Aus der Klinik für Kardiologie,

Pneumologie & Angiologie der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. Malte Kelm

Überprüfung von Statin-Therapie-Nicht-Adhärenz bei Patient*innen mit koronarer Herzerkrankung durch eine Urinanalyse: die BIO-FACTS Machbarkeitsstudie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Daniel Dröge

2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Georg Wolff

Zweitgutachter: Prof. Dr. mult. Andrea Icks

Meiner Familie und meiner Partnerin gewidmet.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Originalarbeit:
Brockmeyer M., Chernyak N., Dröge D., Wessel H., Parco C., Hoss A., Vargas K., Lin Y., Rickert A., Ritz S., Icks A., Kelm M., Wolff G., Temme O., (09.01.2026) Biochemical urine analysis of atorvastatin and rosuvastatin by LC-MS: a pilot study of an objective method to assess non-adherence (BMC Cardiovascular Disorders), Artikel-Nr. 83

Posterpräsentation:
Dröge D., Wolff G., Brockmeyer M., Chernyak N., Wessel H., Parco C., Hoss A., Vargas K., Lin Y., Rickert A., Ritz S., Icks A., Kelm M., Temme O., Biochemische Urinanalyse von Atorvastatin und Rosuvastatin mittels LC-MS: Eine Pilotstudie zur objektiven Erfassung von Nicht-Adhärenz, vorgestellt am 04.03.2026 auf dem Symposium der Medical Research School Düsseldorf

Zusammenfassung

Eine zu geringe Erreichung der *Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin*(LDL-C)-Zielwerte stellt bei Patient*innen mit koronarer Herzkrankheit (KHK) trotz eindeutiger Leitlinienempfehlungen ein relevantes Versorgungsproblem dar. Eine wesentliche Ursache hierfür ist eine unzureichende Adhärenz. Bisher existieren keine etablierten Testverfahren, um Nicht-Adhärenz objektiv zu testen. Das vorliegende Promotionsvorhaben ist Teil eines interdisziplinären Kooperationsprojekts namens BIO-FACTS (Biochemische Urinanalyse der Statin-Adhärenz und assoziierter Faktoren bei koronarer Herzkrankheit) unter Leitung von Dr. med. M. Brockmeyer, Dr. PH N. Chernyak und Dr. rer. med. O. Temme. Die Durchführung des Vorhabens wurde durch eine Förderung der Forschungskommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unterstützt. Ziel der Arbeit war es, die Machbarkeit und Validität einer Methode zur objektiven Erfassung von Nicht-Adhärenz mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektroskopie (LC-MS) aus Urinproben zu untersuchen. Zur Validierung der Methode wurden Urinanalysen bei stationären Patient*innen mit gesicherter Statin-Einnahme sowie ärztliche Selbstversuche mit Messungen nach einmaliger Einnahme eines Statins durchgeführt. Untersucht wurden die hochpotenten Statine Rosuvastatin und Atorvastatin. Es wurde eine Sensitivität von etwa 90 % festgestellt. Wenn sieben Tage kein Statin eingenommen wurde, ist die Urinprobe im Testverfahren mit einer Genauigkeit von 90 % für Rosuvastatin und 100 % für Atorvastatin negativ. In einem zweiten Schritt wurde die Methode bei 130 Patient*innen in den kardiologischen Ambulanzen des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) angewendet. Bei den ambulanten Patient*innen konnte eine Nicht-Adhärenz von 13,8 % festgestellt werden. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass der objektive Nachweis von Nicht-Adhärenz aus Urinproben mittels LC-MS valide und praktikabel ist.

Abstract

Inadequate achievement of low-density lipoprotein cholesterol target values presents a significant clinical challenge in patients with coronary heart disease, despite clear guideline recommendations. A major cause of this is poor adherence to therapy with high-potency statins. To date, there are no established procedures for objectively testing non-adherence. This doctoral project is part of an interdisciplinary collaborative initiative called BIO-FACTS (Biochemical Urinalysis of Statin Adherence and Associated Factors in Coronary Heart Disease), led by Dr. M. Brockmeyer, Dr. N. Chernyak, and Dr. O. Temme. The project was funded by the Research Commission of the Faculty of Medicine at Heinrich Heine University Düsseldorf. The aim of the study was to investigate the feasibility and validity of objectively detecting non-adherence using liquid chromatography-mass spectrometry in urine samples. To validate the method, urine analyses were performed on inpatients with confirmed statin intake, as well as on healthy physician volunteers following a single dose of a statin. The high-potency statins rosuvastatin and atorvastatin were investigated. A sensitivity of approximately 90% was found. If no statin had been taken for seven days, the urine test was negative, achieving an accuracy of 90% for rosuvastatin and 100% for atorvastatin. This demonstrates a high specificity for non-adherence of more than one week. Subsequently, the method was applied to 130 patients in the outpatient cardiology clinics at Düsseldorf University Hospital. Non-adherence of 13.8% was found among the outpatients. In summary, it was shown that the objective detection of non-adherence from urine samples using LC-MS is valid and feasible.

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer Angiontensin-Converting-Enzym-Hemmer

Angina pectoris Brustenge

ASS Acetylsalicylsäure

AT1-Blocker Angiontensin-1-Rezeptorblocker

BMI Body-Mass-Index

CABG Koronararterien-Bypass (Coronary artery bypass grafting)

cAVK Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit

CCS Canadian Cardiovascular Society

DALYs Disability-adjusted life years

DHP-Blocker Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ

DIN Deutsche Industrie Norm

DPP4-Inhibitoren Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren

eGFR Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated glomerular filtration rate)

ESC European Society of Cardiology

GLP1-Agonisten Glucagon-like peptide-1 receptor-Agonisten

HbA1c Glykiertes Hämoglobin A1c

HDL-C High-Density-Lipoprotein-C

HFrEF Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (Heart failure with reduced ejection fraction)

ICD Implantierbarer-Cardioverter-Defibrillator

KHK Koronare Herzkrankheit (Coronary heart disease)

KIS Krankenhausinformationssystem

LC Flüssigchromatographie (Liquid chromatography)

LC-MS Flüssigchromatographie mit Massenspektroskopie (Liquid chromatography-mass spectrometry)

LDL-C Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin

LOD Nachweisgrenze (Limit of detection)

LOQ Bestimmungsgrenze (Limit of quantification)

m/z Masse zu Ladung

MRA Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten

MS Massenspektrometrie (Mass spectrometry)

n Anzahl der Messwerte (number)

NOAK Neue orale Antikoagulanzien

NSTEMI Nicht-ST-Hebungsinfarkt

NYHA New York Heart Association

pAVK Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCI Perkutane Koronarintervention (Percutaneous coronary intervention)

PCSK9-Inhibitoren Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitoren

SCORE2 Systematic Coronary Risk Evaluation 2

SGLT2-Inhibitoren Natrium-Glukose-Kotransporter-2-Inhibitoren
(Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor)

SSRI Selektive Serotonin-Wideraufnahme-Inhibitoren

STEMI ST-Strecken-Hebungsinfarkt

UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

UPLC Ultra Performance Liquid Chromatography

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung I

Abstract II

1. Einleitung 1

1.1. Epidemiologie und Bedeutung von koronarer Herzkrankheit 1

1.2. Pathophysiologie der KHK 2

1.3. Klinik, Diagnostik und Klassifikation 3

1.4. Therapie der KHK 4

1.4.1. Konservative Maßnahmen bei KHK 4

1.4.2. Medikamentöse Therapie der KHK 4

1.5. Prävention der KHK 4

1.5.1. Primärprävention der KHK 6

1.5.2. Sekundärprävention der KHK 7

1.6. Zielwerterreichung des LDL-C zur Sekundärprävention bei Patient*innen mit KHK 9

1.7. Epidemiologische Daten zur Adhärenz der Statintherapie und Gründe für Nicht-Adhärenz 10

1.8. Fragestellung und Hypothesen 13

2. Material und Methoden 14

2.1. Ethikvotum 14

2.2. Studienkonzept der BIO-FACTS-Studie 14

2.3. Entwicklung der Methodik 15

2.3.1. Vortestung der Messmethode bei freiwilligen ärztlichen Proband*innen 16

2.3.2. Validierung der Messmethode bei stationären Patient*innen 16

2.3.3. Validierung der Messmethode bei stationären Patient*innen über eine Woche 17

2.3.4. Validierung der Messmethode nach einmaliger Einnahme 17

2.4. Das BIO-FACTS-Studienkollektiv 17

2.5. Datenerhebung und Datenverarbeitung 19

2.5.1. Blutentnahme und Laborauswertung 19

2.5.2. Datenmanagement und Datensicherheit 19

2.5.3. In die Datenbank übertragene Informationen 19

2.5.4. Fragebogenerhebung 20

2.6. Urinanalyse mittels LC-MS 21

2.6.1. Ablauf der Urinanalyse 21
2.6.2. LC-MS als Nachweisverfahren 22
2.7. Statistische Untersuchung 23
2.8. Umgang mit fehlenden Daten 24
2.9. Nutzung von künstlicher Intelligenz zur grafischen Darstellung 24
3. Ergebnisse 25
3.1. Ergebnisse der Vortestung bei freiwilligen ärztlichen Proband*innen 25
3.2. Einstellungen des LC-MS-Messsystems 25
3.3. Validierungsergebnisse gemäß DIN32645 28
3.4. Ergebnisse der Validierung des Testverfahrens 29
3.4.1. Validierung bei stationären Patient*innen 29
3.4.2. Validierung bei stationären Patient*innen über eine Woche 30
3.4.3. Validierung nach einmaliger Einnahme 33
3.5. BIO-FACTS-Studienreihe 38
3.5.1. Beschreibung des BIO-FACTS-Studienkollektivs 38
3.5.2. Objektive Nicht-Adhärenz des BIO-FACTS-Kollektivs gemäß neuem Testverfahren 47
3.5.3. Univariate Analyse der Messwerte 49
4. Diskussion 53
4.1. Validierung der Messmethode 53
4.1.1. Vorteile und Schwächen der Messmethode 53
4.1.2. Die verschiedenen Kollektive der Validierungs-Reihen 54
4.1.3. Das Urinmessverfahren vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage und Leitlinienempfehlungen 54
4.2. BIO-FACTS-Studienreihe 56
4.2.1. Das BIO-FACTS-Studienkollektiv 56
4.2.2. Ergebnisse von Nicht-Adhärenz vor dem Hintergrund der Studienlage 57
4.3. Diskussion der Adhärenzerfassung über Urinanalysen 58
4.4. Vorteile und Limitationen der Studie 59
4.5. Ausblick 61
4.6. Schlussfolgerungen 63
5. Literaturverzeichnis 64
6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis 69

6.1. Abbildungsverzeichnis 69

6.2. Tabellenverzeichnis 70

7. Anhang 72

Danksagung

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie und Bedeutung von koronarer Herzkrankheit

Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere die koronare Herzkrankheit (KHK) haben weltweit und in Deutschland erhebliche Auswirkungen auf die Betroffenen und das Gesundheitssystem. Im Jahr 2015 führten kardiovaskuläre Erkrankungen zu schätzungsweise 17,9 Millionen Todesfällen weltweit, wobei die KHK mit etwa 8,9 Millionen Fällen die Haupttodesursache darstellte(1). Darüber hinaus wurden im selben Jahr etwa 110 Millionen Krankheitsfälle von KHK verzeichnet, mit der höchsten altersstandardisierten Prävalenz in Osteuropa (etwa 4000 Fälle pro 100.000 Menschen), gefolgt von Zentralasien und Zentraleuropa(1). Die Krankheitsbelastung durch KHK zeigt seit Jahren einen anhaltenden Anstieg(2). Die *Disability-adjusted life years* (DALYs) sind ein gesundheitsökonomisches Maß, um die Belastung einer Erkrankung zu beschreiben. Dieser Wert ist ein Maß für die Krankheitslast, welches sowohl die durch vorzeitigen Tod verlorenen Lebensjahre als auch die mit Krankheit verbrachten Lebensjahre unter Berücksichtigung der Einschränkung der Lebensqualität beschreibt. Zwischen 2005 und 2015 stiegen die DALYs für KHK um 11 % weltweit an, wohingegen die globalen DALYs aller Erkrankungen um etwa 3,5 % gesunken sind (2,3). Auch in Deutschland ist KHK die führende Todesursache(4). Im Jahr 2024 verstarben etwa 340.000 Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, von denen 20,7 %, etwa 70.700 Menschen, auf KHK entfielen(4). Nationale Daten von 2022 zeigen, dass etwa 4,9 Millionen Menschen an KHK erkrankt waren, was 8,3 % der über 30-Jährigen entspricht(5). Außerdem ist KHK die führende Ursachen für eine hohe Krankheitslast mit den höchsten DALYs in Deutschland(6). Das Lebenszeitrisiko, ab einem Alter von 45 Jahren an einer KHK zu erkranken, beträgt weltweit etwa 27 %(7). Menschen höheren Lebensalters sind besonders gefährdet, insgesamt sind Männer häufiger betroffen als Frauen(8). Zusätzlich spielt der Bildungsstand eine Rolle: Ein niedriger Bildungsgrad, insbesondere bei Frauen, erhöht das Risiko, an einer KHK zu erkranken(8). Die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems durch die Versorgung von Patient*innen mit

KHK ist enorm(4). Im Jahr 2023 lagen die Gesamt-Krankheitskosten für Deutschland bei ca. 492 Milliarden Euro(4). Davon entfielen 13,1 % auf Kreislauferkrankungen(4). Im Jahr 2023 beliefen sich die Gesamtkrankheitskosten auf etwa 5.900 Euro pro Einwohner(4). Den größten Anteil daran hatten Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems mit rund 780 Euro pro Einwohner(4).

1.2. Pathophysiologie der KHK

Bei der Entstehung der KHK spielt Atherosklerose eine wichtige Rolle. Während Arteriosklerose eher als Alterungsprozess zu verstehen ist, bei dem es zur Versteifung der arteriellen Gefäßwände durch Elastin-Brüche und zur Zunahme von Kollagenfasern kommt, beschreibt die Atherosklerose einen pathologischen Prozess mit Läsionen der Gefäß-Intima, einer Entzündungsreaktion gefolgt von einer Lipideinlagerung(9). Die Entzündungsreaktion führt zu einer Einwanderung von Immunzellen in die Gefäßwand(9). Es bildet sich ein cholesterin- und calciumreiches Polster, was als Atherom bezeichnet wird(10,11). Im Laufe der Zeit kann dieses Polster einreißen und durch die Anlagerung von Blutbestandteilen zur Thrombose und zum Gefäßverschluss führen(11).

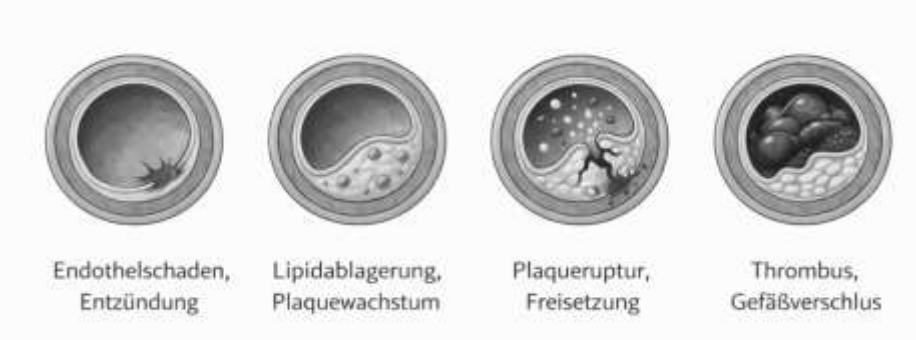


Abb. 1 Entstehung von Atherosklerose (KI-generierte Abbildung (OpenAI, DALL·E))

Häufig werden die Begriffe Atherosklerose und Arteriosklerose synonym oder überlappend verwendet(9). Bei der KHK spielen beide Prozesse eine Rolle. Der klinische Fokus liegt jedoch auf der Atherosklerose(11). Die Entwicklung einer Stenose im Gefäßsystem ist meist ein jahrelanger Prozess(11). Begünstigende Einflussfaktoren sind Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, hohes Alter, Nikotinabusus, Diabetes Mellitus und eine genetische Prädisposition(11).

Atherosklerose kann sich durch viele unterschiedliche Manifestationen äußern, da sie prinzipiell alle arteriellen Blutgefäße im Körper betreffen kann. Die Art und Weise ihrer klinischen Präsentation hängt davon ab, welche Gefäße betroffen sind und wie stark die Durchblutung beeinträchtigt wird. „Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die klinisch relevante Manifestation der Artherosklerose an den Herzkranzarterien“(10). Eine Stenose in einer Koronararterie kann es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch im Myokard führen, was das klinische Bild einer Angina pectoris (Brustenge) oder einen Myokardinfarkt zur Folge hat(10).

1.3. Klinik, Diagnostik und Klassifikation

Das Leitsymptome der KHK ist die Angina pectoris(10). Weitere, teils unspezifische Symptome wie Dyspnoe, Nausea oder ausstrahlende Schmerzen können auftreten(10). In der Differenzialdiagnostik von Brustschmerz stellen allerdings nicht kardiale Ursachen den überwiegenden Anteil dar(10). Angina pectoris wird grundsätzlich in eine stabile und eine instabile Form unterteilt(10). Die stabile Angina pectoris ist belastungsabhängig und bessert sich in Ruhe oder nach Gabe von Nitroglyzerin, während die instabile Form durch jede Erstmanifestation einer Angina pectoris oder Beschwerden bereits in Ruhe gekennzeichnet ist und als Verdachtsdiagnose eines akuten Koronarsyndroms gilt(10). Diagnostisch wegweisend sind eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung, das Schreiben eines Elektrokardiogramms und Laborwerte wie Troponin(10). Der Nachweis von Ischämie im Elektrokardiogramm oder eine Dynamik in den Troponin-Werten sprechen für eine akute Myokardschädigung und erfordern eine invasive Abklärung mittels Koronarangiographie und ggf. eine Therapie mittels perkutaner Koronarintervention (PCI)(12). Fehlen Hinweise auf eine akute Myokardschädigung erfolgt die Diagnostik nach der Vortest-Wahrscheinlichkeit für eine KHK, gegebenenfalls bei sehr hohem Risiko mit invasiver Abklärung durch eine Koronarangiographie(10). Zu Klassifikation der körperlichen Einschränkung bzw. der Schwere der Angina pectoris können der NYHA-(*New York Heart Association*, s. Tabelle 24) bzw. der CCS-(*Canadian Cardiovascular Society*, s. Tabelle 25)Score genutzt werden.

