein weiterer, wahrscheinlicher Grund für die hohe Compliance findet sich im spezifischen Studiendesign, da nur Patienten von sehr engagierten Zentren mit einer Follow-up-Rate von mehr als 80 % in die Studie aufgenommen wurden. Zudem kann spekuliert werden, dass die Patienten der Hamann-Studie über das Follow-up im Vorhinein informiert waren, was die Compliance möglicherweise positiv beeinflusst hat (50).

Eine weitere prospektive Studie aus dem Jahr 2004 von Ovbiagele et al. untersuchte die Compliance bei Patienten, die eine TIA bzw. einen ischämischen Hirninfarkt erlitten hatten und primär auf einer Stroke-Unit behandelt und medikamentös eingestellt wurden (84). Die Studienteilnehmer mussten mindestens 18 Jahre alt sein und durften keine anderen neurologischen Erkrankungen, wie einen hämorrhagischen Hirninfarkt, Epilepsie oder Migräne, aufweisen. Der Rekrutierungszeitraum erstreckte sich von September 2002 bis August 2003. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt und drei Monate nach Beendigung des stationären Aufenthaltes mit Hilfe eines telefonischen Follow-ups kontaktiert. Die erste

Gruppe (PROTECT-target-Gruppe [Preventing Recurrence Of Thromboembolic Events through Coordinated Treatment]) umfasste alle Patienten, die einen mikro- oder makroangiopathisch bedingten Hirninfarkt erlitten hatten. Die zweite Gruppe (PROTECT-ACS) schloss Patienten ein, die einen Hirninfarkt oder eine TIA durch ein kardioembolisches Ereignis, eine Dissektion, im Rahmen einer Hyperkoagulabilität oder anderer Ursachen mit konsekutiver Indikation zur Antikoagulation erlitten hatten. Nach Beendigung der stationären Versorgung erhielten die Patienten eine Medikamentenkarte mit ihrer auf das individuelle Risikoprofil abgestimmten Therapie (84). Nach drei Monaten wurden die Patienten im Rahmen eines Follow-up erneut in die Klinik einbestellt, wo sie einen Fragebogen zur Compliance ausfüllen mussten. War ein persönliches Erscheinen aufgrund des Schweregrades der Erkrankung nicht möglich, wurde stattdessen ein telefonisches Follow-up durchgeführt. Hierbei erkundigte man sich nach der Medikation und fragte gegebenenfalls nach den Ursachen für eine Änderung derselben. Insgesamt wurden nur 144 Patienten in die Studie aufgenommen, von diesen wurden 95 der PROTECT-target Gruppe und 35 der PROTECT-ACS Gruppe zugeordnet. Zehn Patienten wurden als „lost to follow-up“ deklariert und vier Patienten verstarben während des Untersuchungszeitraumes. Bei der Auswertung fand sich eine Compliance von 100% bezüglich der antithrombotischen Medikation, sowie von 91% bei der Therapie von Fettstoffwechselstörungen und von 92% (AT1 Blocker) bzw. 80% (Thiazide) bei der antihypertensiven Medikation (84). Diese Ergebnisse sind mit denen der vorliegenden Arbeit nur bedingt vergleichbar, da das Patientenkollektiv mit 144 Patienten deutlich kleiner war. Zudem ist aufgrund des Studiendesigns auch hier anzunehmen, dass die Patienten vorab über die anstehenden Befragungen zur Medikation informiert und daher complianter waren. Allerdings verdeutlicht diese Studie ebenso wie die eigenen Ergebnisse, dass eine hohe Compliance von den Umständen der Akutbehandlung abhängig ist. Offenbar weisen Patienten, die im Rahmen solcher Studien auf einer Stroke Unit rekrutiert werden eine deutlich höhere Compliance auf als Patienten, welche von Stationen der Regelversorgung entlassen werden (84).

Eine aktuelle Studie von Glader et al., welche sich ebenfalls mit der Sekundärprävention ischämischer Hirninfarkte beschäftigte, untersuchte 11077 Patienten nach stattgehabtem Hirninfarkt (44). Die untersuchten Patienten, wurden nach der akuten Behandlung mit TFH, Statinen und einer antihypertensiven Therapie entlassen. Vier Monate nach Beendigung des stationären Aufenthaltes erfolgte ein erstes Follow up und ein zweites Follow up erfolgte nach 12 Monaten. Hierbei zeigte sich, dass nur noch 67,7% der Patienten die verordneten TFH regelmäßig einnahmen. Bei den Statinen waren es sogar nur noch 59,8% und bei den Antihypertensiva war die Compliance bzgl. der verordneten Substanzklassen unterschiedlich und lag zwischen 62,4% und 55%. Die erzielte Compliance bei dieser Studie liegt deutlich unterhalb der dokumentierten Compliance der vorliegenden Arbeit. Die Autoren fassten ihre Ergebnisse mit der Schlussfolgerung zusammen, dass die Compliance zur medikamentösen Therapie optimiert werden muss und somit ein dringender Handlungsbedarf besteht (44).

Ein wichtiger Aspekt der vorliegenden Arbeit war die Differenzierung des Compliancebegriffes, da hierdurch die Aussagekraft der Ergebnisse deutlich erhöht wird. Vergleicht man die unterschiedlichen Arbeiten zur Compliance (Tabelle 17), so zeigt sich, dass nur in der vorliegenden Arbeit der Begriff der Compliance in *komplett*, *inkomplett* und *nicht compliant* differenziert wurde (50,58) In allen anderen Compliance Arbeiten (Hamann et al., Busse et al.) wurde ein Patient auch dann als compliant gewertet, wenn ein Medikament innerhalb einer Stoffgruppe umgesetzt worden war, z.B. von Clopidogrel auf Acetylsalicylsäure. In der vorliegenden Arbeit dagegen galt der Patient dann als inkomplett compliant (50,58).

Ein wichtiger Aspekt war auch die Compliance bezüglich der Antikoagulation bei Patienten mit Hirninfarkt nach kardioembolischen Ereignissen. Bei dieser Substanzgruppe zeigte sich ein hoher Anteil von Patienten (76%), welche als komplett compliant eingestuft werden konnten. Diese hohe Compliance lässt sich vermutlich durch ein enges Arzt-Patienten-Verhältnis erklären, da die Patienten zur Einstellung optimaler Gerinnungsparameter häufig die Praxis bzw. klinische Ambulanz aufsuchen müssen. Diese Ergebnisse decken sich auch im

Wesentlichen mit den Ergebnissen anderer Studien. So dokumentierten Fadia et al. eine Compliance von 84,1 Prozent bezüglich einer antikoagulatorischen Therapie nach drei Jahren (41). Hamann et al. konnten mit 85,2% trotz eines langen Untersuchungszeitraumes von 2 Jahren die höchste Compliance bezüglich einer antikoagulatorischen Therapie dokumentieren (50). Auffällig waren die Ergebnisse von Hillen et al.; bei dieser Studie konnte lediglich eine Compliance von 41,6% bezüglich der antikoagulatorischen Therapie dokumentiert werden (58).

Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass vergleichende Betrachtungen zur Frage der medikamentösen Compliance aufgrund der heterogenen Definitionen für Compliance, aber auch der darüber hinaus recht unterschiedlichen Studienkonzeptionen, schwierig sind. Insoweit kann es fast als überraschend gelten, dass die eigenen Ergebnisse denen der meisten anderen Arbeiten zumindest ähnlich sind, teilweise aber sogar fast identisch (Tabelle 17), was den repräsentativen Charakter der eigenen Ergebnisse unterstreicht.

4.4 Compliance bezüglich einer medikamentösen Therapie der Risikofaktoren

(Arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus) ischämischer Hirninfarkte und Gründe für eine Non-Compliance

4.4.1 Arterielle Hypertonie:

Die arterielle Hypertonie ist ein entscheidender Risikofaktor des ischämischen Hirninfarktes. Hypertoniker weisen ein drei- bis 4-fach höheres Risiko auf, an einem ischämischen oder an einem hämorrhagischen Hirninfarkt zu erkranken (46). Während früher der diastolische Blutdruck als wichtigster Prädiktor für den Schlaganfall galt, hat sich inzwischen die Auffassung durchgesetzt, dass einer Erhöhung systolischer Werte v.a. bei älteren Menschen die gleiche, wenn nicht sogar eine größere Bedeutung als Risikofaktor zukommt (109). Dabei scheint die Assoziation von Blutdruck und Schlaganfall-Risiko eine kontinuierliche zu sein und keinem Schwelleneffekt zu unterliegen (72). Schätzungsweise ließen sich mit einer effektiven Therapie aller Hypertoniker ca. 60 % sämtlicher Schlaganfälle verhindern (28). Bei Patienten welche an einem arteriellen Hypertonus erkrankt sind, haben zahlreiche Studien die primärpräventive Wirkung einer antihypertensiven Therapie belegt (92). Bei 60- bis 80 jährigen kann das relative Schlaganfallrisiko bereits mit einer Senkung des systolischen Blutdruckes um 10 mmHg um etwa ein Drittel reduziert werden (70). Die meisten Studien erlauben leider keine Analysen des Effektes auf die verschiedenen Formen des Schlaganfalls. In einer nicht ganz unumstrittenen Meta-Analyse basierend, waren niedrig dosierte Diuretika im Vergleich zu anderen Antihypertensiva möglicherweise etwas effektiver in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse (einschließlich des Schlaganfalls) (92). In fast allen Studien war diese prophylaktische Wirkung mit dem Ausmaß der Blutdruck-senkenden Wirkung der eingesetzten Pharmaka assoziiert. Ein Vergleich des Effektes niedrig dosierter Diuretika auf verschiedene kardiovaskuläre Endpunkte mit zahlreichen anderen Antihypertensiva lässt dabei bezüglich der schlaganfallpräventiven Wirkung eine