1.4. Therapie der KHK

Die Therapie der KHK umfasst konservative, medikamentöse, interventionelle und operative Maßnahmen, die individuell abgestimmt und geplant werden sollten. In der Therapie ist eine Differenzierung zwischen der akuten Manifestation im Sinne eines akuten Koronarsyndroms beziehungsweise Myokardinfarkts und der chronischen Form erforderlich. Während die akute KHK eine unmittelbare Intervention und Reperfusions-Therapie erfordert, steht bei der chronischen KHK die langfristige Sekundärprävention im Vordergrund. Da sich dieses Promotionsvorhaben auf die Sekundärprävention fokussiert, wird die akute Manifestation der KHK nicht weiter erläutert.

1.4.1. Konservative Maßnahmen bei KHK

Die konservativen Maßnahmen zur Therapie der KHK ähneln den präventiven Maßnahmen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die später detailliert beschrieben werden. Die Nationale Versorgungsleitlinie zur KHK empfiehlt die Modifikation von Lebensstilfaktoren wie Ernährung, körperliches Training je nach individueller Belastbarkeit, Nikotinverzicht und die Behandlung psychischer Komorbiditäten(10).

1.4.2. Medikamentöse Therapie der KHK

Für die Behandlung der chronischen KHK kommen insbesondere Medikamente zur Sekundärprävention zum Einsatz, die im Kapitel zur Sekundärprävention ausführlich beschrieben werden. Zur Anfallskupierung bei Angina pectoris können schnellwirksame Nitrate eingesetzt werden, die für den Bedarfsfall mit nach Hause gegeben werden können(10). Bei fortgeschrittener KHK und ausgeprägter Angina pectoris können langwirksame Nitrate, Betablocker, Kalziumkanalblocker, Ranolazin oder Ivabradin verordnet werden(10). Die Planung der Medikation erfolgt in Absprache mit den Patient*innen unter Berücksichtigung individueller Komorbiditäten und unerwünschter Arzneimittelwirkungen(10).

1.5. Prävention der KHK

Die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen wie der KHK lässt sich in Primär- und Sekundärprävention unterteilen. Beide Ansätze teilen zentrale Maßnahmen der konservativen Therapie, welche auf die Modifikation von

Risikofaktoren abzielen. Die gemeinsame Grundlage besteht in der Lebensstiloptimierung und gezielten Pharmakotherapie. Besonderheiten ergeben sich aus den spezifischen Anforderungen bei gesunden Menschen (Primärprävention) im Vergleich zu Patient*innen mit bereits bestehender KHK (Sekundärprävention). Nachfolgend werden zunächst die gemeinsamen Präventionsstrategien dargestellt, gefolgt von den Besonderheiten der Primär- und Sekundärprävention.

Die Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen wie der KHK beginnt mit der Bestimmung des individuellen 10-Jahres-Risikos(13). Das 10-Jahres-Risiko kann mithilfe des SCORE2-(*Systematic Coronary Risk Evaluation 2*)Scores berechnet werden, welcher im Anhang dargestellt ist (s. Abb. 15-18)(13). Der Score berücksichtigt zentrale Risikofaktoren wie Alter, systolischen Blutdruck, Geschlecht, Nikotinabusus und die Nicht-HDL-Blutfettwerte(13). Letztere werden durch Subtraktion des HDL-C-(*High-Density-Lipoprotein-C*)Werts vom Gesamtcholesterin-Wert ermittelt(13). Faktoren wie eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes Mellitus, chronische Niereninsuffizienz, familiäre Hypercholesterinämie sowie ethnische Unterschiede haben einen zusätzlichen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko(13). Basierend auf dem Risiko erfolgt eine Einstufung in geringes, moderates, hohes oder sehr hohes Risiko(13). Patient*innen mit KHK werden der höchsten Risikokategorie zugeordnet(13). Risikoadaptiert werden gezielte Maßnahmen zur Optimierung von kardiovaskulären Risikofaktoren eingeleitet, wobei die Lebensstilmodifikation an erster Stelle steht(13). Die aktuellen Leitlinienempfehlungen umfassen folgende Maßnahmen zur Optimierung von kardiovaskulären Risikofaktoren(13,14):

- **Optimierung der Blutfettwerte:** Abhängig vom Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen soll der LDL-C-Wert gesenkt werden. Bei niedrigem Risiko wird ein Zielwert unter 100 mg/dL angestrebt, bei sehr hohem Risiko wie bei Patient*innen mit KHK unter 55 mg/dL, bei rezidivierenden kardiovaskulären Ereignissen teilweise bis < 40 mg/dL.

- **Tabakverzicht:** Das Rauchen soll vollständig eingestellt werden.

- **Optimierung des arteriellen Blutdrucks:** Für Patient*innen unter 69 Jahren wird ein systolischer Blutdruck von 120-129 mmHg empfohlen. Bei Patient*innen ab 69 Jahren oder bei bestehender chronischer Niereninsuffizienz soll der Zielwert 130-139 mmHg betragen.

- **Körperliche Aktivität:** Wöchentlich werden 150-300 Minuten mäßig intensive oder 75-150 Minuten intensive aerobe Aktivitäten empfohlen.

- **Ernährung:** Eine ausgewogene Ernährung, insbesondere eine mediterrane Diät, wird zur Senkung des kardiovaskulären Risikos empfohlen. Eine salzreduzierte Kost hilft den Blutdruck zu senken. Der Verzehr von fettreichem Fisch mindestens einmal pro Woche ist ratsam, der Konsum von anderem Fleisch soll reduziert werden.

- **Gewichtsmanagement:** Bei Übergewicht oder Adipositas ist eine Gewichtsreduktion ratsam.

- **Psychische Unterstützung:** Patient*innen mit psychischen Erkrankungen sollen eine gezielte Unterstützung erhalten, um Lebensstiländerungen erfolgreich umsetzen zu können.

Nach dem Prinzip des Shared-Decision-Making und der partizipativen Entscheidungsfindung sollen individuelle Therapiepläne und Zielsetzungen entwickelt werden, um sowohl die Adhärenz als auch die Zufriedenheit der Patient*innen zu fördern(10). Eine ausführliche Aufklärung über Wirkung und unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie bzw. Lebensstiländerung ist dabei essenziell(10). Die nationale Versorgungsleitlinie empfiehlt zudem eine regelmäßige Überprüfung der Medikamenten-Adhärenz und der Lebensstilmodifikationen sowie, falls erforderlich, eine Anpassung und Optimierung der Therapie(10). Bei Nicht-Adhärenz soll eine aktive Unterstützung, gegebenenfalls mit psychologischer Begleitung, erfolgen(10).

1.5.1. Primärprävention der KHK

Die Primärprävention zielt darauf ab, die Entstehung einer KHK bei gesunden Personen zu verhindern. Im Vordergrund steht die Risikostratifikation mithilfe des SCORE2-Scores(13). Zentral ist die Beratung zur Reduktion modifizierbarer

Risikofaktoren. Bei niedrigem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erfolgt die Prävention hauptsächlich durch Lebensstiländerungen, darunter eine ausgewogene Ernährung, regelmäßige körperliche Aktivität und der Verzicht auf Nikotin(13). Sollten Blutdruck- oder Blutfettwerte trotz optimierter Lebensstilmaßnahmen nicht im Zielbereich liegen, kann ergänzend eine Pharmakotherapie in Betracht gezogen werden(13). Bei erhöhtem Risiko werden zusätzlich gezielte pharmakologische Maßnahmen eingeleitet, wie Statine zur Lipidsenkung oder Antihypertensiva(13).

1.5.2. Sekundärprävention der KHK

Die Sekundärprävention richtet sich an Patient*innen mit bestehender KHK und verfolgt das Ziel, Komplikationen zu vermeiden und die Krankheitsprogression zu verlangsamen. Ein zentraler Bestandteil ist die frühzeitige Diagnostik, um rechtzeitig therapeutische Maßnahmen einzuleiten(10). Die Kontrolle des Blutdrucks ist essenziell, um den Krankheitsprogress zu verlangsamen oder zu verhindern(14). Bei leicht erhöhtem Blutdruck wird eine Lebensstilmodifikation empfohlen, bei Hypertonie Grad I oder höher (Blutdruck systolisch > 139 mmHg oder diastolisch > 89 mmHg) soll eine Pharmakotherapie angeboten werden(14). Erstlinientherapeutika zur Senkung des arteriellen Blutdrucks sind: ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker, Kalziumkanalblocker und Diuretika(14). Falls mehrere Antihypertensiva zum Einsatz kommen, sollen Kombinationspräparate mit zwei Wirkstoffen in einer Tablette bevorzugt eingesetzt werden, um die Medikamenten-Adhärenz zu steigern(14). Zur Rauchentwöhnung wird professionelle Hilfe sowie eine Nikotinersatztherapie empfohlen, um die Erfolgswahrscheinlichkeit zu erhöhen(13). Zudem können Medikamente wie Vareniclin oder Bupropion die Entwöhnung unterstützen(13). Stress wirkt sich negativ auf das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen aus und soll bei der Sekundärprävention berücksichtigt werden(13). Psychotherapeutische Verfahren zur Stressbewältigung können das kardiovaskuläre Outcome verbessern(13). Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) können bei mittelschweren oder schweren depressiven Episoden erwogen werden(13). Nach einem Myokardinfarkt sollten SSRI, Selektive-Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und trizyklische Antidepressiva jedoch vermieden werden(13). Darüber hinaus spielt die kardiologische Rehabilitation eine wichtige

Rolle(10). Sie verfolgt einen multidisziplinären Ansatz, bei dem sportliche Übungen, Schulungen und die Optimierung der Risikofaktoren unter ärztlicher Aufsicht erfolgen(10). Langfristig ist eine engmaschige Betreuung essenziell, um die Adhärenz zu fördern und eine kontinuierliche Anpassung der Therapie sicherzustellen(10). Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sowie eine umfassende Aufklärung der Patient*innen über Krankheitssymptome und Warnsignale unterstützen diesen Prozess und tragen zur Verbesserung der Lebensqualität und der Prognose bei(10). Die Ziele der Sekundärprävention umfassen die Senkung von Mortalität und Morbidität, die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse, den Erhalt der körperlichen Belastungsfähigkeit und die Verbesserung der Lebensqualität(10).

1.5.2.1. Optimierung der Gerinnung und der Blutzuckerstoffwechsellage

Die Empfehlungen der *European Society of Cardiology* (ESC) zur Gerinnungsoptimierung bei Patient*innen mit KHK umfasst Folgendes(14): Aspirin (100mg) sollte lebenslang einmal täglich eingenommen werden, bei Unverträglichkeit kann Clopidogrel (75 mg) verwendet werde. Nach einem akuten Koronarsyndrom mit Stentimplantation sollte Aspirin (100 mg) in Kombination mit einem P2Y12-Inhibitor für mindestens 12 Monate eingenommen werden, im Verlauf kann ein Absetzen des P2Y12-Inhibitors erwogen werden(14). Bei Patient*innen mit Diabetes Mellitus wird ein glykierter Hämoglobin A1c-(HbA1c)Zielwert unter 7 % angestrebt(14).

1.5.2.2. Optimierung der Lipidwerte

Neben der Rauchentwöhnung ist die LDL-C-Senkung am wirksamsten und kosteneffizientesten(15). Die absolute Reduktion des kardiovaskulären Risikos ist proportional zur relativen LDL-C-Reduktion(16), wobei selbst geringfügige LDL-C-Senkungen das Risiko signifikant verringern(14). Für Patient*innen mit KHK sollte der LDL-C-Wert < 55 mg/dL liegen, wobei gilt: je niedriger, desto besser(14). Studien zeigten, dass LDL-C-Werte unterhalb von 55 mg/dL mit einem besseren Outcome-Ergebnis assoziiert sind(14).

Mittel der ersten Wahl sind die Statine, insbesondere Rosuvastatin und Atorvastatin, die in Hochdosis-Therapie (20 mg bzw. 40 mg) das LDL-C um über 50 % und in mittlerer Dosis (10 mg bzw. 20 mg) um 30-49 % senken

können(17). Alternativen bei Unverträglichkeiten sind Ezetimib oder PCSK9-Inhibitoren(10).

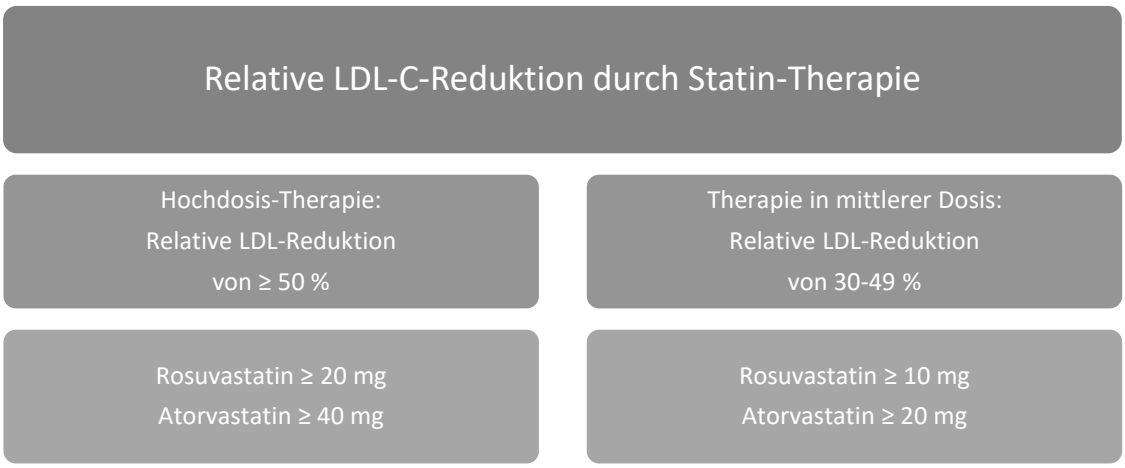


Abb. 2 Vergleich Hochdosis-Statintherapie und Therapie in mittlerer Dosis(17)

1.6. Zielwerterreichung des LDL-C zur Sekundärprävention bei Patient*innen mit KHK

Studien zeigten, dass lediglich 24-33 % der Patient*innen aus Ost- und Mitteleuropa den LDL-C-Zielwert gemäß den aktualisierten Leitlinien von 2019 erreichten(18,19). Besonders problematisch ist die Situation bei Patient*innen mit hohem oder sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, welche die LDL-C-Zielwerte besonders selten erreichten(20). In einer großen multizentrischen Studie, die in über 27 Ländern durchgeführt wurde, erreichten lediglich 29 % der Patient*innen den gemäß früheren Leitlinien definierten LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl(21). Ein LDL-C-Wert von > 100 mg/dL wurde bei 37 % der untersuchten Patient*innen festgestellt(21). Unter den Patient*innen, die eine lipidsenkende Therapie erhielten, lag die Zielwerterreichung (< 70 mg/dL) bei 32 %(21). Es bestehen verschiedene Gründe für das Nicht-Erreichen des LDL-C-Zielwerts: Lediglich 20 % der Patient*innen in der Primärprävention und 38 % der Patient*innen in der Sekundärprävention, jeweils mit sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, erhielten eine Hochdosis-Statintherapie(19). Brockmeyer et al. zeigten, dass das Wissen über die LDL-C-Zielwerte bei Patient*innen nur unzureichend ausgeprägt ist(22). In einer Befragung von 203 Patient*innen mit Diabetes Mellitus wussten etwa 53 % ihren Zielwert für HbA1c, aber nur ca. 2,4 % kannten ihren Zielwert für LDL-C(22). Die Zielwerterreichung

in dieser Studie lag bei etwa 61 % für HbA1c-Wert und bei 40 % für LDL-C unter 70 mg/dL gemäß der älteren Version der Leitlinie(22). Mangelnde Vertrautheit der seit 2019 aktualisierten ESC-Leitlinie, Zögern bei Patient*innen mit dem Beginn einer Hochdosis-Statin-Therapie und Bedenken hinsichtlich Nebenwirkungen werden als weitere Gründe beschrieben(19). Taboun et al. führten 2021/2022 eine Befragung unter Allgemein- und Hausärzt*innen in der Primärversorgung Kanadas durch, die Patient*innen nach einem akuten Koronarsyndrom betreuten(23). Die Ergebnisse zeigten, dass 41,6 % der Befragten die Verantwortung für die Lipidtherapie eher bei Spezialist*innen sahen als bei sich selbst(23). Zudem kannten nur etwa 63 % der Ärzt*innen die korrekten LDL-C-Zielwerte gemäß den Leitlinien(23). Auffällig war, dass rund 81 % der Teilnehmenden fälschlicherweise annahmen, dass PCSK9-Inhibitoren Medikamente zur Behandlung von Diabetes Mellitus seien(23). Eine große retrospektive Analyse bei Patient*innen mit Dyslipidämie aus Deutschland zeigte, dass 71 % der Patient*innen die Statintherapie innerhalb eines Zeitraums von 300 Tagen vorzeitig abbrachen(24). Studien zeigten, dass Patient*innen mit hoher Adhärenz zu Statinen signifikant häufiger die empfohlenen LDL-C-Zielwerte erreichten, wohingegen eine moderate oder geringe Adhärenz die LDL-C-Reduktion suboptimal gestaltete und die Zielerreichung erschwerte(25). Die Sicherstellung hoher Adhärenzraten bleibt eine Herausforderung, im Therapieverlauf sinkt die Adhärenz deutlich ab(25). Adhärenz ist maßgeblich für das Erreichen des LDL-C-Zielwerts mitverantwortlich und damit wichtig für eine erfolgreiche Sekundärprävention (25).