tendenzielle, wenn auch nicht signifikante Überlegenheit von AT1-Rezeptor-Antagonisten gegenüber Diuretika erkennen. Interessanterweise war dieser Effekt jedoch nicht mit einer gegenüber Diuretika stärkeren Blutdruck-Senkung assoziiert (92). Dieses deutet möglicherweise auf eine vom Blutdruck unabhängige, protektive Wirkung dieser Substanzgruppe hin. Demgegenüber steht eine weitere Metaanalyse, bei der ebenfalls der Effekt unterschiedlicher Antihypertensiva auf verschiedene kardio-vaskuläre Ereignisse einschließlich des Schlaganfalls untersucht wurde. Bei dieser Analyse gelangten die Autoren zu dem Ergebnis, dass das Ausmaß der Risikoreduktion eng mit der erzielten Blutdrucksenkung korreliert (117).

Bezüglich der Sekundärprävention existieren weitaus weniger Studien als zur Primärprävention. Ursächlich hierfür ist vermutlich die über lange Jahre vorherrschende Befürchtung, dass eine antihypertensive Therapie bei zerebrovaskulär vorerkrankten Patienten mit eingeschränkter Perfusion und zerebrovaskulärer Autoregulation weiteren Schaden anrichten könnte. Diese Annahme konnte mittlerweile jedoch eindeutig anhand verschiedener Studien widerlegt werden. Diese Studien konnten eine deutliche sekundär-präventive Wirkung antihypertensiver Therapeutika nachweisen (93). Ähnlich der HOPE-Studie wurden dabei zum Teil auch Patienten ohne manifeste Hypertonie eingeschlossen, wobei der Anteil dieser Patienten mit normotonen Blutdruckwerten in den beiden größten Sekundärpräventionsstudien jedoch unklar bleibt. In der chinesischen und bis heute nicht vollständig publizierten PATS-Studie lag der mittlere Blutdruck bei Randomisierung (Indapamid vs. Placebo) bei 154/94 mmHg, so dass die Mehrheit der Patienten (n = 5665) vermutlich an einer arteriellen Hypertonie erkrankt war (87). Nach einem mittleren Follow-up von 2 Jahren ließ sich für die Indapamid-Kohorte, trotz nur geringer mittlerer Blutdrucksenkung von 5/2 mmHg, eine ARR von 2,9 % für tödliche und nicht-tödliche Insulte nachweisen. Die Mortalität wurde jedoch nicht signifikant beeinflusst.

Für die zweite, größere Studie (PROGRESS) wurden 6105 Patienten bis zu 5 Jahre nach einem Schlaganfall randomisiert, Perindopril mit oder ohne Indapamid vs. Placebo ggf. zusätzlich zu anderen Antihypertensiva einzunehmen

(90). Dabei wurden nur Patienten, die bei Einschluss einen systolischen Blutdruck > 160 mmHg oder diastolischen Blutdruck > 90 mmHg aufwiesen als hypertensiv eingestuft. Da diese Stratifizierung unabhängig von der eventuellen Einnahme anderer Antihypertensiva erfolgte, dürfte unter diesen „nicht-hypertensiven“ Patienten (n =3189) ein größerer Anteil Hypertoniker zu vermuten sein, zumal nach heutigem Verständnis die genannten Grenz-Werte ohnehin als überholt und hypertensiv gelten. Unter der Behandlung mit Perindopril bzw. Perindopril plus Indapamid wurden im Verlauf über 4 Jahre 3,7 % (ARR) weniger Rezidiv-Schlaganfälle beobachtet.

Dieser Effekt beruhte allerdings im wesentlichen auf der Kombinationsbehandlung, während bei Behandlung nur mit Perindopril keine signifikante Reduktion primärer Endpunktereignisse zu verzeichnen war. Dies korreliert auch mit der Beeinflussung des Blutdrucks, der bei Behandlung mit ACE-H plus Diuretikum wesentlich effektiver (12/5 mmHg) als unter ACE-H-Monotherapie (5/3 mmHg) gesenkt werden konnte (90). Somit lässt sich aus der PROGRESS-Studie, anders als behauptet (90), keine von der Blutdrucksenkung unabhängige Wirkung, bzw. keine Protektion auch von normotensiven Patienten, auf die Schlaganfallprävention ableiten.

In der MOSES-Studie wurden schließlich 1405 Hypertoniker mit einem Schlaganfall innerhalb der letzten 24 Monate (im Mittel 348 Tage) randomisiert und entweder mit Eprosartan oder Nitrendipin behandelt. Die Blutdruckreduktion in beiden Behandlungsgruppen zeigte keinen Unterschied. Innerhalb eines mittleren Follow-up von 2,5 Jahren ereigneten sich in der Eprosartan-Gruppe signifikant weniger primäre Endpunktereignisse (i.e., Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse), wobei auch mehrere Ereignisse pro Patient (z. B. rezidivierende TIA) in die Analyse gingen. Der sekundäre Endpunkt „tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ ereignete sich unter Eprosartan ebenfalls seltener. Eine genaue Betrachtung zeigt jedoch, dass v.a. TIA verhindert wurden, während bei funktionell bedeutsamen Ereignissen, den Hirninfarkten oder Hirnblutungen, kein signifikanter Unterschied festzustellen war (104).

Der sekundärpräventive Effekt antihypertensiver Therapie nach Schlaganfall scheint somit insgesamt ganz überwiegend mit einer Senkung des Blutdrucks assoziiert zu sein. Diese Annahme wird auch von einer Metaanalyse zur Sekundärprävention mittels Antihypertensiva, welche die Daten der MOSES-Studie noch nicht berücksichtigt, gestützt (93). Assoziation ist jedoch nicht gleichbedeutend mit Kausalität. Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigen nämlich auch, dass sich die Risikoreduktion zwischen den verschiedenen Substanzen z.T. deutlich unterschied, während die Reduktion des Blutdrucks (mit Ausnahmen) sehr ähnlich ausfiel, was präventive Effekte jenseits der Drucksenkung suggeriert (48). Eindeutige Hinweise für einen Effekt unabhängig von der blutdrucksenkenden Wirkung gibt es bisher aber nicht.

In der vorliegenden Arbeit waren 318 Patienten der eingeschlossenen 470 Patienten an einem arteriellen Hypertonus erkrankt, dies entspricht 67,7%. Der Großteil dieser Patienten wurde antihypertensiv behandelt.

Die Gesamt-Compliance (Kombination aus kompletter und inkompletter Compliance) in der vorliegenden Arbeit betrug für die antihypertensive Therapie 91%. Von diesem Wert entfielen 56 % auf die als komplett compliant und 35 % auf die als inkomplett compliant eingestuften Patienten. Diese Ergebnisse stimmen weitgehend mit Resultaten aus anderen Studien überein (62). Dies zeigt zum Beispiel eine amerikanische Studie aus New Jersey von Monane et al. aus dem Jahr 1997. Bei dieser retrospektiven Untersuchung wurde die Compliance bei älteren Menschen zwischen 65 und 99 Jahren bestimmt, welche mit verschiedenen antihypertensiven Substanzgruppen (Angiotensin-II-Antagonisten, Kalziumkanalblocker und Thiazide) behandelt wurden. Insgesamt konnten 8643 Patienten mittels Datenbankanalyse aus „Medicaid und Medicare programs“ in die Untersuchung eingeschlossen werden. Diese wurden über einen Untersuchungszeitraum von insgesamt sechs Jahren rekrutiert und über eine Follow-up- Periode von 12 Monaten beobachtet. Danach erfolgte eine telefonisches follow-up, indem eruiert wurde ob die empfohlene Medikation tatsächlich beibehalten wurde. War dies der Fall, wurde der Patient

als compliant eingestuft. Eine Differenzierung in komplett und inkomplett compliant erfolgte nicht. Die Compliance betrug bei dieser Arbeit 80% (79).

Eine weitere amerikanische Studie aus dem Jahre 2002 von Wannemacher et al. beschäftigte sich ebenfalls mit der Compliance bezüglich verschiedener antihypertensiver Substanzgruppen (122). Auch bei dieser Untersuchung wurden Patienten mittels einer Datenbankanalyse rekrutiert und über eine Follow-up-Periode von 12 Monaten beobachtet. Nach Ablauf dieser Periode erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme mit einem strukturierten Interview. Die Angaben der Patienten zur eingenommenen Medikation wurden anhand von verordneten Rezepten überprüft. Auch in dieser Studie erfolgte keine Differenzierung in komplett bzw. inkomplett compliant. Die Arbeit zeigte unter anderem auch, dass bei verschiedenen Stoffgruppen von Antihypertensiva eine unterschiedliche Compliance bezüglich der Einnahme resultierte. So war z.B. die Compliance bei Calciumantagonisten höher als bei Betablockern. Bei Betablockern war die Compliance wiederum signifikant höher als bei Diuretika. Die Gesamt - Compliance betrug in dieser Studie ca. 80 %. (122).

Die bereits oben erwähnte Studie von Ovbiagle et al. konnten ähnliche Ergebnisse in ihrer Studie aus dem Jahre 2004 präsentieren. Bei dieser Studie wurden 144 Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr untersucht und mit verschiedenen Substanzgruppen von Antihypertensiva behandelt, hierbei konnte insgesamt eine hohe Compliance-Rate, allerdings in Abhängigkeit von der Substanzklasse dokumentiert werden. So betrug die Compliance bei ACE-Hemmern 92% wohingegen die Compliance bzgl. Thiaziddiuretika lediglich bei 80 % lag.

Genau wie in den beiden zuvor zitierten Arbeiten von Monane et al. und Wannemacher et al. bleibt die Ursache für die Bevorzugung einer bestimmten Substanzgruppe ungeklärt (84).

Die Ergebnisse aller drei Studien dokumentieren jedoch eine hohe Gesamtcompliance bezüglich einer antihypertensiven Medikation. Allerdings zeigt eine aktuelle französische Arbeit aus dem Jahr 2008 von Touzé et al., dass bezüglich der medikamentösen Sekundärprävention von Hirninfarkten mit Antihypertensiva noch ausgeprägte Defizite bestehen (116). Touzé et al

untersuchten die Compliance bei Patienten welche einen hämorrhagischen Schlaganfall, einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten. Die Patienten wurden hierbei von einer Stroke Unit rekrutiert und von drei an der Untersuchung teilnehmenden Intensivstationen. Alle Studienteilnehmer sollten den Leitlinien der arteriellen Hypertonie entsprechend therapiert werden und einen Blutdruckwert von 140/90 mmHg nicht überschreiten. Bezüglich der Therapie von Fettstoffwechselstörungen durfte ein LDL Wert von 1g/L nicht überschritten werden. Der Rekrutierungszeitraum betrug ca. ein Jahr. Während dieses Zeitraumes wurden 798 Patienten rekrutiert. Das Follow-up erstreckte sich über eine Zeitspanne von 12 Monaten. Hierbei wurde ein Koordinator bestimmt, welcher die Patienten nach 6 und nach 12 Monaten zur Kontrolluntersuchung einbestellte. Bei der Kontrolle wurden Blutdruckwerte und das Fettstoffwechsellabor überprüft, zusätzlich wurde ein Interview über Medikation, Lebensweise und Veränderungen im Krankheitsverlauf geführt. Von den ursprünglichen 798 Patienten nahmen nur 240 Patienten an dem gesamten Follow-up teil. Die Gründe waren vielfältig, ein Teil konnte nicht erreicht werden, andere Patienten verweigerten die Teilnahme, manche Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes, und ein Teil der Patienten konnte aufgrund von Immobilität nicht an dem Follow-up teilnehmen. Die Resultate der Untersuchung dokumentierten eine sehr niedrige Compliance. Insgesamt erreichten nur 41% der kontaktierten Studienteilnehmer normotone Blutdruckwerte von 140/90 mmHg. Bei der Therapie von Fettstoffwechselstörungen lag die Compliance bezüglich Erreichens der Zielwerte etwas höher, war aber mit 55% ebenfalls gering. Die Autoren schlussfolgerten, dass es notwendig sei, Beratungen bezüglich Sekundärprävention bereits in den Kliniken und vor allem auch im ambulanten Bereich zu intensivieren(116).

Insgesamt sind die erhobenen Daten durch eine hohes drop – out Rate als nur gering valide zu werten

Bezüglich der antihypertensiven Medikation wurde in der vorgelegten Arbeit mit 91% die höchste Gesamt-Compliance dokumentiert. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass eine große Anzahl von antihypertensiven Medikamenten zur

Verfügung steht, wodurch eine häufigere Modifikation der bestehenden antihypertensiven Therapie wahrscheinlich ist. Es kann spekuliert werden, dass die Gefahren einer arteriellen Hypertonie in Patientenkreisen und Medien bekannt sind, und hierdurch ein gesteigertes Bewusstsein zur medikamentösen Sekundärprävention resultiert. Es existieren viele Studien, die eine signifikante Risikoreduktion bezüglich eines kardiovaskulären Ereignisses bei gut eingestelltem arteriellen Hypertonus belegen. Die hohe Compliance bezüglich einer antihypertensiven Therapie lässt sich unter anderem durch die umfassende Aufklärung über die Risiken einer arteriellen Hypertonie bereits während des stationären Aufenthaltes erklären. Ein wichtiger Aspekt ist außerdem die Möglichkeit des Patienten zur selbstständigen Messung des arteriellen Blutdrucks, wodurch ein Therapieerfolg jederzeit für den Patienten nachvollziehbar ist.

4.4.2 Hyperlipidämie:

Bei der Therapie von Fettstoffwechselstörungen mittels Lipidsenkern wurde in der vorliegenden Arbeit die niedrigste Compliance dokumentiert. Der Anteil der Patienten, die als compliant gewertet wurden, betrug 70 % (37 % komplett compliant und 33 % inkomplett compliant).

In der Literatur finden sich zum Teil sehr heterogene Ergebnisse hinsichtlich der Bedeutung von Statinen in der Prävention von Hirninfarkten.

Eine der ersten großen Studien zur Primärprävention von Schlaganfällen durch Lipidsenker war die WOSCOP-Studie (West of Scotland Primary Prevention) aus dem Jahr 1995. Bei dieser Arbeit wurden 6595 Männer mit mittelschwerer bis schwerer Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin $7,0 \pm 0,6$ mmol/l) ohne vorangegangenen Myokardinfarkt untersucht. Von diesen Probanden erhielten 50% eine Therapie mit 40 mg Pravastatin und 50% wurden mit Plazebo behandelt. Der Beobachtungszeitraum betrug ca. fünf Jahre. Die Arbeit zeigte zwar positive Wirkungen in Bezug auf die KHK-Mortalität, konnte jedoch bei der Inzidenz von Schlaganfällen keinen Unterschied zwischen Behandlungs- und Plazebogruppe feststellen (108).

In der CARE-Studie (Cholesterol and Recurrent Events-Studie) aus dem Jahr 1996 gingen die Autoren unter anderem der Fragestellung nach, ob eine cholesterinsenkende Pharmakotherapie mit Statinen bei Herzinfarktpatienten, die im Vergleich zur herzgesunden Bevölkerung auch ein erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, Schlaganfällen vorbeugen könnte. Insgesamt wurden 4159 Patienten nach stattgehabtem Myokardinfarkt in die Studie eingeschlossen, Voraussetzung war, dass das Serum-Cholesterin unter 240 mg/dl (LDL-Cholesterin 115 - 174 mg/dl) lag. Der Untersuchungszeitraum betrug ca. fünf Jahre. Während dieses Untersuchungszeitraumes erlitten insgesamt 128 Patienten einen ischämischen Insult und 88 eine TIA. In der Plazebogruppe kamen diese Ergebnisse signifikant häufiger vor.

Das relative Schlaganfallrisiko konnte um 32% reduziert werden (102).

Eine weitere Studie, bei der die Primärprävention von Schlaganfällen durch Statine untersucht wurde, ist die CARD-Studie (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study). Bei dieser Arbeit wurden 2838 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II und mindestens einem weiteren Risikofaktor untersucht. Bei Einschluss in die Studie wiesen die Patienten keinerlei atherosklerotische Gefäßmanifestationen auf. Der durchschnittliche BMI betrug 28,5. Eine Therapie mit Atorvastatin senkte das LDL - Cholesterin im Schnitt um 40% und die Triglyzeride um 21%. Im Durchschnitt erreichten 85% der Patienten den LDL-Zielwert von unter 100 mg/dl. In der Plazebo - Gruppe waren es nur ca. 22%. Bereits in einer Zwischenanalyse wurde festgestellt, dass durch eine Therapie mit Atorvastatin kardiovaskuläre Ereignisse signifikant reduziert werden konnten. Dies führte dazu, dass die Studie bereits zwei Jahre vor dem eigentlichen Studienende vorzeitig beendet wurde. Das relative Hirninfarkttrisiko konnte durch Atorvastatin um 48 % gesenkt werden (27).

Die PROSPER-Studie (Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease) aus dem Jahr 2002 ist eine weitere wichtige Statinstudie zur Primärprävention bezüglich Schlaganfall und Herzinfarkt bei älteren Menschen. Die Autoren gingen der Fragestellung nach, ob durch Statine die Herzinfarkt- und Schlaganfall - Häufigkeit bei älteren Menschen mit bestehenden vaskulären Grunderkrankungen reduziert werden kann. Insgesamt nahmen an der Studie ca. 6000 Probanden im Alter zwischen 70 und 82 Jahren teil. Die Patienten wurden entweder in eine Placebo-Gruppe oder in eine Pravastatin-Gruppe (40mg/d) randomisiert. Am Ende der Untersuchung zeigte sich in der Pravastatin Gruppe eine signifikante Reduzierung der kardiovaskulären Ereignisse um 19 % und hinsichtlich der Todesfälle durch Herzkrankheit sogar um 24 %. Bezüglich des Schlaganfallrisikos konnte allerdings keine signifikante Risikoreduktion nachgewiesen werden (107).