1.7. Epidemiologische Daten zur Adhärenz der Statintherapie und Gründe für Nicht-Adhärenz

Studien zeigten, dass nur 49-54 % der Patienten eine gute Adhärenz bei der Therapie mit Statinen aufwiesen(26,27). Eine Studie aus Taiwan, welche auf Krankenkassendaten und der darin dokumentierten Regelmäßigkeit der Statinverschreibungen basiert, zeigte, dass die Adhärenz nach der Erstverordnung im Zeitverlauf abnimmt: Nach sechs Monaten lag der Anteil an adhärenten Patient*innen bei 71 %, nach zwei Jahren bei 47 % und nach sieben Jahren bei 42 %(28). Osman et al. führten bei 106 Patient*innen eine LC-MS-basierte Analyse zum Nachweis von 70 kardiovaskulär wirksamen

Medikamenten durch und ermittelten eine Adhärenzrate von lediglich 34 % für Statine(29). Folgende Faktoren korrelierten mit einer verminderten Adhärenz(27,30,31):

- **Demografische Faktoren:** niedriges bzw. hohes Alter, weibliches Geschlecht
- **Gesundheits- und Krankheitsfaktoren:** hohe Komorbidität, Nikotinabusus, Alkoholabhängigkeit, erstmalige Verordnung eines Statins, Therapie im Rahmen der Primärprävention, komplexes Medikamentenregime, Misstrauen in Medikamente
- **Sozioökonomische Faktoren:** hohe Medikamentenzuzahlungen, niedriges Einkommen, niedriger Bildungsgrad
- **Gesundheitszustand und Krankheitsgeschichte:** Fehlen kardiovaskulärer Vorerkrankungen, Fehlen von Diabetes Mellitus, Fehlen einer arteriellen Hypertonie, weniger als zwei Blutfettuntersuchungen in der Krankengeschichte, Medikamentennebenwirkungen.

Ein weiterer Grund für die Nicht-Adhärenz sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Etwa 10-15 % der Patient*innen berichten über myopathische Nebenwirkungen(32). In seltenen Fällen kann es bis zur Rhabdomyolyse kommen(32). Die ESC-Leitlinie zum Management der Dyslipidämie weist darauf hin, dass der Nocebo-Effekt einen Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen hat(32). Gupta et al. untersuchten das Auftreten von myopathischen Nebenwirkungen, erektiler Dysfunktion, Schlafstörungen und kognitiven Beeinträchtigungen unter Statintherapie und stellten fest, dass Patient*innen, die wussten, dass sie Atorvastatin und kein Placebo einnahmen, signifikant häufiger von myopathischen Schmerzen berichteten(33). Wechselwirkungen mit Medikamenten, die Einfluss auf das Cytochrom-P450-System haben, sollten ebenfalls berücksichtigt werden (32). Eine niedrige Adhärenz ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert(34). Die Überprüfung der Machbarkeit einer objektiven Messmethode zur Erfassung von Statin-Nicht-Adhärenz aus Urinproben schafft die methodische Grundlage für den zukünftigen Einsatz in Forschung und in

klinischer Praxis. Darauffolgend können Interventionen zur Steigerung der Adhärenz gezielt eingesetzt werden. Weitere Vorteile sind die hohe Messgenauigkeit und die Möglichkeit, mehrere Medikamente simultan zu detektieren(35). Es existieren bereits mehrere Studien, in denen die Adhärenz bei Patient*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen, etwa nach transitorischer ischämischer Attacke, Herzinsuffizienz oder Diabetes Mellitus, mittels LC-MS-Analytik untersucht wurde(36-38). Allerdings fehlen in den bisher veröffentlichten Arbeiten detaillierte Angaben zu den eingesetzten Testverfahren(36-38). Informationen über Testgenauigkeit, Nachweisdauer der untersuchten Substanzen, zu den konkreten Nachweisgrenzen sowie zu potenziellen Messproblemen oder Limitierungen der Methodik sind bisher nur unzureichend vorhanden(36-38).

1.8. Fragestellung und Hypothesen

Das Ziel dieses Promotionsvorhabens ist es, die Machbarkeit einer objektiven Messmethode zur Erfassung von Nicht-Adhärenz bei einer Pharmakotherapie mit Statinen zu überprüfen.

- **Forschungsfragestellung:** Kann eine objektive und präzise Erfassung von Statin-Nicht-Adhärenz über die Analyse von Urinproben mittels LC-MS durchgeführt werden?
- **Forschungshypothese:** Nicht-adhärente Patient*innen, die das Statin länger als eine Woche vor der Urinprobenentnahme nicht eingenommen haben, bekommen ein negatives Testergebnis. Patient*innen, die das Statin innerhalb einer Woche vor Urinproben-Untersuchung eingenommen haben, bekommen ein positives Testergebnis.

Bei der Entwicklung des Testverfahrens ist es wichtig, dass das Messverfahren effizient, objektiv, reliabel und valide ist. Außerdem verfolgt diese Arbeit das Ziel, die Prävalenz von Nicht-Adhärenz in der Zielpopulation mithilfe des objektiven LC-MS-Verfahrens zu bestimmen. Diese Daten sind von besonderem Interesse für weitere Forschungsprojekte der Arbeitsgruppe aus dem Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie und der Klinik für Kardiologie, Pneumologie & Angiologie.

2. Material und Methoden

2.1. Ethikvotum

Die BIO-FACTS-Studie, unter der Studiennummer 2022-1927, erhielt am 04.07.2022 ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Seitens der Ethikkommission bestehen keine Einwände gegen die Durchführung dieser prospektiven Querschnittsstudie, die gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt wurde.

2.2. Studienkonzept der BIO-FACTS-Studie

BIO-FACTS ist eine monozentrische prospektive Querschnitt-Pilotstudie, die durch ein Forschungsteam der Klinik für Kardiologie, Pneumologie & Angiologie (Leitung durch Dr. med. M. Brockmeyer) und dem Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie (Leitung durch Dr. PH N. Chernyak) sowie dem Institut für Rechtsmedizin (Leitung durch Dr. rer. med. O. Temme) durchgeführt wurde. Die Studie ist im internationalen Register ClinicalTrials.gov unter der ID NCT05814692 gelistet, Erstregistrierung war am 03.04.2023.

Das Gesamtkonzept der Studie zielt darauf ab, einen neuartigen Ansatz zur objektiven Bestimmung von Nicht-Adhärenz bei Statin-Dauertherapie bei Patient*innen mit KHK mittel LC-MS aus Urinproben zu etablieren, methodisch zu validieren und anschließend mit der subjektiven Erfassung durch standardisierte Fragebögen zu vergleichen. Durch die Auswertung der Fragebögen wurden Merkmale von Patient*innen herausgefunden, welche mit Nicht-Adhärenz assoziiert sind, um in Folgestudien gezielte Interventionen zur Förderung von Adhärenz untersuchen zu können. Die BIO-FACTS-Studie wurde durch zwei Promotionsvorhaben mit komplementären Schwerpunkten begleitet. Als Doktorand der Klinik für Kardiologie, Pneumologie & Angiologie liegt der Fokus dieses Promotionsvorhabens auf der Etablierung und Validierung der objektiven Messmethode zur Erfassung von Nicht-Adhärenz mittels LC-MS. Das Promotionsvorhaben der Doktorandin des Instituts für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie Hanna Wessel mit dem Namen „Durchführbarkeit einer Umfragemethode zur Bewertung der Adhärenz und möglicher Faktoren, die mit der Nicht-Adhärenz an der Statintherapie verbunden sind“ hat die Auswertung

der Fragebögen mit Identifikation von mit Nicht-Adhärenz assoziierten Patient*innenmerkmalen und dem Vergleich von subjektiver und objektiver Nicht-Adhärenz zum Ziel gehabt.

2.3. Entwicklung der Methodik

Das methodische Vorgehen zur Etablierung und Validierung der Testmethode gliedert sind in vier streng voneinander abgegrenzte Validierungsschritte. Die Testreihen wurden teilweise als Selbstversuche mit freiwilliger Teilnahme von ärztlichen Proband*innen und teilweise mit stationären Patient*innen der Klinik für Kardiologie, Pneumologie & Angiologie durchgeführt.

1. Die erste Phase umfasste die *Vortestung bei freiwilligen ärztlichen Proband*innen*. Zu Beginn haben wir eine Vortest-Reihe mit freiwillig teilnehmenden Ärzt*innen durchgeführt, anhand derer die Einstellung der Messsysteme vorgenommen wurden. Diese Einstellungen sind für alle darauffolgenden Messungen beibehalten worden.
2. Die zweite Phase umfasste die *Validierung bei stationären Patient*innen*. Dort wurde die Testmethode erstmalig an stationären Patient*innen angewendet.
3. Die dritte Phase umfasste die *Validierung bei stationären Patient*innen über eine Woche.* Die Testmethode wurde in dieser Phase an stationären Patient*innen über eine Woche angewendet.
4. Die vierte Phase umfasste die *Validierung nach einmaliger Einnahme*. Hier wurde die Methode erneut durch freiwillige ärztliche Selbstversuche nach einmaliger Einnahme von Rosuvastatin bzw. Atorvastatin getestet. Ziel war es zu ermitteln, wann die Statine im Urin nicht mehr nachweisbar sind.

Erst nach den vier Phasen der Validierung wurde die Testmethode an den Patient*innen der BIO-FACTS-Studienreihe in den Ambulanzen der Klinik für Kardiologie, Pneumologie & Angiologie angewendet.

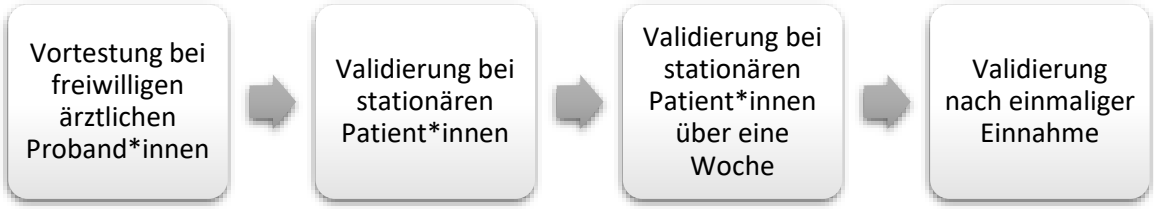


Abb. 3 Übersicht zum Ablauf der Validierung der Methodik

2.3.1. Vortestung der Messmethode bei freiwilligen ärztlichen Proband*innen

Im ersten Schritt zur Entwicklung der Methodik wurde eine Selbsttestung mithilfe von insgesamt zehn Ärzt*innen durchgeführt. Dabei nahmen die freiwillig teilnehmenden Ärzt*innen abends entweder 80 mg Atorvastatin oder 40 mg Rosuvastatin ein, gefolgt von der Gewinnung von Urinproben an den Tagen Eins, Zwei und Drei. Die zeitlichen Abstände zwischen der Einnahme des Medikaments und der Entnahme der Urinproben betrugen in etwa 12, 36 bzw. 60 Stunden. Mit dieser Vortestung wurde abgeschätzt, ab welchem Zeitraum eine Nicht-Einnahme auch ein negatives Testergebnis zur Folge hat. Durch diese Ergebnisse wurde ein geeignetes Zeitfenster für die späteren Messungen festgelegt. Die Selbstversuche wurden von Ärzt*innen der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie durchgeführt, die mit Wirkung und Nebenwirkungen der Statine vertraut sind. Alle teilnehmenden Ärzt*innen nahmen das Medikament freiwillig ein. Es bestand kein Abhängigkeitsverhältnis zur Studienleitung.

2.3.2. Validierung der Messmethode bei stationären Patient*innen

Der zweite Schritt der Validierung wird als *„Validierung der Messmethode bei stationären Patient*innen“* bezeichnet. Dort wurde untersucht, ob die Ergebnisse der Selbstversuche auch auf Patient*innen mit unterschiedlichen Vorerkrankungen übertragbar sind. 21 stationäre Patient*innen der kardiologischen Stationen mit Statin-Dauermedikation wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patient*innen gaben nach einer Aufklärung eine Einwilligungserklärung (s. Abb. 20) ab. Am Abend zwischen 18 und 20 Uhr vor der Probenentnahme wurde die Einnahme des Statins durch die Doktorand*innen überwacht. Am folgenden Morgen zwischen 6 und 10 Uhr

erfolgte die Urinprobengewinnung. Außerdem wurden medizinische Informationen wie Vorerkrankungen, Nieren- und Blutfettwerte erhoben.

2.3.3. Validierung der Messmethode bei stationären Patient*innen über eine Woche

Der dritte Schritt wird als *„Validierung der Messmethode bei stationären Patient*innen über eine Woche“* bezeichnet. Es wurde der zeitliche Verlauf der Statin-Wert gemäß LC-MS im Urin bei überwachter Statin-Dauereinnahme untersucht. Der Studieneinschluss erfolgte nach einer Aufklärung und dem Unterzeichnen einer Einwilligungserklärung (s. Abb. 20). Die Einnahme des Statins wurde abends durch die Doktorand*innen überwacht und die Urinproben wurden an den Tagen Eins, Zwei, Drei, Fünf und Sieben jeweils morgens gewonnen. Die Einnahme des Medikaments erfolgte zwischen 18 und 20 Uhr, die Urinprobengewinnung zwischen 6 und 10 Uhr morgens. Außerdem wurden medizinische Informationen wie Vorerkrankungen, Nierenwerte und Blutfettwerte erhoben.

2.3.4. Validierung der Messmethode nach einmaliger Einnahme

Der letzte Schritt wird als *„Validierung der Messmethode nach einmaliger Einnahme“* bezeichnet. Es wurde untersucht, in welchem Zeitraum ein Nicht-Nachweis des Statins im Urin sicher auf eine Nicht-Einnahme über mehrere Tage hinweist. Dieser Teil wurde erneut als ärztlicher Selbstversuch durchgeführt. Eine Gruppe von Ärzt*innen nahm einmalig 20 mg Rosuvastatin, eine andere Gruppe nahm einmalig 40 mg Atorvastatin ein. Die Dosis wurde niedriger als in der Vortest-Reihe gewählt, weil diese Dosis am häufigsten bei Patient*innen verordnet wird. Die Einnahme des Medikaments erfolgte um 18 Uhr abends. Die Proben wurden an den Tagen Eins, Zwei, Drei und Sieben zwischen 6 und 10 Uhr morgens nach den bereits beschriebenen Prinzipien gewonnen und analysiert. Ziel war es, zeitliche Grenzen zu definieren, innerhalb derer der Nachweis des Statins zuverlässig möglich ist und ein Nicht-Nachweis auf eine mehrtägige Nicht-Einnahme hinweist.

2.4. Das BIO-FACTS-Studienkollektiv

Im Rahmen der BIO-FACTS-Studienreihe wurden Patient*innen rekrutiert, die ambulant in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie & Angiologie am UKD

versorgt wurden. Die Rekrutierung erfolgte durch die Doktorandin des Instituts für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie sowie durch mich als Doktorand der Klinik für Kardiologie, Pneumologie & Angiologie.

Einschlusskriterien:
Teilnahmevoraussetzung war eine diagnostizierte KHK sowie eine bestehende Dauerverordnung von Atorvastatin oder Rosuvastatin.

Ausschlusskriterien:

- Patient*innen mit bestehender Dialysetherapie wurden nicht eingeschlossen, da derzeit unklar ist, ob der Statin-Nachweis im Urin bei terminaler Niereninsuffizienz mittels LC-MS verlässlich möglich ist.

- Patient*innen mit Demenz oder kognitiven Einschränkungen wurden ausgeschlossen, da die selbstständige und unbeeinflusste Beantwortung des umfassenden Fragebogens sichergestellt sein sollte.

Nach den ersten 30 Studieneinschlüssen wurden außerdem nur noch Patient*innen unter 75 Jahren eingeschlossen. Die untersuchte Studienpopulation soll von potenziellen Interventionen zur Steigerung der Therapieadhärenz profitieren können. Interventionen zur Steigerung von Adhärenz werden in bereits geplanten Folgestudien der Arbeitsgruppe untersucht.

Die Rekrutierung begann in der Allgemein- und Spezialambulanz der Kardiologie. Die Allgemeinambulanz wird von Patient*innen mit unterschiedlichen kardiologischen Krankheitsbildern besucht. Die Spezialambulanz beschäftigt sich mit besonderen Krankheitsbildern wie angeborenen Herzfehlern oder der Nachsorge nach Transkatheter-Aortenklappen-Intervention. Zu den weiteren spezifischen Bereichen dieser Ambulanz gehören die Mitralklappen-Sprechstunde, die Lipidambulanz sowie die Herzinsuffizienz- und Herztransplantationsambulanz. Zur Steigerung der Fallzahlen wurden im weiteren Studienverlauf Patient*innen aus der kardiologischen Tagesklinik sowie aus der Privatambulanz in die Studie eingeschlossen.

2.5. Datenerhebung und Datenverarbeitung

Alle teilnehmenden Patient*innen haben eine schriftliche Aufklärungs- und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie (s. Abb. 20) unterzeichnet. Diese Erklärung informierte die Patient*innen umfassend über die Studienziele, das Studiendesign, mögliche Risiken, Nutzen, die Datenverarbeitung, den Datenschutz, ihre Rechte sowie die Versicherungsbedingungen. Zudem enthielt die Erklärung die Kontaktdaten der Studienleitung, an die sich die Patient*innen bei Fragen oder Problemen wenden konnten. Eine unterschriebene Version wurde im Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie sicher verwahrt. Alle Studienteilnehmer*innen erhielten eine Kopie der Erklärung zur eigenen Aufbewahrung.