Eine weitere große Primärpräventionsstudie ist die ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) aus dem Jahr 2003. Diese bestand aus zwei großen Teilen, von denen einer die Wirksamkeit verschiedener Antihypertensiva vergleicht. Im sogenannten „Lipid-Arm“ (ALLHAT-LLT) wurde untersucht wie sich eine regelmäßige

Statintherapie auf die Gesamtmortalität (primärer Endpunkt) und auf die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen (nicht tödlichem Herzinfarkten, akutem Koronarsyndrom und von Hirninfarkten) auswirkt. In diesem Abschnitt der Studie erhielten 5129 Hypertoniker, die mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor aufweisen mussten, eine Therapie mit täglich Pravastatin 40 mg. Am Ende der Untersuchung konnte kein signifikanter Rückgang der Gesamtsterblichkeit durch kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen werden. Eine Reduktion von nicht tödlichem Herzinfarkten, Koronarsyndrom sowie Hirninfarkten (sekundärer Endpunkt) war ebenfalls nicht signifikant. Allerdings konnte durch ALLHAT zumindest eine positive Tendenz bezüglich einer Statintherapie aufgezeigt werden: Patienten, die mit Pravastatin behandelt wurden, erlitten weniger nicht - tödliche Hirninfarkte als Patienten, die ohne Pravastatin (5,3 % vs. 5,8 %)(5).

Ebenfalls aus dem Jahr 2003 stammt die ASCOT-Studie (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). Bei dieser Studie wurden mehr als 19 000 Patienten mit erhöhtem Blutdruck eingeschlossen. Untersucht wurde die Wirkung neuerer Antihypertensiva im Vergleich zu Standardtherapeutika. Der Untersuchungszeitraum betrug fünf Jahre. Genau wie die ALLHAT-Studie enthielt auch die ASCOT-Studie einen „Lipid-Arm“, 50% der Studienteilnehmer erhielten zusätzlich zur antihypertensiven Therapie eine Medikation von 10 mg Atorvastatin pro Tag. Während der Studie zeigte sich ein signifikanter Vorteil der Therapie mit Atorvastatin bezüglich der kardiovaskulären Endpunkte, so dass die Studie vorzeitig beendet wurde. Die Inzidenz von tödlichen und nicht tödlichen Hirninfarkten konnte durch Atorvastatin relativ um 27 % reduziert werden (106). Zusammenfassend zeigt sich hinsichtlich der Primärprävention von Schlaganfällen durch Statine ein sehr heterogenes Bild. Ein Teil der Studien präsentiert eine positive Datenlage, während andere Studien zu negativen Ergebnissen bezüglich des Nutzens einer Statintherapie kommen.

Die Heart- Protection- Study aus dem Jahr 2002 nimmt eine Sonderstellung ein, da in dieser Studie sowohl primärpräventive Aspekte als auch sekundärpräventive Effekte des Lipidsenkens Simvastatin bei Schlaganfallpatienten untersucht wurden. An dieser Studie nahmen mehr als

20000 Probanden teil. Aufnahmekriterien waren das Vorliegen eines Myokardinfarktes, einer pAVK, eines Diabetes mellitus oder eines stattgehabten Schlaganfalls. Das Gesamtcholesterin musste mindestens 135 mg/dl betragen. Die Hälfte der Patienten wurde über einen Zeitraum von fünf Jahren mit 40 mg Simvastatin behandelt, während die andere Hälfte Placebo erhielt. Im Vergleich zu Placebo verringerte der Lipidsenker Simvastatin die Gesamtrate tödlicher und nicht tödlicher vaskulärer Ereignisse signifikant um 24 %, die Schlaganfallinzidenz wurde um 27 % gesenkt, die vaskulär bedingte Mortalität konnte durch Simvastatin signifikant um 17 % und die Gesamtmortalität um 12 % gesenkt werden (56).

Eine im Lancet publizierte Metaanalyse aus dem Jahr 2005 fasst die Ergebnisse von 14 randomisierten prospektiven Studien, die den Einfluss von Statinen auf kardiovaskuläre Endpunkte untersuchten, zusammen. Insgesamt wurden die Befunde von 90056 Studienteilnehmern über einen Zeitraum von fünf Jahren ausgewertet. In dieser Untersuchungsepisode wurden 8186 Todesfälle und 14348 vaskuläre Ereignisse dokumentiert. Eine Analyse der Studien zeigte, dass eine Senkung des LDL-Cholesterins um 1 mmol/l (ca. 40 mg/dl) mit einer Reduktion der Gesamtmortalität um 12 % und einer Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate um 21 % einherging. Bezüglich der koronaren Mortalität konnte eine Reduktion um 19 % dokumentiert werden, während die nicht - koronare Mortalität durch die Therapie unbeeinflusst blieb.

Positiv bei dieser Auswertung waren auch die Ergebnisse hinsichtlich der Verhütung von Schlaganfällen. Insgesamt konnte die Häufigkeit eines ischämischen Schlaganfalls relativ um 17% verringert werden, während sich keine Hinweise auf die Zunahme von intrazerebralen Blutungen unter Statineinnahme fanden. Die Autoren machten somit in ihrer Metaanalyse deutlich, dass durch eine effiziente Statintherapie ein signifikanter Nutzen bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen und der Reduktion von Hirninfarkten erzielt werden kann (10).

Eine der wenigen Studien, die sich mit der Sekundärprävention des Schlaganfalls durch Statine beschäftigte, stammt aus dem Jahr 2006 und wurde von Amarenco et al. publiziert. Bei dieser Arbeit wurden die Patienten randomisiert und entweder

mittels Placebo oder mit einer hochdosierten lipidsenkenden Therapie mit täglich 80 mg Atorvastatin behandelt. Unter der Therapie fiel der LDL-Cholesterinwert auf durchschnittlich 73 mg/dl, während er im Placeboarm bei 129 mg/dl lag. Nur 13,1 % der Patienten im Placeboarm erlitten einen weiteren Schlaganfall, der als primärer Endpunkt definiert war. Unter der Atorvastatin-Therapie trat ein weiterer Schlaganfall bei 11,2 % der Patienten auf. Dies bedeutet eine absolute Reduktion der 5-Jahres-Ereignisrate von 2,2 %. Dieses Ergebnis ist knapp signifikant und bedeutet, dass 46 Patienten über fünf Jahre hochdosiert mit Atorvastatin behandelt werden müssten, um einen Schlaganfall verhindern zu können. Die SPARCL – Studie ist damit die erste zur Sekundärprävention nach ischämischen Hirninfarkt publizierte Studie, in der ein signifikanter Nutzen einer Statintherapie nach einem Schlaganfall aufgezeigt werden konnte (6).

Eine aktuelle bisher nur als Abstract publizierte Studie von Lingsma et al. aus dem Jahr 2008 konnte einen signifikanten Nutzen bezüglich einer Statintherapie nach stattgehabtem Hirninfarkt nachweisen (71). In diese Studie wurden 753 Patienten eingeschlossen welche alle mit einem HMG-CoA-Reductase-Hemmer therapiert wurden (71).

Bislang existieren kaum Studien zur medikamentösen Compliance bezüglich einer Therapie mit Statinen bei Schlaganfällen. Obwohl in der Literatur eine signifikante Prognoseverbesserung unter Statintherapie bei kardiovaskulären Erkrankungen ausreichend dokumentiert ist, zeigen die bereits publizierten Compliancearbeiten eine nur unzureichende Medikamentencompliance bezüglich der verordneten Statine.

Eine italienische Arbeit aus dem Jahr 2003 von Deambrosis et al. führte eine Datenanalyse bei 21393 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen durch, bei denen ein kardiovaskuläres Risikoprofil zugrunde lag. Diese Patienten wurden alle mit einem Statin therapiert. Der Beobachtungszeitraum betrug ca. zehn Jahre. Bereits nach einem Jahr zeigte sich bei einer erneuten Datenanalyse, dass nur noch ca. 50% der Patienten die verordnete Medikation einnahm, und am Ende der Beobachtungsperiode lag die dokumentierte Compliance nur noch bei ca. 41% (33).

Die Autoren vermuteten, dass der soziale Status eine Auswirkung auf die Compliance hat. Es zeigte sich, dass Patienten mit niedrigen sozialen Status eine geringere Compliance als Patienten mit einem höheren sozialen Status aufwiesen (33).

Andere Arbeiten konnten ebenfalls nur eine durchschnittliche Compliance bezüglich einer Statintherapie dokumentieren. Eine kanadische Arbeit von Lachaine et al. aus dem Jahr 2006 dokumentierte eine Compliance von 60 % (21). Caspard et al. publizierten ähnliche Ergebnisse in einer Arbeit aus dem Jahr 2005. Auch in dieser Arbeit konnte nach zwei Jahren eine Compliance von ca. 55% bezüglich der verordneten Statintherapie dokumentiert werden (24).