2.5.1. Blutentnahme und Laborauswertung

Alle Patient*innen erhielten eine Blutentnahme. In der Regel erfolgte die Blutanalyse bereits im Rahmen der kardiologischen Untersuchung in der Ambulanz, sodass keine zusätzliche Blutentnahme für die Studie erforderlich war. Bestimmt wurden LDL-C, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und, bei Patient*innen mit Diabetes Mellitus, auch der HbA1c-Wert. Die Analysen erfolgten über das Zentrallabor des UKD. Die Doktorand*innen sichteten die Laborergebnisse. Bei Abweichungen von der Norm wurden die Werte individuell mit Dr. med. Maximilian Brockmeyer besprochen, um nötige therapeutische Maßnahmen frühzeitig einleiten zu können.

2.5.2. Datenmanagement und Datensicherheit

Alle Informationen aus den Fragebögen sowie die medizinischen Daten aus dem Krankenhausinformationssystem (KIS) Medico® wurden in eine Datenbank eingetragen, die mit Microsoft Excel® auf dem K-Laufwerk des UKD geführt wurde. Der Ordner war ausschließlich für die an der Studie beteiligten Personen zugänglich. Die Patient*innen wurden dabei pseudonymisiert und erhielten eine eindeutige Identifikationsnummer. Die Pseudonymisierungsliste wurde von den Doktorand*innen geführt, regelmäßig abgeglichen und aktualisiert sowie verschlossen im UKD aufbewahrt.

2.5.3. In die Datenbank übertragene Informationen

Aus dem KIS Medico® wurden folgende Daten in die Datenbank übertragen:

Demografische Daten	Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Einschlussdatum, besuchte Ambulanz, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Staatsangehörigkeit, Private Krankenversicherung
Diabetes Mellitus	Typ und aktuelle Therapie
Arterielle Hypertonie	Vorliegen und Therapie
Chronische Nierenerkrankung	
Apoplex	Vorliegen und Art des Apoplex
KHK	Diagnosezeitpunkt
Herzinfarkt	Stattgefundene Herzinfarkte, ST-Hebungsinfarkt (STEMI) oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI), Herzkatheteruntersuchungen
Koronararterien-Bypass (CABG)	
Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HFrEF)	Ejektionsfraktion unter 40 %
ICD (Implantierbarer-Cardioverter-Defibrillator)	
Scores zur Bestimmung der Krankheitsbelastung	CCS-Score und NYHA-Score
Arterielle Verschlusskrankheit	Vorliegen einer peripheren (pAVK) oder zerebralen Arterienverschlusskrankheit (cAVK)
Medikamenteneinnahme	Gerinnungshemmer, Antihypertensiva, Antidiabetika, Lipidsenker, Statin-Einnahme am Morgen, Hochdosis-Statin-Therapie, Anzahl der Medikamente im Medikamentenplan
Laborwerte	Gesamt-Cholesterin, HDL-C, LDL-C, eGFR, HbA1c
Blutdruckwert	Ruhe-Blutdruckwert bei Ambulanzbesuch
Ärztliche Anbindung	Anbindung an Hausarzt, Kardiologen und kardiologische Ambulanzen des UKD

Tabelle 1 Erhobene Informationen aus dem Krankenhausinformationssystem Medico®

2.5.4. Fragebogenerhebung

Im Rahmen der BIO-FACTS-Studie wurde zusätzlich eine standardisierte Fragebogenerhebung durchgeführt, um relevante Patient*innenmerkmale zu erfassen, die mit Nicht-Adhärenz assoziiert sind. Der Fragebogen umfasste folgende Inhalte: demografische Informationen, Gesundheitsverhalten sowie

psychosoziale und medizinische Faktoren, welche die Adhärenz beeinflussen könnten. Zu den Merkmalen gehörten unter anderem Bildungsstand, sozioökonomische Daten sowie Angaben zu Lebensstilfaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum und körperlicher Aktivität. Weitere Fragen bezogen sich auf die Krankheitswahrnehmung, Einstellung zur medikamentösen Therapie, das Verständnis der Statinbehandlung sowie mögliche Barrieren und Motivationen zur regelmäßigen Medikamenteneinnahme. Die Analyse der Fragebögen sollte spezifische Prädiktoren für Nicht-Adhärenz identifizieren, welche als Ansatzpunkte für zukünftige Interventionen zur Steigerung der Therapieadhärenz genutzt werden können. Die ausgefüllten Fragebögen wurden ebenfalls gesichert im Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie verwahrt. Die Auswertung der Fragenbögen und die Analyse der Patient*innenmerkmale war Teil der Dissertation von Hanna Wessel und wird im Verlauf dieser Dissertation nicht weiter behandelt. Der angewendete Fragebogen befindet sich im Anhang (s. Abb. 19).

2.6. Urinanalyse mittels LC-MS

Die Urin-Analysen wurden am Institut für Rechtsmedizin unter der Leitung von Dr. rer. med. Oliver Temme (Studienleitung Rechtsmedizin) und Annette Rickert mittels LC-MS durchgeführt. Die Institutsleitung obliegt Prof. Dr. med. Stefanie Ritz.

2.6.1. Ablauf der Urinanalyse

Der Ablauf gliedert sich in die Organisation und in die Durchführung der Probenentnahme, den Transport sowie die Lagerung und Analyse der Proben.

2.6.1.1. Probengewinnung und -aufbereitung

Die Urinprobengewinnung erfolgte selbstständig durch die Studienteilnehmer*innen auf den Toiletten der Ambulanz des UKD. Der Urin wurde von den Teilnehmer*innen in einen Urinprobenbecher gegeben. Unmittelbar danach erfolgte die Umfüllung in ein Vakuumröhrchen durch die Doktorand*innen. Um die Proben vor Licht zu schützen, wurden die Röhrchen in einen lichtundurchlässigen Briefumschlag verpackt und in dem Eisfach der kardiologischen Ambulanz bei -18 °C gelagert. Am Ende des Rekrutierungstages wurden die Urinproben zum Institut für Rechtsmedizin transportiert, was ca. fünf

Minuten in Anspruch genommen hat, wodurch die Kühlkette aufrechterhalten blieb. Im Institut für Rechtsmedizin wurden die Proben lichtgeschützt bei -18 °C gelagert.

2.6.1.2. LC-MS-Analyse

Für die Analyse wurden 150 µL aus jeder Urinprobe entnommen und mit 150 µL einer Acetonitril-Wasser-Mischung versetzt. Nach Mischen auf einem Vibrationsmischer und Zentrifugation wurden 100 µL des Überstands in ein Probengebervial überführt, von dem 10 µL in das LC-MS-System injiziert wurden.

2.6.1.3. Gerätespezifikationen

Die Analyse erfolgte auf einem Acquity Ultra Performance LC-System von Waters mit dem Tandem-Massenspektrometer ACQ-TQD#QBA627, welches über Elektrospray-Ionisierung, Säulenofen, Binary Solvent Manager und Sample Manager verfügt. Die Methodik wurde gemäß den Kriterien der Deutschen Industrie Norm (DIN) 32645 validiert. Selektivität, Langzeitstabilität, Nachweis- und Bestimmungsgrenze wurden untersuchen. Zusätzlich wurden Wiederfindungs- und Matrixeffekte analysiert.

2.6.2. LC-MS als Nachweisverfahren

LC-MS ermöglicht den Nachweis von definierten Molekülen in biologischen Proben(39). Das Nachweisverfahren besteht aus der Kopplung von Flüssigchromatographie (LC) und der Massenspektrometrie (MS)(39).

2.6.2.1. Flüssigchromatographie (LC)

Die Trennung der Probe basiert auf den unterschiedlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften, um die Bestandteile im nächsten Schritt mittels MS identifizieren und quantifizieren zu können(39). Die Trennung der Bestandteile der Probe separiert Verunreinigungen und stellt eine möglichst gute Isolierung des Analyten sicher(39). Es wird eine mobile Phase aus Lösungsmitteln gewählt, die für das zu untersuchende Biomaterial geeignet ist(39). Die biologische Probe wird in flüssigem Zustand gemeinsam mit der mobilen Phase unter Einsatz von hohem Druck mittels eines Injektors in eine Chromatographiesäule injiziert(39). Die Auftrennung innerhalb der Säule erfolgt durch Interaktion des Analyten mit der mobilen und stationären Phase(39). Diese Interaktion führt

durch eine unterschiedliche Verweildauer der Moleküle in der Säule zur Trennung(39). Die mobile Phase und die Chromatographiesäule wird anhand des Biomaterials ausgewählt(39). Bei LC-MS übernimmt ein Massenspektrometer die Detektion der getrennten Bestandteile(39).

2.6.2.2. Massenspektrometrie (MS)

Im zweiten Schritt wird die getrennte Probe im Massenspektrometer analysiert(39). Die flüssige Probe wird in eine Gasphase überführt und durch Energiezufuhr ionisiert(39). Bei unserer Nachweismethode wird die Elektrospray-Ionisation genutzt, bei der eine hohe elektrische Spannung zur Ionisation des Analyten führt(39). Die Fragmente passieren Quadrupolfilter, die durch eine spezifische Spannung und Frequenz zur Selektion und Trennung der Fragmente führen(39). So erreichen nur die zur Untersuchung benötigten Fragmente den Detektor(39). Die Molekülfragmente werden in einem Chromatogramm dargestellt(39). Anhand des Chromatogramms kann die Identifikation und Quantifizierung der Bestandteile der Probe vorgenommen werden(39).

2.7. Statistische Untersuchung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie. Basierend auf einer Fallzahlkalkulation wurde errechnet, dass 80 Patient*innen erforderlich sind, um die Prävalenz von Nicht-Adhärenz mit einem Alpha-Fehler von 5 % bestimmen zu können. Um mögliche Abweichungen und Ausschlüsse zu kompensieren, wurden 130 Patient*innen in die Studie eingeschlossen.

Die statistische Analyse wurde mit Microsoft Excel® (Version 2601) und IBM SPSS® (Version 29.0.0) durchgeführt. Zur Literaturverwaltung wurde Endnote® genutzt.

Zunächst erfolgte eine deskriptive statistische Auswertung, bei der Summen, Mittelwerte, Medianwerte, Standardabweichungen und Interquartilsabstände berechnet wurden. Die Ergebnisse wurden übersichtlich in Tabellen sowie in Box-Plots, Säulen- und Liniendiagrammen dargestellt.

Nach der deskriptiven Auswertung erfolgte eine univariante Analyse, die mittels Mann-Whitney-U-, Chi-Quadrat- und T-Tests durchgeführt wurde, um mögliche Unterschiede zwischen den Gruppen zu identifizieren.

2.8. Umgang mit fehlenden Daten

Es wurde darauf geachtete, einen vollständigen Datensatz zu erstellen. Im Auswertungsteil wurde bei Tabellen und Grafiken stets die Anzahl der erhobenen Daten mit „n“ angegeben. Die Differenz zwischen der Gesamtzahl der 130 Studienteilnehmer*innen der BIO-FACTS-Studienreihe und „n“ ergibt die Anzahl der fehlenden Werte.

2.9. Nutzung von künstlicher Intelligenz zur grafischen Darstellung

Eine Abbildung im Einleitungsteil wurde mit dem Bildgenerierungsmodell DALL-E-3 (OpenAI, 2025) erstellt. Die inhaltliche Gestaltung dieser Abbildung sowie die Überprüfung der medizinischen Korrektheit basieren auf vollständiger Eigenleistung. Die Abbildungsbeschriftung enthält einen entsprechenden Hinweis darauf, dass ein Bildgenerierungs-Model auf Basis von künstlicher Intelligenz genutzt wurde.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Vortestung bei freiwilligen ärztlichen Proband*innen

Zu Beginn der Studie wurde eine Vortestung anhand eines ärztlichen Selbstversuches mit Freiwilligen durchgeführt, in dem die Proband*innen nach einer einmaligen Einnahme von Atorvastatin 80 mg bzw. Rosuvastatin 40 mg an drei aufeinanderfolgenden Tagen täglich eine Urinprobe abgaben. Die zeitlichen Abstände zur Einnahme des Medikaments betrugen etwa 12, 36 bzw. 60 Stunden. Die LC-MS-Analyse ergab, dass das jeweilige Statin in allen Proben am ersten Tag nach Einnahme nachweisbar war. Am zweiten Tag lag die Nachweisrate für Atorvastatin bei 80 % und für Rosuvastatin bei 88 %. Am dritten Tag sank die Nachweisrate auf 60 % für Atorvastatin und 38 % für Rosuvastatin.

	Positiver Nachweis		
	Tag 1 (t ≈ 12)	Tag 2 (t ≈ 36)	Tag 3 (t ≈ 60)
Atorvastatin 80 mg (w = 5, m = 5)	100 % (n = 10)	80 % (n = 8)	60 % (n = 6)
Rosuvastatin 40 mg (w = 3, m = 5)	100 % (n = 8)	88 % (n = 7)	38 % (n = 3)

Tabelle 2 Ergebnisse der Vortestung an freiwilligen Proband*innen, t ≙ Zeit zwischen Einnahme und Urinprobe in Stunden, w = Anzahl an weiblichen Proband*innen, m = Anzahl an männlichen Proband*innen, n = Anzahl der Proband*innen, ≈ ≙ entspricht annähernd

3.2. Einstellungen des LC-MS-Messsystems

Die Einstellungen des LC-MS-Messsystems wurden anhand der Messungen der Vortestreihe vorgenommen und für alle darauf aufbauenden Messungen beibehalten. Die Trennung erfolgte auf einem *Ultra Performance Liquid Chromatography* (UPLC)-System unter Verwendung einer ACQUITY UPLC HSS C-18-Säule von Waters. Die Partikelgröße der Säule beträgt 1,8 µm. Die Säulenofentemperatur betrug 50 °C, die Probenraumtemperatur wurde bei 10 °C konstant gehalten. Als mobile Phase diente Fließmittel A bestehend aus 5 mM Ammoniumformiat in Wasser (pH 3) sowie Fließmittel B aus Acetonitril. Die Trennung erfolgte bei einer Flussrate von 0,45 mL/Minute. Das verwendete

Lösemittel bestand aus einem Acetonitril-Wasser-Gemisch (gleiche Volumenanteile). Das Injektionsvolumen betrug 10 µL. Die Gesamtanalysezeit pro Messung lag bei 11,5 Minuten.

UPLC-System Parameter	**Einstellung**
Säule	ACQUITY UPLC HSS C18 (1,8 µm x 2,1 mm x 150 mm), Waters
Säulenofentemperatur	50 °C
Probenraumtemperatur	10 °C
Fließmittel A	5 mM Ammoniumformiat in Wasser, pH 3
Fließmittel B	Acetonitril
Flussrate	0,45 mL/min
Lösemittel	Acetonitril-Wasser-Gemisch (50/50)
Aufnahmevolumen	100 µL
Einspritzvolumen	10 µL
Analysezeit	11,5 Minuten

Tabelle 3 Eigenschaften und Einstellungen des UPLC-Systems(40), 50/50 ≙ gleiche Volumenanteile

Der Fließmittelgradient begann bei 87 % Fließmittel A und 13 % Fließmittel B und wurde für 0,5 Minuten gehalten. Bis Minute 9 wurde der Fließmittelgradient auf 5 % Fließmittel A und 95 % Fließmittel B gesteigert, dort bis Minute 10 gehalten und anschließen bis Minute 11,5 wieder auf die Ausgangsbedingung zurückgeführt. Der Fließmittelgradient umfasste somit eine initiale vorwiegend wässrige Phase, eine vorwiegend organische Elutions-Phase sowie eine Rückführung auf die Ausgangsbedingung.

Fließmittelgradient	Zeit (Minuten)	Fließmittel A (%)	Fließmittel B (%)
Initial	0	87	13
Plateau 1	0,5	87	13
Plateau 2	9	5	95
Plateau 3	10	5	95
Rückkehr	12,5	87	13

Tabelle 4 Fließmittelgradienten des UPLC-Systems(40)

Die Analyse der internen Standards erfolgte zu zwei unterschiedlichen Retentionszeiten: D3-Rosuvastatin wurde zwischen 4,8 und 5,8 Minuten und D5-Atorvastatin zwischen 6 und 7 Minuten detektiert. Die Ionisation erfolgte jeweils mittels Elektrospray-Ionisation. Für beide Substanzen wurden spezifische Massentransitionen genutzt. Die Massentransitionen für D3-Rosuvastatin waren: m/z 485 > 261; m/z 485 > 303; m/z 482 > 258; m/z 482 > 300 m/z, für D5-Atorvastatin: m/z 564 > 445; m/z 564 > 255; m/z 559 > 440; m/z 559 > 250.

(D3-)Rosuvastatin	
Start- und Endzeit	4,8 bis 5,8 Minuten
Ionisation	Elektrospray
Übergänge (m/z)	485 > 261; 485 > 303; 482 > 258; 482 > 300
(D5-)Atorvastatin	
Start- und Endzeit	6 bis 7 Minuten
Ionisation	Elektrospray
Übergänge (m/z)	564 > 445; 564 > 255; 559 > 440; 559 > 250

Tabelle 5 Zeiten, Ionisation und Übergänge des Triple-Quadrupol-Massenspektrometer(40), m/z ≙ Masse-zu-Ladung-Verhältnis

3.3. Validierungsergebnisse gemäß DIN32645

Die Validierung des LC-MS-Nachweisverfahrens für Rosuvastatin und Atorvastatin wurde gemäß den Anforderungen der DIN32645 anhand aller Messwerte aus den Validierungsreihen durchgeführt(41). Die Messwerte der Vortest-Reihe mit freiwilligen Ärzt*innen und die Messungen aus dem BIO-FACTS-Patientenkollektiv wurden nicht berücksichtigt. Zur Beurteilung der Selektivität wurden sechs Blindproben (Standard-Blindurin) ohne deuterierte Standardsubstanzen sowie zwei Blindproben mit deuterierten Standardsubstanzen analysiert. Dabei wurden keine interferierenden Signale detektiert. Die Stabilität der Messung wurde über die Dauer einer Probenmesszeit von 36 Stunden anhand von jeweils fünf dotierten Kontrollproben pro Analyt bei niedrigen und hohen Konzentrationen (20 ng/mL und 140 ng/mL) untersucht. Für beide Substanzen zeigten sich geringfügige Instabilitäten bei niedrigen (Atorvastatin 12 %, Rosuvastatin 9 %) als auch bei hohen Konzentrationen (Atorvastatin 7 %, Rosuvastatin 6 %). Die Langzeitstabilität wurde nach Lagerung bei -18 °C über einen Zeitraum von 175 Tagen evaluiert. Die Messungen von jeweils vier dotierten Kontrollproben bei niedrigen und hohen Konzentrationen (20 ng/mL und 140 ng/mL) für Atorvastatin und Rosuvastatin ergab Wiederfindungsraten im Bereich von 90 - 110 % der tatsächlichen Konzentration (Atorvastatin +3,8 % bzw. +3,7 %, Rosuvastatin +3,0 % bzw. -5,6 %). Matrixeffekte wurden durch den Vergleich von fünf dotierten Kontrollproben mit einer dotierten wässrigen Lösung (LC-MS-Qualitätsprobe von VWR Chemicals, Avantor Inc., Radnor, USA) bei niedrigen (5 ng/mL) und hohen Statin-Konzentrationen (50 ng/mL) untersucht und als prozentualer Anteil der absoluten Peakflächen (dotierter Urin/dotierte wässrige Lösung) berechnet. Die beobachteten Matrixeffekte waren vernachlässigbar (Atorvastatin 96 % bzw. 104 %, Rosuvastatin 97 % bzw. 106 %). Die Nachweisgrenze (Limit of detection, LOD) definiert die niedrigste Konzentration, bei der das Analytsignal eindeutig vom Hintergrundrauschen unterschieden werden kann. Ab der Bestimmungsgrenze (Limit of quantification, LOQ) ist es möglich, die Konzentration eines Analyten mit hoher Präzision zu quantifizieren. Im Rahmen der Validierung wurden spezifische Übergänge und Kalibrierungsbereiche für die Analyse der Zielsubstanzen definiert:

	Übergänge (Target und Qualifier) (m/z)	Kalibrierungsbereich	LOD	LOQ
D3-Rosuvastatin	485 > 261 (Target), 485 > 303 (Qualifier)	2,5 ng/mL bis 250 ng/mL Kalibrationspunkte (ng/mL): 2,50 - 5,00 - 10,0 - 50,0 - 100 - 250)	0,93 ng/mL ≈ 1,0 ng/mL	9,07 ng/mL
Rosuvastatin	482 > 258 (Target), 482 > 300 (Qualifier)			
D5-Atorvastatin	564 > 445 (Target), 564 > 255 (Qualifier)	2,5 ng/mL bis 250 ng/mL Kalibrationspunkte (ng/mL): 2,50 - 5,00 - 10,0 - 50,0 - 100 - 250)	1,37 ng/mL ≈ 1,4 ng/mL	1,97 ng/mL
Atorvastatin	559 > 440 (Target), 559 > 250 (Qualifier)			

Tabelle 6 Ergebnisse der Validierung gemäß DIN32645(41) mit der Festlegung von Nachweis- und Bestimmungsgrenzen, Target ≙ Übergang der Zielsubstanz, Qualifier ≙ Übergang der Bestätigungssubstanz(40), ≈ ≙ entspricht annähernd, m/z ≙ Masse-zu-Ladung-Verhältnis, LOD ≙ Limit of detection, LOQ ≙ Limit of quantification

Für die weiteren Auswertungen in der BIO-FACTS-Studie und in dieser Dissertation wird die LOD als Bewertungsmaßstab herangezogen, weil diese den Anforderungen einer qualitativen Aussage über Nicht-Adhärenz entspricht. Die festgelegten Nachweisgrenzen betragen 1,0 ng/mL für Rosuvastatin und 1,4 ng/mL für Atorvastatin.

3.4. Ergebnisse der Validierung des Testverfahrens

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Validierungsreihen bei den stationären Patient*innen, bei den stationären Patient*innen über eine Woche und zum Schluss bei den freiwilligen Ärzt*innen nach einmaliger Einnahme vorgestellt.

3.4.1. Validierung bei stationären Patient*innen

An der *Validierungsreihe bei stationären Patient*innen* haben insgesamt 21 Patient*innen teilgenommen, niemand wurde ausgeschlossen.

3.4.1.1. Beschreibung des Kollektivs

Die folgende Tabelle zeigt die demografischen und klinischen Merkmale von den 21 stationären Patient*innen. Das mittlere Alter betrug 73,5 Jahre. Der Anteil männlicher Patient*innen lag bei 90,5 % und 71,4 % der Patient*innen erhielten eine Hochdosis-Statin-Therapie. Die durchschnittliche eGFR betrug 59,5 mL/min/1,73m² und der Zeitraum zwischen Medikamenteneinnahme und Urinabnahme lag durchschnittlich bei 15,4 Stunden.

Durchschnittliches Alter (in Jahren)	73,5 ± 12
Weiblich	2 (9,5 %)
Männlich	19 (90,5 %)
Hochdosis-Statin-Therapie	15 (71,4 %)
eGFR (mL/min/1,73m²)	59,49 ± 27,5
Durchschnittliche Zeit zwischen Medikamenteneinnahme und -Abnahme (in Stunden)	15,4 ± 1,7

Tabelle 7 Merkmale der stationären Patient*innen, Daten präsentiert als absolute Zahlen, in Prozent (%) oder als Standardabweichung (±), n = 21

3.4.1.2. Ergebnisse der Validierungsreihe

Im Rahmen der *Validierungsreihe bei stationären Patient*innen* mit Dauereinnahme von Atorvastatin lagen bei zwei von 21 Patient*innen die gemessenen Werte trotz überwachter Einnahme am Vortrag unterhalb der LOD von 1,4 ng/mL. Die Sensitivität lag damit bei 90,5 %.

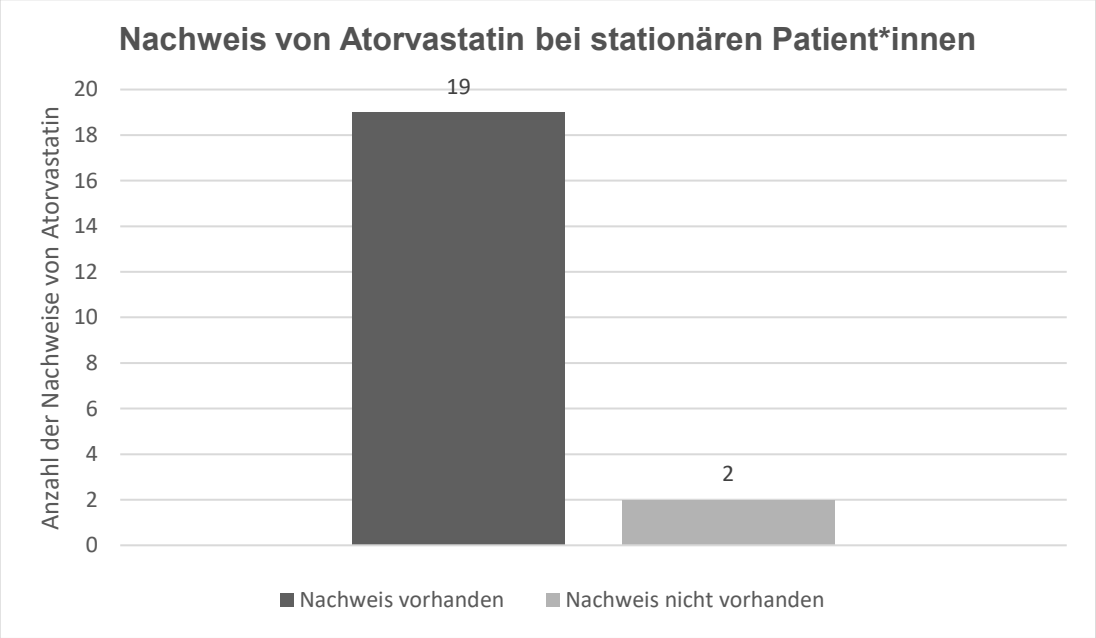


Abb. 4 Nachweisrate von Atorvastatin im Urin bei der Validierung bei stationären Patient*innen, n = 21(40)

3.4.2. Validierung bei stationären Patient*innen über eine Woche

An der Validierungsreihe bei stationären Patient*innen über eine Woche nahmen insgesamt 11 Patient*innen teil, von denen drei Patient*innen ausgeschlossen wurden, da bei ihnen weniger als drei Urinmessungen vorlagen. Die fehlenden Messungen resultierten entweder aus einer

vorzeitigen Entlassung aus dem stationären Umfeld oder aus zeitlichen Überschneidungen der Urinabgabe mit anderen Untersuchungen, die im klinischen Alltag stattfanden.

3.4.2.1. Beschreibung des Kollektivs

Die folgende Tabelle zeigt die demografischen und klinischen Merkmale der in die Studie eingeschlossenen acht stationären Patient*innen, welche über sieben Tage untersucht wurden. Das mittlere Alter betrug 65,1 Jahre. Der Anteil männlicher Patient*innen lag bei 62,5 % und 62,5 % erhielten eine Hochdosis-Statin-Therapie. Die durchschnittliche eGFR betrug 67,9 mL/min/1,73m² und der Zeitraum zwischen Medikamenteneinnahme und Urinabnahme betrug durchschnittlich 16,4 Stunden.

Durchschnittliches Alter (in Jahren)	65,1 ± 12
Weiblich	3 (37,5 %)
Männlich	5 (62,5 %)
Hochdosis-Statin-Therapie	5 (62,5 %)
eGFR (mL/min/1,73m²)	67,9 ± 31,5
Durchschnittliche Zeit zwischen Medikamenteneinnahme und Urinabnahme (in Stunden)	16,4 ± 1,4

Tabelle 8 Merkmale der stationären Patient*innen mit Atorvastatin-Dauermedikation über sieben Tage, Daten präsentiert als absolute Zahlen, in Prozent (%) oder als Standardabweichung (±), n = 8

3.4.2.2. Ergebnisse der Validierungsreihe

Die Validierungsreihe bei stationären Patient*innen mit Dauereinnahme von Atorvastatin über sieben Tage untersuchte, ob die gemessenen Werte bei gesicherter Einnahme konstant bleiben oder Schwankungen aufweisen. Es zeigten sich folgende Auffälligkeiten:

- Patient*in Drei: Die Werte lagen teils unterhalb, teils knapp oberhalb der LOD.
- Patient*in Fünf: Kein Nachweis des Medikaments am ersten Tag trotz gesicherter Einnahme am Vortag.
- Patient*in Acht: Schwankungen der Messwerte zwischen 24 ng/mL und 488 ng/mL.

Diese Auffälligkeiten unterstreichen die Variabilität der Messergebnisse, was man auch in Abbildung 5 erkennen kann. Nur bei zwei Patient*innen war es möglich, die Medikamenteneinnahme über sieben Tage vollständig zu überwachen und die Proben regelmäßig am nächsten Morgen zu entnehmen. Ein weiterer Patient konnte über sechs Tage untersucht werden. Die fehlenden Werte sind in Tabelle 9 mit *„missing“* gekennzeichnet. Von insgesamt 29 Messungen lagen drei Messungen unterhalb der LOD, woraus sich eine Spezifität von ca. 90 % ergibt.

Patient*in	Tag 1 (ng/mL)	Tag 2 (ng/mL)	Tag 3 (ng/mL)	Tag 6 (ng/mL)	Tag 7 (ng/mL)
1	35	55	19	33	45
2	10	19	7	missing	3
3	2	<1,4	<1,4	2	missing
4	45	38	19	missing	missing
5	<1,4	59	85	missing	missing
6	83	14	missing	6	missing
7	50	51	105	missing	missing
8	129	24	488	85	missing

Tabelle 9 Messwerte der stationären Patient*innen mit Atorvastatin-Dauermedikation über sieben Tage, fehlende Werte als „missing“ dargestellt, n = 8

Besonders auffällig in Abbildung 5 ist, dass Patient Acht an Tag Drei Werte bis auf 488 ng/mL erreichte und die Werte daraufhin stark abfielen. Die anderen Patient*innen zeigten deutlich niedrigere und relativ konstante Messwerte, die teils knapp oberhalb oder unterhalb der LOD lagen.

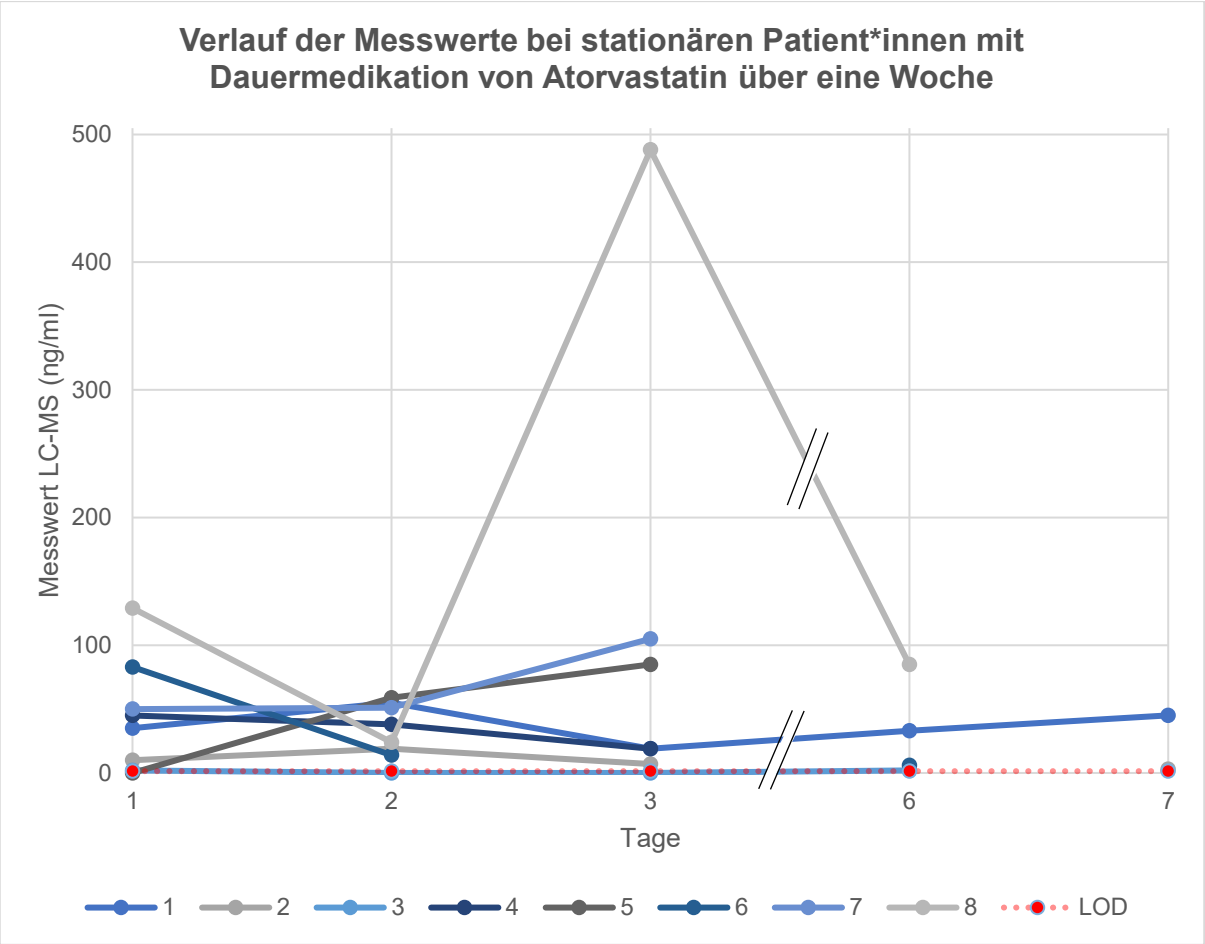


Abb. 5 Verlauf der Messwerte der stationären Patient*innen mit Atorvastatin-Dauermedikation über sieben Tage, // ≙ Unterbrechung wegen unterschiedlichem Abstand der Tage, n = 8

3.4.3. Validierung nach einmaliger Einnahme

In den folgenden Ergebnisteilen wird das Kollektiv des ärztlichen Selbstversuchs zunächst gemeinsam beschrieben, die Auswertung der Messreihen wird danach für Atorvastatin und Rosuvastatin getrennt vorgenommen.

3.4.3.1. Beschreibung des Kollektivs

Die folgende Tabelle zeigt das Proband*innenkollektiv der ärztlichen Selbstversuche zur Validierung des Messverfahrens. Die Teilnehmenden waren im Mittel ca. 37 (Atorvastatin) bzw. 38 (Rosuvastatin) Jahre alt und überwiegend männlich (80 - 83 %). Bei den Proband*innen lagen keine Vorerkrankungen vor.

	Rosuvastatin, n = 10	Atorvastatin, n = 13
Durchschnittliches Alter (in Jahren)	37,8 ± 7	36,9 ± 5
Weiblich	2 (20 %)	2 (16,7 %)
Männlich	8 (80 %)	10 (83,3 %)

Tabelle 10 Merkmale der Kollektive der ärztlichen Selbstversuche, Daten präsentiert als absolute Zahlen, in Prozent (%) oder als Standardabweichung (±)(40)

3.4.3.2. Ergebnisse der Validierung von Atorvastatin

Dieser Teil der Validierungsreihe untersucht die Nachweisbarkeit von Atorvastatin im Urin nach einmaliger Einnahme. Dabei nahmen die Proband*innen 40 mg Atorvastatin ein und gaben Urinproben an den Tagen Eins, Zwei, Drei und Sieben ab. Bei der LC-MS-Analyse der Urinproben des ersten Probanden der Atorvastatin-Reihe war das Medikament in den Proben nicht nachweisbar. Eine Ursache hierfür blieb unklar. Die Einnahme von Atorvastatin wurde bei demselben Probanden erneut durchgeführt (Proband 8) und ein zweiter vollständiger Satz an Urinproben analysiert. Am ersten Tag lagen 12 von 13 Messwerte oberhalb der LOD, was einer Sensitivität von 92,3 % entspricht. Am dritten Tag waren bereits fünf der 13 Proben unterhalb der LOD. Bis zum siebten Tag sank die Nachweisrate weiter, sodass bei 13 von 13 Proband*innen kein Atorvastatin mehr im Urin nachgewiesen werden konnte. Die Daten zeigten eine Spezifität von 100 % dafür, dass bei einer Nicht-Einnahme von Atorvastatin 40 mg über sieben Tage auch ein negatives Testresultat erfolgt.