Einzig die bereits erwähnte Studie von Ovbiagele kommt zu anderen Ergebnissen, bei dieser Studie lag die Compliance für verordnete Statine bei 99% (84). Dies ist ein wesentlicher Unterschied zur vorliegenden Arbeit, in der die Patienten zwar auch umfassend geschult, aber nicht über den Verlauf eines geplanten Follow-up informiert wurden.

Neben der Studie von Ovbiagele ist die vorliegende Arbeit die einzige bei der die Compliance für Statine nach ischämischen Schlaganfall untersucht wurde.

4.4.3 Diabetes mellitus

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist der Diabetes mellitus. Sowohl Typ 1 als auch Typ 2 Diabetiker sind einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt. Besonders Patienten mit einem Typ-2-Diabetes sind häufig frühzeitig von einer rasch voranschreitenden Arteriosklerose betroffen. Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus weisen daher häufiger eine cerebrale Mikroangiopathie auf, aber auch für cerebrale Infarkte anderer Ätiologie ist der Diabetes mellitus ein bedeutender Risikofaktor. Diabetiker weisen ein bis zu dreifach erhöhtes Schlaganfallrisiko im Vergleich zu Nichtdiabetikern auf. Treten weitere Risikofaktoren wie eine arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, mangelnde körperliche Bewegung, Adipositas und abnorme Hämostase hinzu, erhöht sich das Risiko an einem Schlaganfall zu erkranken um ein Vielfaches. Insbesondere bei chronischen Erkrankungen wird die Therapie von der Mitarbeit des Patienten beeinflusst, daher ist die Bereitschaft des Patienten, eine medizinische Behandlung zu befolgen eine Grundvoraussetzung für ein erfolgreiches Therapiekonzept (54).

Eine Studie aus dem Jahr 2007 von Jeerakathil et al. aus Kanada untersuchte an Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus Typ II das Risiko an einem Schlaganfall zu erkranken. Hierbei wurden Patienten aus der Region Saskatchewan registriert, die erstmals bei ihrem Hausarzt ein Rezept (Tabletten) für eine medikamentöse Therapie ihres Diabetes mellitus erhielten. Das Durchschnittsalter betrug ca. 64 Jahre. In den nächsten fünf Jahren wurden alle Patienten dokumentiert, die mit einem Schlaganfall im regionalen Krankenhaus behandelt wurden, wobei 9,1 % aller initial rekrutierter Diabetiker in dem 5-jährigen Beobachtungszeitraum einen Schlaganfall erlitten. Am stärksten betroffen waren vor allem jüngere Typ II - Diabetiker: In der Altersgruppe der 30- bis 44-Jährigen lag die Schlaganfallhäufigkeit um das 5,6-fache höher als bei gleichaltrigen Nicht-Diabetikern. Bei älteren Diabetikern über 75 Jahre war die Schlaganfallhäufigkeit um das 1,8-fache erhöht. Die Studie bestätigt die große

Bedeutung des Risikofaktors Diabetes mellitus für den ischämischen Hirninfarkt (59).

Die meisten vorhandenen Studien untersuchen die Primärprävention ischämischer Hirninfarkte bei Patienten mit Diabetes mellitus. Es existieren nur wenige Studien, die sich mit der Sekundärprävention bei Diabetes-Patienten nach stattgehabtem Hirninfarkt beschäftigen.

Eine der wesentlichen Studien zur Primärprävention war die sogenannte UKPDS-Studie (United Kingdom Prospective Diabetes Study). In dieser Studie wurden ca. 3900 meist adipöse Diabetiker mit einem durchschnittlichen Alter von 53 Jahren über einen Untersuchungszeitraum von ca. zehn Jahren beobachtet. Die Autoren untersuchten die Fragestellung, inwieweit eine strikte Senkung des Blutzuckers eine Reduzierung von vaskulären – Komplikationen begünstigt. Die Studienteilnehmer wurden in eine Intensiv-Therapie Gruppe (angestrebte Nüchternblutzuckerwerte von maximal 6mmol/l) und in eine konventionelle Gruppe (angestrebte Nüchternblutzuckerwerte bis zu 15 mmol/l) eingeteilt. Die Studie konnte zeigen, dass es unter einer adäquaten antidiabetischen Therapie zu deutlich weniger mikroangiopathischen Folgeschäden kommt. Entgegen der Erwartung kam es trotz intensiverer Behandlung zur keiner Reduktion von Herz und Hirninfarkten (118).

Zwei neuere Studien bestätigen, dass eine strikte Behandlung des Diabetes mellitus keine Verbesserung bezüglich makroangiopathischer Folgeschäden leistet.

Die ADVANCE-Studie aus dem Jahr 2008 hatte zwei Ziele. Zum einen untersuchte sie, die Auswirkungen einer aggressiven HbA_{1c}-Senkung auf makrovaskuläre Ereignisse bezüglich Herzinfarkt, Schlaganfall und Herzkreislauf-tod. Zum anderen wurde in einem älteren Studienarm der Wert einer antihypertensiven Therapie untersucht. Bei dieser Studie wurden 11.140 Patienten mit Diabetes mellitus Typ II randomisiert. Therapieziele waren der Vergleich von intensiv therapierten Diabetikern im Vergleich zu nicht intensiviert therapierten Diabetikern anhand einer Senkung der HbA_{1c} Werte. Ein wichtiges

Ergebnis dieser Studie war, dass mit einer intensiven Therapie die HbA_{1c} Werte auf ca. 6,5% gehalten werden konnte zudem konnte die Anzahl der Nierenerkrankungen und die Entstehung einer Proteinurie konnten deutlich reduziert werden. Allerdings zeigte die Studie auch, dass die Inzidenz von makrovaskulären Komplikationen inklusive ischämischer Hirninfarkte durch eine intensive Blutzuckersenkung nicht signifikant reduziert werden konnten (111).

Die (ACCORD) Studie wollte ebenfalls zeigen, dass eine aggressive Senkung der HbA_{1c} Werte, kardiovaskulären Folgeerkrankungen vorbeugt. Auch hier gab es eine intensivierete Gruppe bei der eine HbA_{1c} -Einstellung auf unter 6,0 % angestrebt wurde, die dann mit einer Standardgruppe verglichen wurde. HbA_{1c} Werte von 6,0 % entsprechen in etwa den Werten von Nichtdiabetikern. An dieser Studie nahmen 10251 Typ II Diabetiker teil. Ein signifikantes Ergebnis dieser Studie war ein Anstieg der Mortalität in der intensiviert behandelten Therapiegruppe, was dazu führte dazu, dass der betreffende Studienarm vorzeitig beendet wurde. Aufgrund der erhöhten Mortalität empfahlen amerikanische Diabetologen einen HbA_{1c} Wert von 7 Prozent nicht zu unterschreiten. Allerdings müssen die Ursachen für die Todesfälle noch genau eruiert werden, da die Ergebnisse dem diabetologischen Commonsense widersprechen. Weitere Ergebnisse der ACCORD-Studie waren, dass die Inzidenz von makrovaskulären Komplikationen einschließlich ischämischer Hirninfarkte nicht signifikant verringert werden konnte (110). Somit gibt es derzeit keine Evidenz basierten Daten, dass eine intensivierete Therapie des Diabetes mellitus das Schlaganfallrisiko senkt.

Eine Studie von Nathan et al. aus dem Jahr 2005 untersuchte, ob durch normoglykämische Blutzuckerspiegel bei Typ I - Diabetikern das Risiko von mikroangiopathisch und neurologischen Komplikationen reduziert werden kann. Insgesamt wurden 1441 Patienten mit Typ I - Diabetes über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 6,5 Jahren zwischen 1983 und 1993 beobachtet. Primäre Endpunkte waren definiert als transmuraler Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Angina pectoris oder die Notwendigkeit einer koronaren Revaskularisation. Eine Behandlung mit nahezu normoglykämischen Blutzuckerspiegeln reduzierte das relative Risiko bezüglich

eines primären Endpunktes um ca. 42%. Ebenso kam es zu einer signifikanten Reduzierung von nicht tödlich verlaufenden Schlaganfällen (113).

Es existieren nur wenige Compliancestudien bezüglich der medikamentösen Sekundärprävention bei Patienten mit einem Diabetes mellitus. Ähnlich wie bei den bereits erwähnten Risikofaktoren ist die Medikamentencompliance bei Diabetikern von verschiedenen Faktoren abhängig. Als Beispiel sei angeführt, dass ein komplexer Therapieplan zu einer Abnahme der Compliance führt (101).

Donnan et al. untersuchten in einer retrospektiven schottischen Studie bezüglich Medikamentencompliance 2920 Typ II – Diabetiker, die mit einer Monotherapie (Sulfonylharnstoff oder Metformin) medikamentös behandelt wurden. Der Beobachtungszeitraum betrug ca. 12 Monate. Bei dieser Arbeit konnte nur eine geringe Compliance zwischen 31 % bis 34% bei Patienten dokumentiert werden, die mit einer Monotherapie behandelt wurden. Bei Patienten, die mit mehreren Medikamenten therapiert wurden, konnte sogar nur eine Compliance von 13 % festgestellt werden (37).