Proband	Tag 1 (ng/mL)	Tag 2 (ng/mL)	Tag 3 (ng/mL)	Tag 7 (ng/mL)
1	<1,4	<1,4	<1,4	<1,4
2	44	2	<1,4	<1,4
3	73	31	3	<1,4
4	9	5	<1,4	<1,4
5	66	4	<1,4	<1,4
6	22,3	4,3	1,4	<1,4
7	24,4	2,3	1,7	<1,4
8	7	2,9	1,7	<1,4
9	19,6	4,6	1,5	<1,4
10	23,2	9,3	1,5	<1,4
11	5,1	1,8	<1,4	<1,4
12	119	4,6	2	<1,4
13	20,6	4,9	2	<1,4

Tabelle 11 Messwerte des ärztlichen Selbstversuchs an den Tagen Eins, Zwei, Drei und Sieben nach einmaliger Einnahme von Atorvastatin 40 mg, n = 13

Abbildung 6 zeigt den Verlauf der Atorvastatin-Konzentration im Urin nach einmaliger Einnahme von 40 mg über sieben Tage. Am ersten Tag lagen 12 der 13 Messwerte oberhalb der LOD, sanken jedoch an den darauffolgenden Tagen deutlich ab. Bereits an Tag Zwei erreichten viele Proben niedrige Werte, und ab Tag Drei lagen die meisten Messwerte nahe oder unterhalb der LOD.

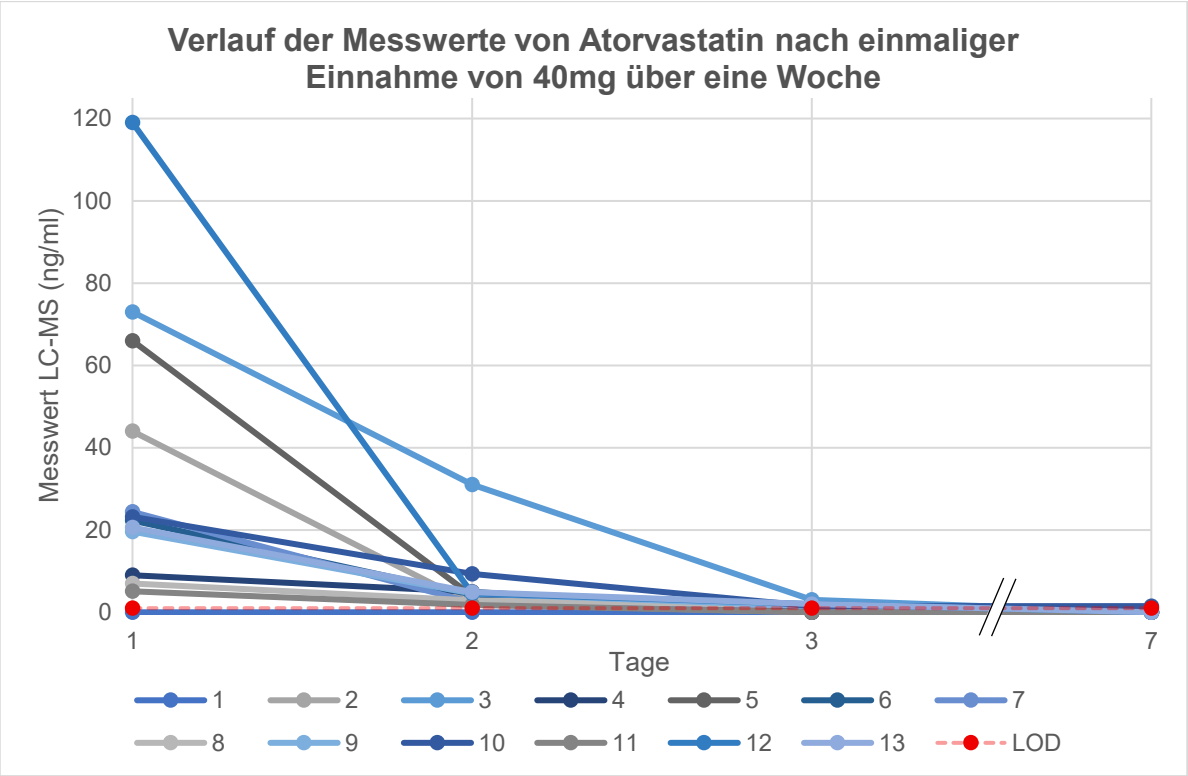


Abb. 6 **Verlauf der Messwerte des ärztlichen Selbstversuchs über sieben Tage nach einmaliger Einnahme von Atorvastatin 40 mg, // ≙ Unterbrechung wegen unterschiedlichem Abstand der Tage, n = 13(40)**

3.4.3.3. Ergebnisse der Validierung von Rosuvastatin

Dieser Teil der Validierungsreihe untersucht die Nachweisbarkeit von Rosuvastatin im Urin nach einmaliger Einnahme. Dabei nahmen die Proband*innen einmalig 20 mg Rosuvastatin ein und gaben Urinproben zur Analyse an den Tagen Eins, Zwei, Drei und Sieben ab. Ein Proband wurde ausgeschlossen, weil er während der Messreihe erkrankte. Bei Neun von Zehn Proband*innen wurde am ersten Tag das eingenommene Medikament nachgewiesen, was eine Sensitivität von 90 % bedeutet. Am siebten Tag lagen neun von zehn Proband*innen unterhalb der LOD. Daraus resultiert eine Spezifität von 90 % für einen negativen Nachweis bei einer Nicht-Einnahme über sieben Tage.

Proband	Tag 1 (ng/mL)	Tag 2 (ng/mL)	Tag 3 (ng/mL)	Tag 7 (ng/mL)
1	308	94	7	<1
2	103	24,8	8,9	<1
3	43	30,5	7,3	<1
4	<1	<1	<1	<1
5	58,7	22,9	11,7	<1
6	188	60,3	45,5	2,6
7	259	41,9	4,1	<1
8	196	37,5	18	<1
9	123	73,6	20,8	<1
10	503	86,5	25,6	<1

Tabelle 12 Messwerte des ärztlichen Selbstversuchs an den Tagen Eins, Zwei, Drei und Sieben nach einmaliger Einnahme von Rosuvastatin 20 mg, n = 10

Abbildung 7 zeigt den Verlauf der Rosuvastatin-Konzentration im Urin nach einmaliger Einnahme von 20 mg über sieben Tage. Am ersten Tag lagen neun von zehn Messwerten deutlich oberhalb der LOD. Die Konzentrationen fielen an den folgenden Tagen deutlich ab. An Tag Zwei lagen alle Proben unterhalb von 100 ng/mL, und ab Tag Drei näherten sich die meisten Werte der LOD.

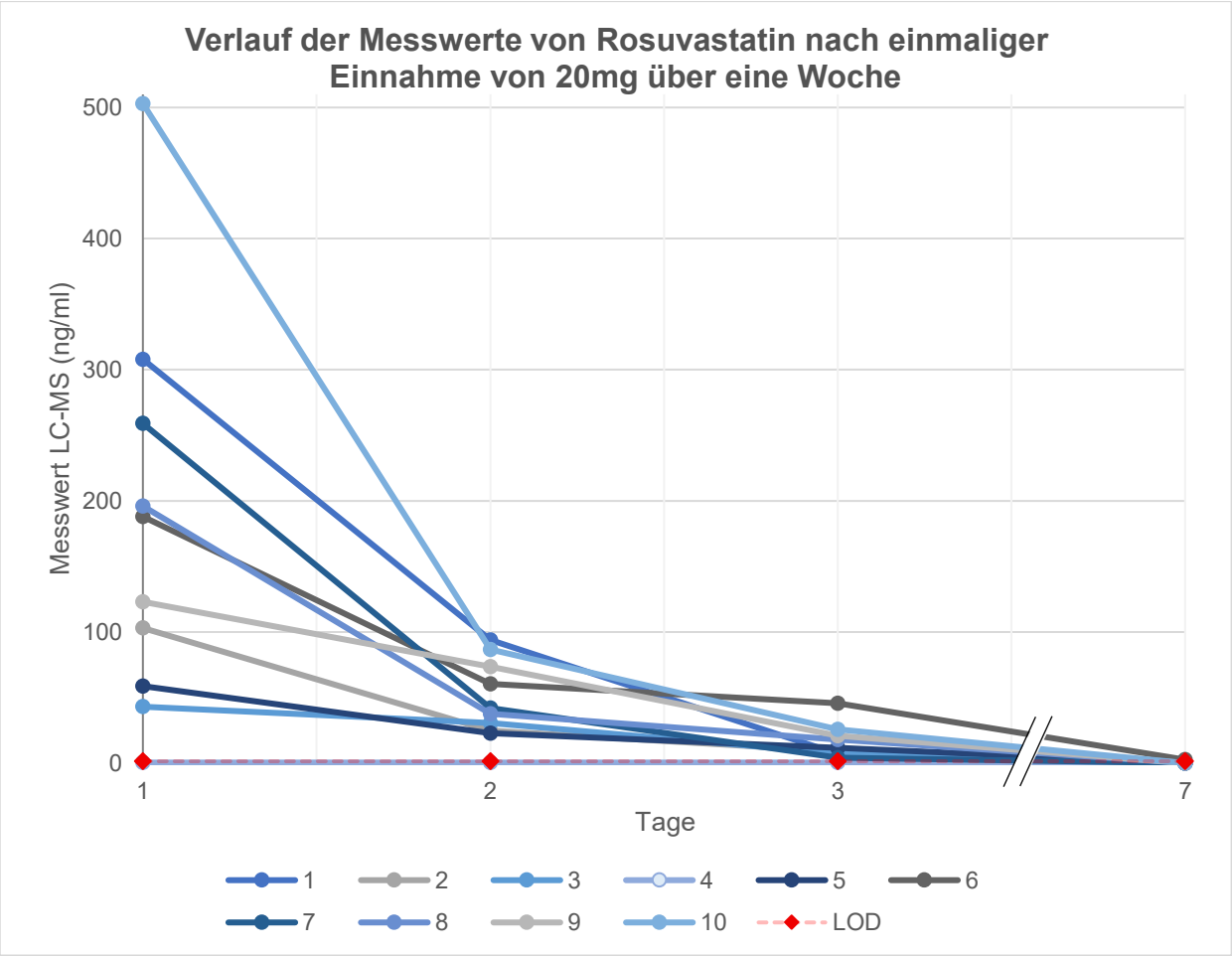


Abb. 7 **Verlauf der Messwerte des ärztlichen Selbstversuchs über sieben Tage nach einmaliger Einnahme von Rosuvastatin 20 mg, // ≙ Unterbrechung wegen unterschiedlichem Abstand der Tage, n = 10(40)**

3.5. BIO-FACTS-Studienreihe

Nach der Validierung der Messmethode, erfolgte die Anwendung an dem BIO-FACTS-Patientenkollektiv in den Ambulanzen der Klinik für Kardiologie, Pneumologie & Angiologie. Niemand hatte seine Zustimmung zur Teilnahme an der Studie widerrufen. Bei der Auswertung der Ergebnisse, fiel auf, dass bei zwei Patient*innen gar kein Rosuvastatin oder Atorvastatin eingenommen wurde. In einem älteren Arztbrief wurde Atorvastatin bzw. Rosuvastatin verordnet, in dem Arztbrief bei Studieneinschluss jedoch ein anderes Statin, weshalb wir beide Patient*innen nachträglich aus der Studie ausgeschlossen haben.

3.5.1. Beschreibung des BIO-FACTS-Studienkollektivs

Das Patient*innenkollektiv zeigte ein mittleres Alter von 65,6 Jahren, wobei mit 81,5 % deutlich mehr Männer als Frauen in die Studie eingeschlossen wurden.

Der durchschnittliche BMI lag bei 28,5 kg/m², und der Anteil der Patient*innen mit privater Krankenversicherung betrug 12,3 %.

Durchschnittliches Alter (in Jahren)	65,6 ± 8,7
Weiblich	24 (18,4 %)
Männlich	106 (81,5 %)
Durchschnittlicher BMI (kg/m²)	28,5 ± 5,4
Privatversichert	16 (12,3 %)

Tabelle 13 Merkmale des BIO-FACTS-Kollektivs, Daten präsentiert als absolute Zahlen, in Prozent (%) oder als Standardabweichung (±), n = 130

Abbildung 8 zeigt die Herkunftsländer der 130 Studienteilnehmenden laut Krankenkassendaten als Balkendiagramm. Der überwiegende Anteil (108 Personen) stammte aus Deutschland, was 83,1 % der Teilnehmende entspricht. Weitere Herkunftsländer sind die Türkei (3 Personen), Russland (2 Personen) und Italien (2 Personen), während die Kategorie „Sonstige“ ebenfalls 15 Personen mit jeweils unterschiedlichen Nationalitäten umfasst.

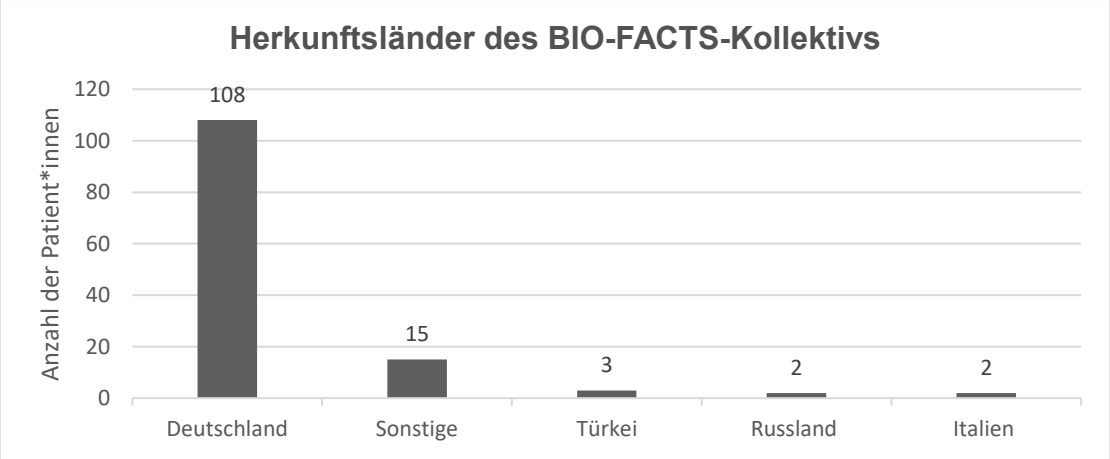


Abb. 8 Verteilung der Herkunftsländer des BIO-FACTS-Kollektivs laut Krankenkassendaten, n = 130

Das Studienkollektiv hatte einen hohen Anteil an Komorbiditäten. Etwa 96,9 % der Patienten litten an einer arteriellen Hypertonie, 33,1 % hatten Diabetes Mellitus, und 23,1 % waren von chronischer Niereninsuffizienz betroffen. Zudem hatten 30 % der Studienteilnehmende bereits einen Herzinfarkt erlitten.

Arterielle Hypertonie	126 (96,9 %)
Diabetes Mellitus	43 (33,1 %)
Chronische Niereninsuffizienz	30 (23,1 %)
Schlaganfall	6 (4,6 %)
Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion	17 (13,1 %)
Implantierter Kardioverter-Defibrillator	7 (5,4 %)
Zustand nach akuter myokardialer Schädigung	39 (30 %)
Zustand nach ST-Strecken-Hebungs-Infarkt	26 (20 %)
Zustand nach Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Infarkt	13 (10 %)
Herzbypass	17 (13 %)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	15 (11,5 %)
Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit	8 (6,2 %)

Tabelle 14 Vorerkrankungen des BIO-FACTS-Kollektivs laut Patientenhistorie, Daten präsentiert als absolute Zahlen oder in Prozent (%), n = 130

Die klinische Ausprägung der KHK im Studienkollektiv wird durch die NYHA- und CCS-Scores verdeutlicht. Etwa die Hälfte der Patient*innen hatte einen NYHA-Score von I, während 30,1 % einen Wert von II und 16,1 % einen Wert von III aufwiesen. Nur 3,2 % der Patient*innen fielen in die Kategorie IV. In Bezug auf den CCS-Score waren 76,6 % der Patient*innen beschwerdefrei unter Belastung und hatten einen Score von I. Ein CCS-Score von II wurde bei 10,5 % und ein Score von III bei 12,9 % der Patient*innen festgestellt. Niemand hatte einen CCS-Score von IV.