Eine Arbeit von Paes et al. aus dem Jahre 1997 mit einer geringen Patientenanzahl (n = 97) zeigte, dass die dokumentierte Compliance umso geringer war, desto häufiger eine antidiabetische Therapie über den Tag verteilt appliziert werden musste (85). Paes et al. dokumentierten eine durchschnittliche Compliance von 79 % bei täglicher Einmalgabe der Medikation. Musste eine Medikation häufiger appliziert werden, sank die dokumentierte Compliance auf 38 % (85). Offenbar ist ein leicht verständliches Therapieregime mit einer möglichst geringen Anzahl verschiedener Medikamente ausschlaggebend für eine hohe Compliance. Diese These wurde bereits Ende der 80er Jahre vermutet (101).

In der vorliegenden Arbeit wurden 25% der Patienten (n=118) bei Entlassung als Diabetiker diagnostiziert, von diesen erhielten 73 eine medikamentöse antidiabetische Therapie, während 45 Patienten diätetisch behandelt wurden. Nach einem Jahr wurden 66% der mit einer Medikation entlassenen Patienten als komplett compliant eingestuft. Die Compliance fiel im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren deutlich geringer aus. Allerdings im Vergleich zu anderen

Diabetes-Studien sind die erzielten Resultate als überdurchschnittlich gut zu bewerten (101,37,85).

Gründe für diese überdurchschnittliche Compliance sind sicherlich das spezielle Studiendesign und eine intensive Diabeteschulung während des stationären Aufenthaltes. Weitere Faktoren, die diese Compliance begünstigten, waren sicherlich die einfache Möglichkeit zur Blutzuckerselbstkontrolle und eine breite Aufklärung über die Gefahren einer Diabeteserkrankung durch die weiter behandelnden Hausärzte und durch strukturierte DMP- Programme (Disease-Management-Programme), bei denen regelmäßige Therapiekontrollen erfolgen.

5. Prädiktoren für Compliance

Weiteres Ziel der vorgelegten Arbeit war es herauszufinden, ob es Prädiktoren dafür gibt, inwieweit Patienten nach akutem ischämischem Hirninfarkt oder TIA die empfohlene medikamentöse Therapie fortsetzen. Eine hohe Compliance könnte den Effekt der Sekundärprävention positiv beeinflussen, insbesondere da der Effekt der antithrombotischen Therapie nur als gering bezeichnet werden kann (67). Eine multivariate Analyse der Ergebnisse dieser Studie ergab, dass höheres Alter, zunehmender Schweregrad des Schlaganfalls (festgelegt anhand von NIHSS) und eine kardioembolische Genese des Schlaganfalls mit einer hohen Compliance assoziiert sind. Eine signifikante Assoziation zeigte sich aber nur beim höheren Alter und der kardioembolischen Infarkursache. Dies bedeutet vor allem, dass bei der Patientengruppe mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidivereignis eine adäquate poststationäre Behandlung erfolgte, während vor allem junge Patienten mit niedrigerem NIHSS-Score, also mit leichtem neurologischen Defizit, nicht adäquat versorgt werden und daher eher zur Non-Compliance neigen (49). Prädiktoren für die mittel- und langfristige Compliance in der medikamentösen Schlaganfallprävention sind bisher kaum untersucht. Zu den eigenen Ergebnissen gegensätzliche Resultate zeigte die Arbeit von Hillen et al (58). In dieser Studie waren die Prädiktoren für die Non-Compliance: der Schweregrad des Schlaganfall gemessen an der Glasgow Coma Skala von GCS <13, der Barthel-Index nach 5 Tagen von BI<10 und der nicht-lakunäre Subtyp des zerebralen Infarktes. Dies bedeutet, dass Nicht-Compliance in Grossbritannien vor allem Patienten mit ausgeprägteren residuellen Defiziten assoziiert ist. Diese Ergebnisse lassen sich vermutlich durch die unterschiedlichen Gesundheitssysteme in beiden Ländern erklären. Hillen et al. vermuteten, dass es für Patienten in Grossbritannien offenbar schwieriger ist, Zugang zu Spezialambulanzen an einem Krankenhaus oder Ambulanzen zum Monitoring einer Antikoagulation zu erlangen (58). Demgegenüber ist es in Deutschland für Patienten wesentlich einfacher, sich in fachärztliche Behandlung zu begeben, so dass v.a. schwerer kranke Patienten bessere Möglichkeiten einer engen Anbindung an Spezialisten auch im ambulanten

Bereich haben, was letztlich ein engeres Monitoring mit konsekutiv besserer Compliance bedeutet.

Weniger schwer betroffene Patienten (etwa nach einer TIA oder einem ‚minor stroke‘) sind zudem möglicherweise auch weniger von ihrer Krankheit und den damit assoziierten Gefahren ‚beeindruckt‘, woraus dann eine geringere Motivation zur Fortsetzung einer Behandlung resultiert.

6. Zusammenfassung

Angesichts des hohen Reinfarkttrisikos nach ischämischen Hirninfarkten kommt der medikamentösen Sekundärprävention eine große Bedeutung zu. Ziel der Arbeit war es daher die Compliance bei Patienten mit zerebraler Ischämie nach 12 Monaten zu dokumentieren und eventuelle Prädiktoren für Compliance beziehungsweise non Compliance zu identifizieren.

Patienten mit den Diagnosen ‚Hirninfarkt‘ oder ‚TIA‘ und der Empfehlung zur antithrombotischen Behandlung bei Entlassung aus der Stroke Unit bzw. Klinik wurden prospektiv rekrutiert. Nach einem Jahr wurden mittels strukturierter Telefoninterviews die Compliance für die antithrombotische Therapie und ggf. die für die medikamentöse Therapie der Risikofaktoren ermittelt. Darüber hinaus wurde versucht, die Ursachen für eine Abweichung der Medikation von der Empfehlung bei Entlassung festzustellen. Von insgesamt 588 im Erhebungszeitraum (3/98-9/99) in der Stroke Unit behandelten Patienten wurden 470 entsprechend der Einschlusskriterien rekrutiert. Nach einem Jahr waren von diesen 63 (13,4%) verstorben, weitere 21 (4,5%) konnten nicht kontaktiert werden, so dass schließlich 386 Patienten evaluiert werden konnten. 87,6% dieser Patienten wurden nach einem Jahr noch antithrombotisch behandelt, 70,2% mit der empfohlenen Entlassungsmedikation, entsprechend einer kompletten Compliance. Letztere unterschied sich deutlich in Abhängigkeit von der empfohlenen antithrombotischen Medikation, wobei die mit einem Thienopyridin behandelten Patienten lediglich zu knapp 49% komplett compliant waren, während mit ASS oder Phenprocoumon entlassene Patienten in fast 77% der Fälle dieselbe Medikation einnahmen. Von den Patienten mit Hypertonie, Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie erhielten jeweils noch 90,8%, 84,9% und 70,2% eine spezifische medikamentöse Therapie des Risikofaktors. Mittels einer logistischen Regressionsanalyse konnten höheres Alter, ein höherer Schweregrad des klinischen Defizits bei Aufnahme sowie eine kardiale Ursache der Ischämie als unabhängige Prädiktoren für eine bessere Compliance identifiziert werden. Häufige Ursachen für eine schlechte Compliance waren

Nebenwirkungen und unzureichende Effektivität, wobei der weiterbehandelnde Hausarzt am häufigsten eine Änderung der Medikation veranlasste. Allerdings ließen sich die Ursachen für ein Abweichen von den medikamentösen Empfehlungen nur bei etwa der Hälfte der Patienten ermitteln.

7. Literatur

1. Aboderin I, Venables G, For the pan european consensus meeting on stroke management. Stroke management in Europe. *Journal of Internal Medicine* 1996; 240: 173-180.
2. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
3. Albers GW et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischämische stroke. *Chest* 2001; 119: 300S-320S.
4. Albers GW. Choice of endpoints in antiplatelet trials. Which outcomes are most relevant to stroke patients? *Neurology* 2000; 54: 1022-8.
5. ALLHAT (= Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial): *JAMA* 2002; 288: 2981-2987.
6. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med (United States)*, Aug 10 2006; 355(6): p549-59.
7. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. *BMJ* 1988; 296: 320-31.
8. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
9. Atasoy HT, Unal AE, Atasoy N, Emre U, Sumer M. Low income and education levels may cause medication overuse and chronicity in migraine patients. *Headache* 2005; 45: 25-31.
10. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins; *Lancet* 2005; 366: 1267-78.