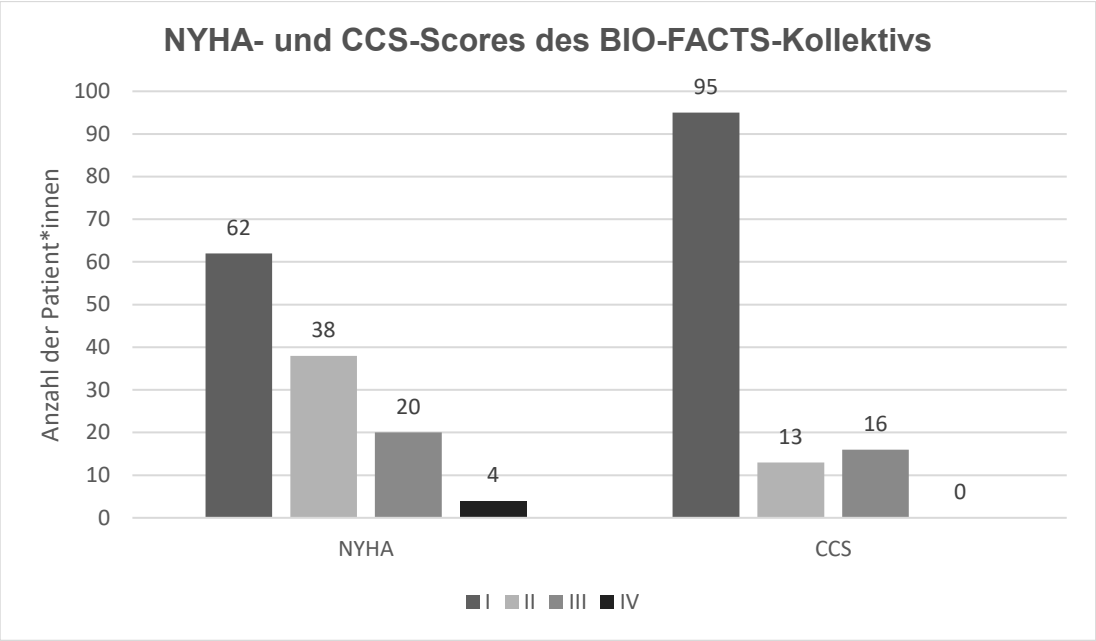


Abb. 9 NYHA- und CCS-Scores des BIO-FACTS-Kollektivs, n = 124

Das Studienkollektiv zeigte eine umfassende Medikation in den Bereichen Antikoagulation, Antihypertensiva, Antidiabetika und Lipidtherapie.

In Bezug auf die Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung nahmen 67,7 % der Patient*innen Acetylsalicylsäure (ASS) ein, während 30 % mit P2Y12-Hemmern behandelt wurden. Neue orale Antikoagulanzien (NOAK) erhielten 27,7 % der Patient*innen, und Vitamin-K-Antagonisten wurden bei 7,7 % eingesetzt. Nur zwei Patient*innen (1,5 %) des Kollektivs hatten keine Form der Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung.

Unter den blutdrucksenkenden Medikamenten waren Beta-Blocker und Angiontensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) oder Angiontensin-1-Rezeptorblocker (AT1-Blocker) am häufigsten vertreten. Beta-Blocker wurden von 83,8 % der Patient*innen eingenommen, während ACE-Hemmer oder AT1-Blocker bei 89,2 % verschrieben wurden. Diuretika waren bei 48,5 % ein Teil der Medikation, und Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) wurden bei 20 % verwendet. Darüber hinaus erhielten 33,8 % Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ (DHP-Blocker).

Im Bereich der antidiabetischen Therapie nahmen 18,5 % der Patient*innen Metformin ein, und 33,1 % erhielten einen Natrium-Glukose-Kotransporter-2-

Inhibitor (SGLT2-Inhibitor). Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (DPP4-Inhibitoren) wurden bei 10 % eingesetzt, während *Glucagon-like peptide-1 receptor*-Agonisten (GLP1-Agonisten) bei 3,8 % und Sulfonylharnstoffe bei 2,3 % Teil der Therapie waren. Eine Insulinbehandlung erhielten 12,3 % der Patient*innen.

Die Daten zeigen, dass 80 % der Patient*innen Atorvastatin und 20 % Rosuvastatin einnahmen, wobei 78,5 % eine Hochdosis-Statin-Therapie erhielten, definiert als Atorvastatin ≥ 40 mg oder Rosuvastatin ≥ 20 mg. Nur zwei Patient*innen (1,5 %) nahmen ihr Statin am Morgen und nicht am Abend ein. Zudem nahmen 32,3 % Ezetimib ein, während 5,4 % Bempedoinsäure erhielten. Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitoren (PCSK9-Inhibitoren) wurden bei 2 Patient*innen eingesetzt, während Inclisiran und Fibrate im Studienkollektiv nicht verordnet wurden.

Die durchschnittliche Anzahl der eingenommenen Medikamente lag bei 8,8 pro Patient*in, was die Komplexität der Medikation im Studienkollektiv verdeutlicht.

Antikoagulation & Thrombozyten-aggregationshemmer	**Acetylsalicylsäure**	88 (67,7 %)
	P2Y12-Hemmer	39 (30 %)
	Vitamin K-Antagonisten	10 (7,7 %)
	NOAK	36 (27,7 %)
	Weder noch	2 (1,5 %)
Antihypertensiva	**Beta-Blocker**	109 (83,8 %)
	ACE-Hemmer/AT1-Blocker	116 (89,2 %)
	Diuretika	63 (48,5 %)
	DHP-Blocker	44 (33,8 %)
	MRA	26 (20 %)
Antidiabetika	**Metformin**	24 (18,5 %)
	SGLT2-Inhibitoren	43 (33,1 %)
	DPP4-Inhibitoren	13 (10 %)

	GLP1-Agonisten	5 (3,8 %)
	Sulfonylharnstoffe	3 (2,3 %)
	Insulin subkutan	16 (12,3 %)
Lipid-senkende Medikation	**Ezetimib**	42 (32,3 %)
	Bempedoinsäure	7 (5,4 %)
	PCSK9-Inhibitor	2 (1,5 %)
	Inclisiran	0
	Fibrate	0
	Atorvastatin	104 (80 %)
	Rosuvastatin	26 (20 %)
	Hochdosis-Statin-Therapie	102 (78,5 %)
	Statin-Einnahme am Morgen	2 (1,5 %)
	Durchschnittliche Medikamentenanzahl laut Medikamenten-Plan	8,8 ± 3,8

Tabelle 15 Vormedikation des BIO-FACTS-Kollektivs, Hochdosis-Statin-Therapie entspricht Atorvastatin ≥ 40 mg oder Rosuvastatin ≥ 20 mg, Daten präsentiert als absolute Zahlen, in Prozent (%) oder als Standardabweichung (±), n = 130

Die Auswertung der Laborwerte zeigt folgende Ergebnisse: Die durchschnittliche eGFR betrug 72,6 mL/min/1,73m², basierend auf 117 Messwerten. Das durchschnittliche LDL-C lag bei 75,2 mg/dL. 27,7 % der Patient*innen erreichten den von der Leitlinie empfohlenen Zielwert von unter 55 mg/dL(13). Das Gesamtcholesterin betrug im Durchschnitt 141,3 mg/dL (n = 119), und das HDL-C lag durchschnittlich bei 49,4 mg/dL (n = 120). Für den HbA1c-Wert wurde bei Patient*innen mit Diabetes Mellitus ein Durchschnittswert von 7,3 % (n = 32) gemessen, während dieser bei Patient*innen ohne Diabetes Mellitus im Mittel bei 5,9 % (n = 43) lag.

eGFR (mL/min/1,73m²)	72,6 ± 20,7 (n = 117)
Gesamt-Cholesterin (mg/dL)	141,3 ± 36,3 (n = 119)
HDL-C (mg/dL)	49,4 ± 16,1 (n = 120)
LDL-C (mg/dL)	75,2 ± 29,6 (n = 130)
Davon LDL-C im Zielbereich laut Leitlinie	36 (27,7 %)
HbA1c bei Menschen mit Diabetes Mellitus (%)	7,3 ± 1,1 (n = 32)
HbA1c bei Menschen ohne Diabetes Mellitus (%)	5,9 ± 0,8 (n = 43)

Tabelle 16 Laborparameter und LDL-C-Zielwerterreichung des BIO-FACTS- Kollektivs als Durchschnittswerte, Daten präsentiert als absolute Zahlen, in Prozent (%) oder als Standardabweichung (±)

Der Boxplot in Abbildung 10 zeigt die Verteilung der Blutfettparameter LDL-C, HDL-C und Gesamt-Cholesterin (Gesamt-C) des Kollektivs:

- LDL-C: Die Werte lagen größtenteils zwischen 50 und 100 mg/dL, mit einigen Ausreißern über 150 mg/dL.
- HDL-C: Die Mehrheit der Werte befand sich in einem kleinen Bereich von etwa 47 bis 52 mg/dL.
- Gesamt-Cholesterin: Die meisten Werte lagen zwischen 120 und 160 mg/dL. Es gab einige Ausreißer, die Werte über 200 mg/dL erreichten.

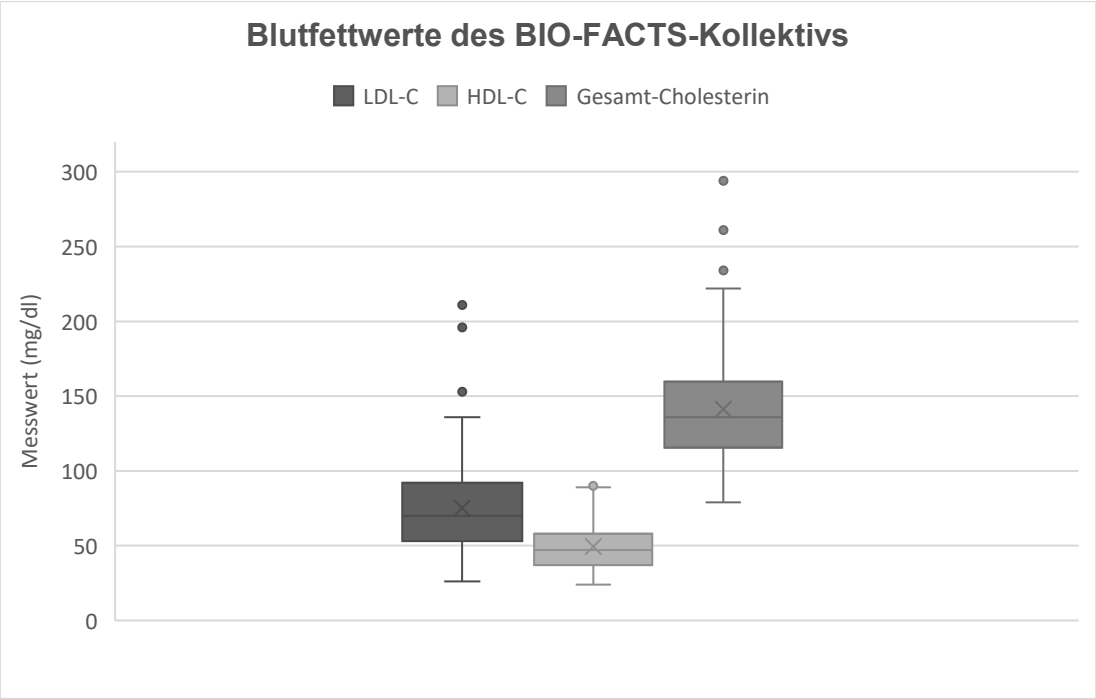


Abb. 10 Blutfettwerte laut Laboranalyse des BIO-FACTS-Kollektivs, n (LDL) = 130, n (HDL) = 120, n (Gesamt-Cholesterin) = 119

Nur 36 Patient*innen erreichten den von der Leitlinie empfohlenen LDL-C-Zielbereich von unter 55 mg/dL, das entspricht ca. 28 % des Kollektivs(13). Insgesamt 62 Patient*innen wiesen LDL-C-Werte unter 70 mg/dL auf, während 108 Patient*innen Werte unter 100 mg/dL hatten. 22 Patient*innen lagen über 100 mg/dL.

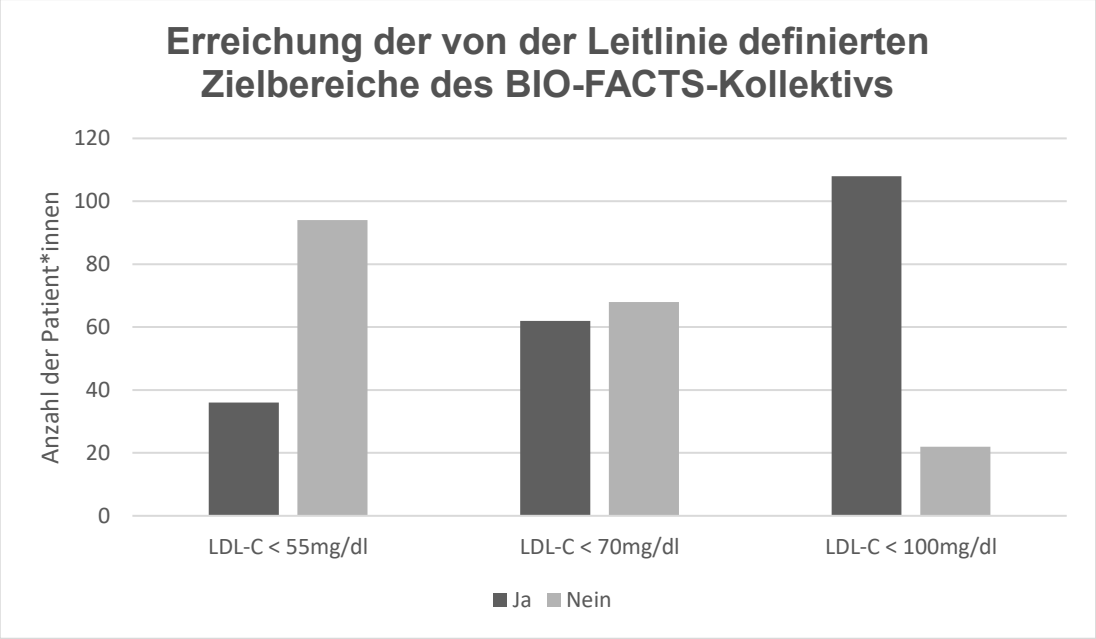


Abb. 11 Erreichung der von der Leitlinie definierten LDL-C-Zielwertbereichen des BIO-FACTS-Kollektivs, n = 130(13)

Der durchschnittliche systolische Blutdruck im Studienkollektiv lag bei 127,5 mmHg mit einer Standardabweichung von 20 mmHg. Von den 125 erfassten Patient*innen erreichten 58,4 % den von der Leitlinie empfohlenen individuellen systolischen Zielbereich(13).

Durchschnittlicher systolischer Blutdruck (mmHg)	127,5 ± 20
Patienten im Blutdruck-Zielbereich laut Leitlinie	73 (58,4 %)

Tabelle 17 Blutdruckwerte und Blutdruck-Zielwerterreichung des BIO-FACTS- Kollektivs, Daten präsentiert als absoluten Zahlen, in Prozent (%) oder als Standardabweichung (±), n = 125

Nahezu alle Patient*innen hatten eine regelmäßige Anbindung an die kardiologische Ambulanz des UKD. Bei 42 von 130 Patient*innen war zudem der betreuende niedergelassene Kardiologe bekannt, und bei 110 von 130 Patient*innen war der niedergelassene Hausarzt bekannt.

Niedergelassener Kardiologen bekannt	42 (32,3 %)
Hausarzt bekannt	110 (84,6 %)
Anbindung an kardiologische Ambulanz	129 (99,2 %)

Tabelle 18 Anbindung an medizinische Infrastruktur des BIO-FACTS-Kollektivs, Daten präsentiert als absolute Zahlen oder in Prozent (%), n = 130

3.5.2. Objektive Nicht-Adhärenz des BIO-FACTS-Kollektivs gemäß neuem Testverfahren

Der in Abbildung 12 dargestellte Boxplot zeigt die Verteilung der mittels LC-MS bestimmten Urinkonzentrationen von Atorvastatin und Rosuvastatin im BIO-FACTS-Kollektiv. Die Konzentration von Atorvastatin lagen überwiegend im niedrigen Messbereich. Der Median befindet sich nahe dem unteren Ende der Skala. Der Interquartilsabstand ist schmal, was auf eine geringe Streuung hindeutet. Im Gegensatz dazu wiesen die Rosuvastatin-Werte eine deutlich größere Streuung auf. Der Interquartilsabstand ist breiter und der Median liegt deutlich höher als bei Atorvastatin. Zusätzlich zeigten sich mehrere Ausreißer mit Konzentrationen über 1000 ng/mL, ein einzelner Wert lag oberhalb von 2000 ng/mL.

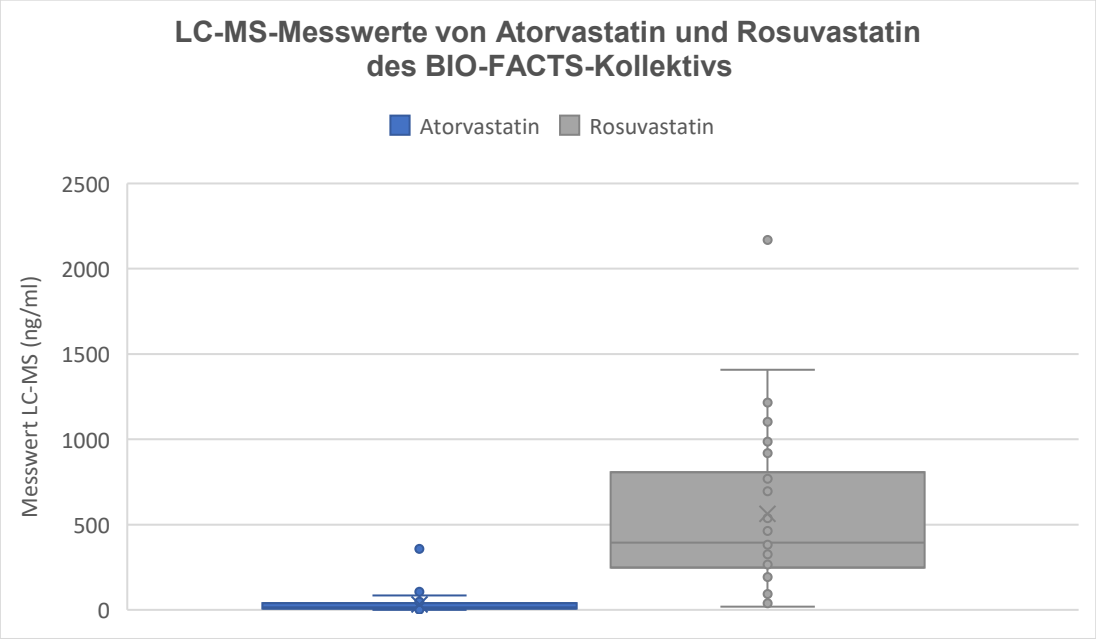


Abb. 12 Messwerte der LC-MS-Analyse der Statine Atorvastatin und Rosuvastatin aus Urinproben, n = 130

Die in Abbildung 13 dargestellten Box-Plots zeigen die Messwerte von Atorvastatin und Rosuvastatin mit einer auf 50 ng/mL begrenzten y-Achse sowie den jeweils eingezeichneten LOD zur Veranschaulichung. Die Messwerte von Atorvastatin befanden sich zum Großteil zwischen 6 und 39 ng/mL. Der Median lag bei etwa 15 ng/mL, deutlich unterhalb des Mittelwerts. Ein großer Anteil der Messwerte lag nahe der LOD, einzelne Werte nur geringfügig ober- und unterhalb der LOD. Im dargestellten Konzentrationsbereich

bis 50 ng/mL lagen nur weniger Rosuvastatin-Messwerte. Der Großteil der Messwerte befand sich deutlich oberhalb dieses Bereichs (vgl. Abbildung 12).