11. Bogousslavsky J. Stroke prevention by the practitioner. *Cerebrovascular Diseases*. 1999; 9(suppl 4): 1-68.
12. Bonita R, Scragg R, Stewart A, Jackson R, Beaglehole R. Cigarette smoking and risk of premature stroke in men and women. *BMJ* 1986; 293: 6-8.
13. Bonita, R., Beaglehole, R., Nortj, J.D.K., Event, incidence and case fatality rates of cerebrovascular disease in Auckland, New Zealand, *Am. J. Epidemiol.* 1984; 120: 236-243.
14. Bosch J, Yusuf S, Pogue J et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002 (23. März); 324: 699-702.
15. Bowman TS, Sesso HD, Ma J, Kurth T, Kase CS, Stampfer MJ, Gaziano JM. Cholesterol and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 2430-2934.
16. Bradley F, Morgan S, Smith H, Mant D. Preventive care for patients following myocardial infarction. *Fam. Practice* 1997; 14: 220-226.
17. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, Radford M. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28: 2382-2389.
18. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-Term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1994; 25: 333-337.
19. Busse O. Compliance to antiplatelet therapy after ischaemic stroke. Findings from the European Stroke Initiative (EUSI) Study. 4th World Stroke Congress, Melbourne, Australia 11/25/2000-11/29/2000.
20. Byington Robert P., PhD; Barry R. Davis, MD, PhD; Jonathan F. Plehn, MD; Harvey D. White, DSc; Jennifer Baker, MSc, MB; Stuart M. Cobbe, MD; James Shepherd, MD; for the PPP Investigators Reduction of stroke events with pravastatin. The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001; 103: 387-392.
21. Campione JR, Sleath B, Biddle AK, Weinberger M. The influence of physicians' guideline compliance on patients' statin adherence: a retrospective cohort study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005; 3(4): 229-39.

22. CAPRIE-Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-44.
23. Carlene M.M. Lawes, MBChB, FAFPHM, PhD; Derrick A. Bennett, MSc, PhD, CStat; Valery L. Feigin, MD, MSc, PhD Anthony Rodgers, MBChB, FAFPHM, PhD, American Heart Association, March 2004; Inc. Pages Number 3: 776-785.
24. Caspard H, Chan AK, Walker AM. Compliance with a statin treatment in a usual-care setting: retrospective database analysis over 3 years after treatment initiation in health maintenance organization enrollees with dyslipidemia. *Clin Ther.* 2005 Oct; 27(10): 1639-46.
25. Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, Colman S, et al. Effects of perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history. The PROGRESS Trial. *Stroke* 2004; 35: 116-121.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr., Roccella EJ, and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003; 289: 2560-2571.
27. Colhoun H. M., Betteridge D. J., Durrington P. N., Hitman G. A., Neil H. A., Livingstone S. J., Thomason M. J., Mackness M. I., Charlton-Meyns V., Fuller J. H., on Behalf of the CARDS investigator. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
28. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert p, Fiebach NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash n, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Short-term reductions in blood pressure.

- Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
29. Coppola WGT, Whincup PH, Walker M, et al. Identification and management of stroke risk in older people: a national survey of current practice in primary care. *J Hum Hypertens.* 1997; 11: 185-191.
 30. Crouse JRr, Byington RP, Hoen HM, Furberg CD. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch intern Med* 1997; 157: 1305-1310.
 31. Dachenhausen A, Brainin M, Steiner M. Modifikation von Risikofaktoren nach zerebralem Insult. Ergebnisse der Klosterneuburger Schlaganfall-Datenbank. *Wien Med Wochenschrift* 1997; 147: 41-45.
 32. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
 33. Deambrosis P, Saramin C, Terrazzani G, Scaldaferrri L, Debetto P, Giusti P, Chinellato A., Evaluation of the prescription and utilization patterns of statins in an Italian local health unit during the period 1994-2003. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Feb; 63(2): 197-203.
 34. Deplanque D, Corea F, Arquizan C, Parnetti L, Mas J L, Gallai V, Leys D, and the SAFE 1 Study Investigators. Stroke and atrial fibrillation. Is stroke prevention treatment appropriate beforehand? *Heart* 1999; 82: 563-569.
 35. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1-13.
 36. Djousse` L, Curtis ER, Beiser A, Scaramucci A, D`Agostino RB, Wolf PA. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke. The Framingham Study. *Stroke.* 2002; 33: 907-912.

37. Donnan PT, Mac Donald TM, Morris AD: Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med* 2002; 19: 279-284.
38. Du X, Cruickshank K, McNamee R, Saraee M, Sourbutts J, Summers A, Roberts N, Walton E, Holmes S. Case-control study and the quality of hypertension control in north west England. *BMJ* 1997; 314: 272-6.
39. Eccles M, Freemantle N, Mason J, and the north of England aspirin guideline development group. Education and debate. North of England evidence based guideline development project. Guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. *BMJ* 1998; 316: 1303-9.
40. ESPS Group. European stroke prevention study. Original Contribution. *Stroke* 1990; 21: 112-1130.
41. Fadia T. Shaya, PhD, MPH; Antoine C. El Khoury, PhD; C. Daniel Mullins, PhD; Dongyi Du, MSc; Richard Skolasky, MA; Hugh Fatodu, RPh; Howard Garber, MD, MPH; and Matthew R. Weir, MD Drug Therapy Persistence and Stroke Recurrence *The American Journal of Managed Care* Vol.12, NO.6, June 2006; 313-319.
42. Gent M, Beaumont D, Blanchard J, et al.:A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1338.
43. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, Panak E, Roberts RS, Sicurella J, Turpie AGG, and the CATS Group. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1: 1215-20.
44. Glader F., M. Lundberg, M. Eriksson, K. Hulter Åsberg, B. Norrving, B. Stegmayr, A. Terént, K. Asplund Umeå University Hospital, Umeå, Sweden; Adherence to secondary Prevention one year after Stroke a nation-wide follow-up study, *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(suppl2): 1-192.
45. Glasgow RE, Toobert DJ: Social Environment and Regime Adherence Among Type II Diabetic Patients. *Diabetes Care* 1988; 11: 377-386.

46. Gorelick PB. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurol* 2002; 1: 149-56.
47. Gueyffier F, Boissel JP, Bouitief F, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Kerlikowske K, Perry M, Prineas R, Schron E. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke-gathering the evidence. *Stroke* 1997; 28: 2557-2562.
48. Gueyffier F. Secondary prevention of stroke: beyond meta-analyses. *Stroke* 2003; 34: 2748-9.
49. Hackett ML, Duncan JR, Anderson CS, Broad JB, Bonita R. Health-related quality of life among long-term survivors of stroke. Results from the auckland stroke study 1991-1992. *Stroke* 2000; 31: 440-447.
50. Hamann GF, Weimar C, Glahn J, Busse O, Diener HC, on behalf of the German Stroke Data Bank. Adherence to Secondary Stroke Prevention Strategies-Results from the German Stroke Data Bank. *Cerebrovascular Diseases* 2003; 15: 282-288.
51. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354: 1457-63.
52. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 492-501.
53. Hass WK, Easton JD, Adams HP, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B, for the Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989; 321: 501-7.
54. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and micro vascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
55. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular

- events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-767.
56. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals. A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
 57. Herbert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials *JAMA* 1997; 278: 313-321.
 58. Hillen T, Dundas R, Lawrence E, Stewart JA, Rudd A, Wolfe CDA. Antithrombotic and antihypertensive Management 3 month after ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 469-475.
 59. Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH et al. Short-Term Risk for Stroke Is Doubled in Persons With Newly Treated Type 2 Diabetes Compared With Persons Without Diabetes. A Population-Based Cohort Study. *Stroke* 2007; 38: 1739-1743.
 60. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284: 2901-2906.
 61. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke recurrence: Predictors, severity, and prognosis. The Copenhagen Stroke Study. *Neurology* 1997; 48: 891-95.
 62. Joseph LN, Babikian VL, Allen NC, Winter MR. Risk factor modification in stroke prevention. The experience of a stroke clinic. *Stroke* 1999; 30: 16-20.
 63. Kalra L, Perez I, Melbourn A. Stroke Risk Management. Changes in mainstream practice. *Stroke* 1998; 29: 53-57.
 64. Karapanayiotides T, Piechowski-Jozwiak B, Van Melle G, Bogouslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology*. 2004; 62: 1558-1562.
 65. Kemmeren JM, Tanis BC, Van den Bosch MAAJ, Bollen ELEM, Helmerhorst FM, Van der Graaf Y, Rosendaal FR, Algra A. Risk of arterial

- thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study. Oral contraceptives and risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 1202-1208.
66. Kizer J. R., et al. Stroke Reduction in Hypertensive Adults With Cardiac Hypertrophy Randomized to Losartan Versus Atenolol - The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2005; 45: 46-52
67. Koennecke HC. Secondary prevention of stroke. A practical guide to drug treatment. *CNS Drugs* 2004; 18 (4).
68. Kolominsky-Rabas P, Heuschmann PU. Epidemiologie des Schlaganfalls. In: Hamann GF, Siebler M, von Scheidt W (Hrsg.) – Schlaganfall. Klinik – Diagnostik – Therapie. Interdisziplinäres Handbuch. Ecomed, Landsberg, 2002; 25-45.
69. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria. Incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001; 32: 2735-40.
70. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin, VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke. An overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 1024–33.
71. Lingsma H.F., D.W.J. Dippel, E.W. Steyerberg, R. van Domburg, W.J.M. Scholte op Reimer Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands effectiveness of Statin treatment in patients with a recent TIA or ischemic Stroke: Results from the Netherlands Stroke Survey, *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(suppl2): 1-192.
72. MacMahon S. Blood pressure and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 50–2.
73. Man-Son-Hing M, Laupacis A, O'Connor A, Wells G, Lemelin J, Wood W, Dermer M. Warfarin for atrial fibrillation. *Arch Intern med.* 1996; 156: 1841.1848.
74. Marini C, Totaro R, Carolei A. Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. *Stroke* 1999; 30: 2320-2325.

75. Masuhr F, Busch M, Einhäupl KM. Differences in medical and surgical therapy for stroke prevention between leading experts in North America and Western Europe. *Stroke* 1998; 29: 339-345.
76. Mc Crory DC, Matchar DB, Samsa G, Sanders LL, Pritchett ELC. Physician attitudes about anticoagulation for nonvalvular atrial fibrillation in the elderly. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 277-281.
77. McMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, *et al.* Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-774.
78. Megherbi SE, Milan C, Minier D, Couvreur G, sseby GV, Tilling K, Di carlo A, Inzitari D, Wolf CD, Moreau T, Giroud M, for the European BIOMED Study of Stroke Care Group. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke.* 2003; 34: 688- 694.
79. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population based study in the elderly. *AM J Hypertens.* 1997 Jul; 10(7 Pt1): 697-704.
80. Moroney J T, Bagiella E, Paik M C, Sacco R L, Desmond D W. Risk factors for early recurrence after ischemic stroke. The role of stroke syndrome and subtype. *Stroke* 1998; 29: 2118-2124.
81. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of disease Study. *Lancet.* 1997; 349: 1269-1276.
82. Nassief, Abdullah MD; Marsh, James D. MD Statin Therapy for Stroke Prevention. *Comments, Opinions, and Reviews Stroke.* March 2008; 39(3): 1042-1048.
83. O'Connell JE, Gray CS. Atrial fibrillation and stroke prevention in the community. *Age Aging* 1996; 25: 307-309.
84. Ovbiagle Bruce, MD; Saver Jeffrey L., MD; Fredieu Andre, MD; Suzuki Shuichi, MD, PhD; Selco Scott, MD, PhD; Rajajee Venkatakrishna, MD; McNair Norma, RN; Razinia Tannaz, Chelsea BS Kidwell S., MD From the

- Stroke Center and Department of Neurology. In-Hospital Initiation of Secondary Stroke Prevention Therapies Yields High Rates of Adherence at Follow-up. *Stroke* 2004; 35: 2879-2883.
85. Paes AHP, Bakker A, Soe-Agnie CJ: Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20:1512-17.
86. Parveen et al., Blood Pressure Reduction and Secondary Prevention of Stroke and Other Vascular Events: A Systematic Review. *Stroke* November 2003; 34(11): 2741-2748.
87. PATS Collaborating Group. Epidemiology Survey. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J.* 1995; 108: 710-717.
88. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, et al. Survival and recurrence after first cerebral infarction. A population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology* 1998; 50: 208-16.
89. Poeck K., Hacke W. *Neurologie.* 1998; 183-294
90. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
91. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke. 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-1653.
92. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss MS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network metaanalysis. *JAMA* 2003; 239: 2534-44.
93. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systemic review. *Stroke* 2003; 34: 2741-2749.
94. Ringelstein EB, Knecht S., *Dtsch Arztebl* 2006; 103(27): A 1906-11.
95. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, Redgrave JNE, Bull LM, Welch SJV, Cuthbertson FC, Binney LE, Gutnikov SE, Anslow P, Banning AP, Mant D, Mehta Z, for the Oxford Vascular

- Study. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366: 1773–83.
96. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JNE, Warlow CP, Mehta Z. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005; 366: 29-36.
 97. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke. Time window for prevention is very short. *Neurology* 2005; 64:1817-20.
 98. Ryan M., Combs G., Penix L.P. Preventing Stroke in Patients with Transient Ischemic Attacks. *Am Fam Physician* 1999; 60: 2329-41.
 99. Sacco R.L., Wolf P.A., Gorelick P.B. Risk factors and their management for stroke prevention: Outlook for 1999 and beyond. *Neurology* 1999; 53(Supp 4): S 15-S24.
 100. Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, et al.. Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank. *Stroke* 1989; 20: 983-9.
 101. Sackett DL, Snow JC: The magnitude of compliance and noncompliance. In Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL (Eds.): *Compliance in healthcare*. Baltimore, Md.: John Hopkins Press 1979.
 102. Sacks, F.M., et al. (CARE = Cholesterol And Recurrent Events trial): *N. Engl. J. Med.* 1996, 335: 1001.
 103. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhüpl K, Diener H, Dominiak P: The ACCESS Study - Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-1703.
 104. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K; Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC; for the MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005; 36: 1218-1226.

105. Schrör K (1997) Aspirin and platelets; The antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Sem Thromb Haemost* 23: 349-356.
106. Sever Peter S, Björn Dahlöf, Neil R Poulter, Hans Wedel, Secondary endpoints of ASCOT-LLA included fatal and nonfatal stroke, total cardiovascular endpoints and procedures, and total coronary events [1]. 1. Sever PS, et al. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
107. Shepherd et al: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 Nov 23; 360(9346): 1623-30.
108. Shepherd, J., Cobbe, S., Ford, I., Packard, C., Lorimer, A., MacFarlane, P. W., McKillop, J. H., Packard, C. J.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1301–1307.
109. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–72.
110. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
111. The ADVANCE Collaborative Group, Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
112. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989. 8649 : 1215-1220.
113. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes, *N Engl J Med.* 2005 Dec. 22; 353(25): 2643-53.

114. The ESPRIT study group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665-73.
115. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59.
116. Touze E, MD, PhD; Joeï Coste, MD, PhD; Magdalena Voicu, MD; Jamal Kansao, MD; Rafik Masmoudi, MD; Benoît Doumenc, MD; Pierre Durieux, MD, PhD; Jean-Louis Mas, MD; Importance of In-Hospital Initiation of Therapies and Therapeutic Inertia in Secondary Stroke Prevention Implementation of Prevention After a Cerebrovascular event (IMPACT) Study, *Stroke*. 2008; 39: 1834-1843.
117. Turnbull F., Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35.
118. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive bloodglucose control with metformin compared with conventional treatment and risk of complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. *Lancet*. 1998 Sep 12; 352 (9131): 854-65.
119. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes; UKPDS 38: *BMJ*. 1998; 317: 703- 713.
120. Vasan RS, Larson MG, Leip EG, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N.Engl J Med* 2001; 345: 1291-1297.
121. Wannamethee S Goya, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995; 274: 155-160.
122. Wannemacher AJ, Schepers GP, Townsend KA. Antihypertensive medication compliance in a Veterans Affairs Healthcare System. *Ann Pharmacother*. 2002 Jun, 36(6): 986-91.

123. Weitz J, Hirsch J. New Antithrombotic Agents. CHEST 1998; 114: 715S-727S.
124. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003; 289: 2363–69.

8. Lebenslauf

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

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Christian Koennecke, Chefarzt der Abteilung für Neurologie des Evangelischen Krankenhauses Königin Elisabeth Herzberge für die Unterstützung und für die kritische Diskussion bei der Fertigstellung meiner Arbeit. Außerdem danke ich ihm für die freundliche organisatorische und klinische Betreuung, sowie für die Hilfe bei der Anfertigung meines Manuskripts.

Herrn Prof. Dr. med. Peter Marx, ehemaliger Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie und Neurophysiologie des Universitätsklinikums Charité Campus Benjamin Franklin möchte ich danken für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die Möglichkeit, diese Arbeit an seiner Klinik durchzuführen.

Weiterhin danke ich Herrn Andreas Faulstich Diplom Psychologe und Wissenschaftlicher Mitarbeiter und EDV-Beauftragter am Campus Benjamin Franklin der Charite Universitätsmedizin Berlin für die Betreuung bei der statistischen Analyse der Ergebnisse.

Frau Dr. med. Petra Kastner danke ich für die kritische Durchsicht dieses Manuskriptes.

Herrn Boris Dimitrijeski danke ich ebenfalls für die kritische Durchsicht dieses Manuskriptes.

Herrn Dr. med. Boris Delvendahl danke ich für seine Mühe bei der kritischen Durchsicht dieses Manuskriptes

Frau Priv. -Doz. Pia Wülfing danke ich für die kritische Durchsicht dieses Manuskriptes.

Allen Ärztinnen, Ärzten, Schwestern und Pflegern sowie allen weiteren Mitarbeitern des Teams der Stroke Unit der Klinik und Poliklinik für Neurologie und Neurophysiologie der Charite Universitätsmedizin, Campus Benjamin Franklin.

Außerdem möchte ich mich auch bei allen Patienten und deren Angehörigen bedanken, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen, ohne sie diese Untersuchung nie hätte stattfinden können.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Ehefrau Frau Dr. med. Joke Tio, welche mich während des ganzen Studiums unterstützt hat und mir mit Ihrer Geduld und Liebenswürdigkeit immer zu Seite stand.

An dieser Stelle möchte ich meinen Eltern und Schwiegereltern für Ihre Unterstützung danken.

10. Erklärung

„Ich, Holger Kruck erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Patientencompliance in der medikamentösen Sekundärprävention von Schlaganfällen selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

15.11.2008