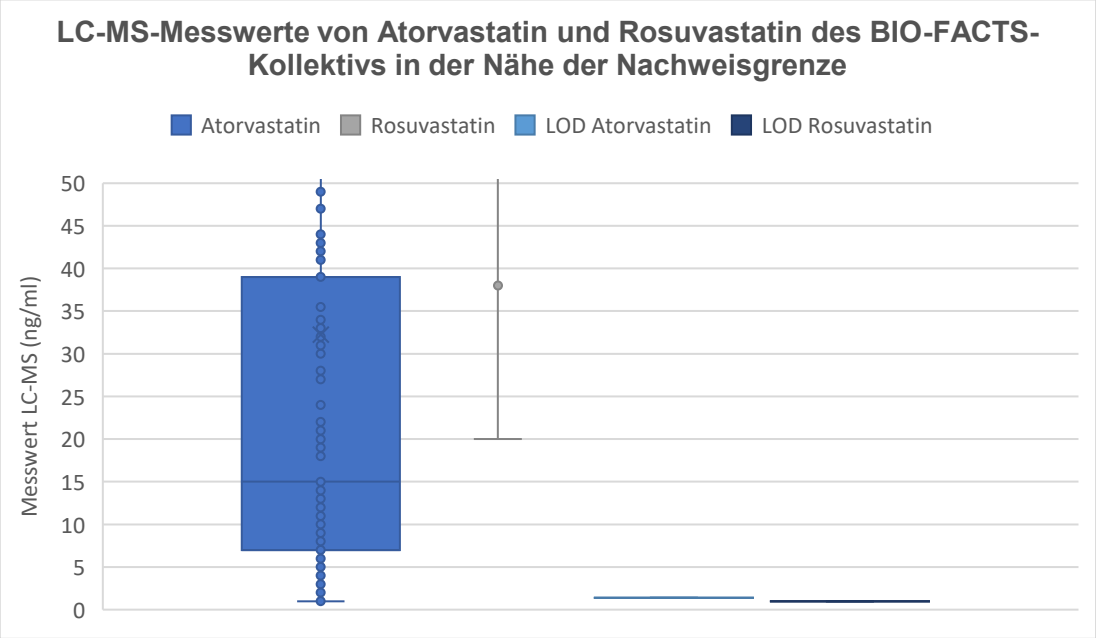


Abb. 13 Ausschnitt von Abb. 12 zu Darstellung der Messwerte der Urinanalyse des BIO-FACTS-Kollektivs mittels LC-MS in der Nähe der LOD, n = 130

In der BIO-FACTS-Studie hatten von 130 Patient*innen 111 einen positiven und 19 einen negativen Statin-Nachweis im Urin, was einer Nicht-Adhärenz von 13,8 % entspricht. Auffällig ist, dass die Nicht-Adhärenz bei Patient*innen mit Rosuvastatin-Einnahme bei 0 % lag, während sie bei Patient*innen, die Atorvastatin einnahmen, bei 17,3 % lag.

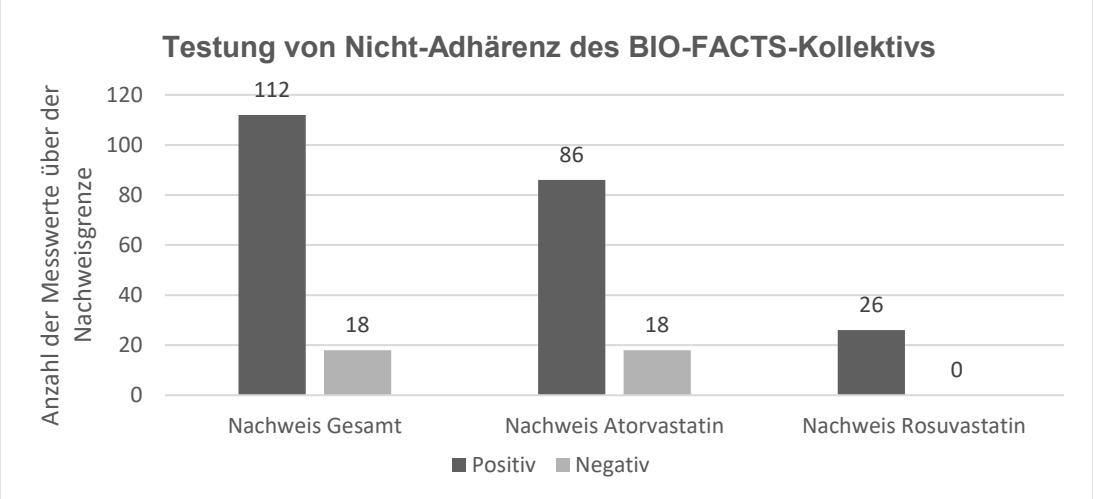


Abb. 14 Ergebnisse der objektiven Nicht-Adhärenz-Testung aus den Urinproben mittels LC-MS, n = 130

3.5.3. Univariate Analyse der Messwerte

Der Mann-Whitney-U-Test zeigte einen signifikanten Unterschied bezüglich der chronischen Niereninsuffizienz (Effektstärke r = 0,139). Patient*innen ohne Niereninsuffizienz wiesen höhere mittlere Ränge und Rangsummen auf, was auf höhere Statin-Konzentrationen im Urin hindeutet.

	n =	Mittlerer Rang	Rangsumme
Ohne chronische Niereninsuffizienz	100	70,02	7002,00
Mit chronischer Niereninsuffizienz	30	50,43	1513,00
Gesamt	130		

Tabelle 19 Vergleich der Urinmesswerte zwischen Patient*innen mit und ohne chronischer Niereninsuffizienz: Ränge des Mann-Whitney-Tests, n = 130

	Messwert
Mann-Whitney-U-Test	1048,0
Z	-2,499
r = z/√n	0,139
Asymptotische Signifikanz	0,012

Tabelle 20 Vergleich der Urinmesswerte zwischen Patient*innen mit und ohne chronischer Niereninsuffizienz: Teststatistik des Mann-Whitney-Tests, n = 130, Z ≙ standardisierter Prüfwert, r ≙ Effektstärke

Der Chi-Quadrat-Test ergab einen signifikanten Unterschied bezüglich des verwendeten Statins (Effektstärke Phi = 0,2). Weitere Messungen waren nicht signifikant.

Variable		Anzahl Adhärent	Anzahl Nicht-Adhärent	Asymptotische zweiseitige Signifikanz (Pearson)	Exakte zweiseitige Signifikanz (Fisher)	Effektstärke Phi
Geschlecht	**Weiblich**	20	4	0,658	0,743	0,039
	Männlich	92	14			
Ambulanz	**Allgemein-Ambulanz**	43	8	0,423	0,49	0,147
	Spezial-Ambulanz	29	7			

	Privat-Ambulanz	15	1			
	Tagesklinik	25	2			
Herkunftsland	**Deutschland**	93	15	0,975	1	-0,003
CCS	**I**	81	14	0,648	0,813	0,084
	II	2	11			
	III	15	1			
	IV	0	0			
NYHA	**I**	52	10	0,533	0,616	0,13
	II	35	3			
	III	17	3			
	IV	4	0			
Diabetes Mellitus	**Gesamt**	35	8	0,269	0,289	-0,097
	Typ I	2	1	0,607	0,53	0,085
	Typ II	27	7			
	Insulin	13	3	0,544	0,465	-0,053
Schlaganfall	**ischämisch**	3	1	0,512	0,453	-0,058
	hämorrhagisch	1	1	0,138	0,261	-0,138
Myokardinfarkt	**Akuter myokardialer Schaden**	34	5	0,825	1	0,019
	STEMI	23	3	0,92	1	0,036
	NSTEMI	11	2			
	PCI	107	17	0,838	1	0,018
Sonstige Vor-erkrankungen	**Hypertonie**	108	18	0,415	1	-0,071
	Chronische Niereninsuffizienz	26	4	0,926	1	0,008
	CABG	15	2	0,79	1	0,023
	HFrEF	16	1	0,308	0,465	0,098

	ICD	6	1	0,972	1	-0,003
	pAVK	14	1	0,392	0,693	0,075
	cAVK	8	0	0,242	0,599	0,103
Anti-Lipid-Therapie	**Atorvastatin**	86	18	**0,022**	**0,023**	0,2
	Rosuvastatin	26	0			
	Hochdosis-Statin-Therapie	89	13	0,488	0,539	0,061
	LDL-C-Ziel erreicht	30	6	0,564	0,577	-0,051
Blutdruck	**Leitlinienziel erreicht**	28	4	0,953	1	0,005

Tabelle 21 Kreuztabelle und Teststatistik des Chi-Quadrat-Tests zur Analyse eines Einflusses stetiger Variablen auf Nicht-Adhärenz

Zur Untersuchung des Einflusses stetiger Variablen auf die Nicht-Adhärenz der Patient*innen wurde zunächst geprüft, ob die Variablen normalverteilt sind und eine ähnliche Varianz in den Gruppen aufweisen. Laut Shapiro-Wilk-Test sind Alter, Blutdruck und HbA1c-Wert bei Patient*innen mit Diabetes-Erkrankung normalverteilt (Signifikanz >0,05).

Variable		Signifikanz laut Shapiro-Wilk	
		Positiver Nachweis	**Negativer Nachweis**
Alter		**0,284**	**0,084**
BMI		0,032	0,186
Blutfettwerte	HDL-C	0,006	0,043
	Gesamt-Cholesterin	0,004	0,044
	LDL-C	0,01	0,022
HbA1c	Diabetes Mellitus	**0,561**	**0,224**
	Kein Diabetes Mellitus	<0,001	0,702
Nierenfunktionsparameter	eGFR	<0,001	0,226
Blutdruck	Systolischer Blutdruck	**0,08**	**0,902**
Medikamente	Anzahl	0,006	0,280

Tabelle 22 Testung stetiger Merkmale auf Normalverteilung zur Durchführung eines T-Tests

Der Levene-Test bestätigte eine Varianzgleichheit (>0,05) für die Variablen Alter, Blutdruck und HbA1c bei Menschen mit Diabetes Mellitus, sodass ein T-Test für diese Variablen durchgeführt werden konnte. Für das Alter zeigte der T-Test einen T-Wert von 2,269 mit einer zweiseitigen Signifikanz von 0,025. Dies deutet auf einen signifikanten Einfluss des Alters auf Nicht-Adhärenz hin. Im Gegensatz dazu ergaben die Tests für den Blutdruck und den HbA1c-Wert bei Menschen mit Diabetes Mellitus keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

	Variable	Levene-Varianzgleichheit	T-Wert	Zweiseitige Signifikanz (bei Wirkungsvermutung)
Alter		0,866	**2,269**	**0,025**
HbA1c	Menschen mit Diabetes Mellitus	0,162	0,653	0,519
Blutdruck	Systolischer Blutdruck	0,767	-1,170	0,244

Tabelle 23 Teststatistik des T-Tests zur Analyse eines Einflusses von stetigen Variablen auf Nicht-Adhärenz

4. Diskussion

4.1. Validierung der Messmethode

4.1.1. Vorteile und Schwächen der Messmethode

Die vorgestellte Messmethode zur objektiven Bestimmung von Nicht-Adhärenz bei einer Therapie mit Atorvastatin oder Rosuvastatin wurde in mehreren Validierungsschritten geprüft. Die Ergebnisse der Validierungsreihen zeigten eine Sensitivität zwischen 90 - 92,3 % und eine Spezifität für ein negatives Testergebnis bei Nicht-Einnahme über eine Woche von 90 % (Rosuvastatin) bzw. 100 % (Atorvastatin). Gleichzeitig zeigten die einwöchigen Messungen an stationären Patient*innen deutliche Schwankungen in den Messwerten, was darauf hindeutet, dass quantitative Aussagen auf Basis einzelner Urinmessungen nur unpräzise möglich sind. Der zur Einteilung in adhärent und nicht-adhärent gewählte Cuff-off-Wert liegt bei 1,0 ng/mL für Rosuvastatin bzw. 1,4 ng/mL für Atorvastatin und damit im Bereich zwischen LOD und LOQ. Dies ermöglicht eine dichotome Beurteilung von Nicht-Adhärenz, schränkt jedoch differenzierte Aussagen zur Dosierung des Statins, Regelmäßigkeit der Einnahme und Grad der Nicht-Adhärenz ein. Der geringe Abstand zwischen LOD, LOQ und Cutt-off birgt zudem das Risiko von Messungenauigkeiten und potenziellen Fehlklassifikationen. Studien an größeren Kollektiven sind notwendig. Im Rahmen der freiwilligen ärztlichen Selbstversuche trat bei einem Probanden in der Rosuvastatin-Gruppe trotz gesicherter Einnahme des Medikaments ein negatives Messergebnis auf. Die Ursache für das negative Testergebnis konnte nicht geklärt werden. Eine weitere Limitation besteht darin, dass pharmakokinetische Variabilität sowie der potenzielle Einfluss einer akuten bzw. chronischen Niereninsuffizienz bislang nicht untersucht wurden. Die statistische Analyse mit dem Mann-Whitney-U-Test anhand der Daten des BIO-FACTS-Kollektivs deuten auf einen schwachen Einfluss von chronischer Niereninsuffizienz hin, wobei Patient*innen mit chronischer Niereninsuffizienz niedrigere Statin-Spiegel im Urin aufwiesen. Zudem zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Statinen Atorvastatin und Rosuvastatin in Bezug auf die gemessene Nicht-Adhärenz. Eine eindeutige Erklärung hierfür kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht gegeben werden.

Insgesamt zeigt die methodische Analyse, dass die LC-MS-gestützte Urinmessung eine qualitative Einschätzung von Nicht-Adhärenz ermöglicht, auch wenn quantitative Aussagen nicht präzise möglich sind. Die Methode stellt damit die Basis für weiterführende Forschung dar.

4.1.2. Die verschiedenen Kollektive der Validierungs-Reihen

Die stationären Patient*innen repräsentieren hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung und Nierenfunktion weitgehend das Profil von Patient*innen mit KHK im stationären Setting. Demgegenüber bilden die ärztlichen Selbstversuche ein deutlich jüngeres, überwiegend männliches und gesundes Kollektiv ab. Dies erlaubt nur eine eingeschränkte Anwendung auf ältere, multimorbide Patient*innen. Insbesondere altersabhängige pharmakokinetische Unterschiede sowie der Einfluss von Einschränkungen der Nierenfunktion könnten in diesem Kollektiv nicht adäquat abgebildet sein. Darüber hinaus zeigte sich in unserer Inferenzstatistik ein signifikanter Einfluss des Alters auf Nicht-Adhärenz. Zukünftige Studien sollen gezielt an älteren und klinisch heterogenen Kollektiven durchgeführt werden, um die Aussagekraft unter realen Versorgungsbedingungen weiter zu verbessern.

4.1.3. Das Urinmessverfahren vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage und Leitlinienempfehlungen

Die aktuellen Leitlinien betonen das Erreichen der LDL-C-Zielwerte für Patient*innen mit KHK als eine der zentralen Maßnahmen der kardiovaskulären Sekundärprävention(13,14). Derzeit erfolgt die Erfassung der Therapieadhärenz überwiegend über die Auswertung von Fragebögen oder Krankenkassendaten(26-28). Neuere Ansätze nutzen LC-MS als objektive Nachweismethode, die jedoch bisher nicht bei Patient*innen mit KHK und Statintherapie im deutschen Gesundheitssystem untersucht wurde(42,43). Außerdem gilt es Testgenauigkeit, Nachweiszeitraum der untersuchten Substanzen, LOD, LOQ sowie potenzielle Messprobleme weiter zu untersuchen. Diese Informationen gibt es bisher nur unzureichend(36,37,38,44).

Pivoriunas et al. untersuchten bei 60 Patient*innen in der Primär- und Sekundärprävention anhand von Blutproben mittels LC-MS, wie sich die Messwerte nach Absetzen einer Dauermedikation mit Atorvastatin

veränderten(45). Ziel war es, anhand der Konzentrationen von Atorvastatin und dessen Metaboliten zwischen guter und unzureichender Adhärenz zu differenzieren(45). Verglichen wurden zwei analytische Verfahren: ein Sechs-Komponenten-Nachweis (Summe aus sechs Metaboliten) und ein Zwei-Komponenten-Nachweis (Summe aus zwei Metaboliten)(45). Mit letzterem konnte bei Patient*innen, die zwei aufeinanderfolgende Tagesdosen ausgelassen hatten, eine Sensitivität von 97 % sowie eine Spezifität von 98 % erzielt werden(45). Der Cut-off-Wert für den Nachweis mittels LC-MS aus Blutproben lag bei 0,02 nM/mg(45). Die Autor*innen berichten von methodischen Limitationen, insbesondere im Hinblick auf die Instabilität des Laktons, temperaturabhängige Abbaueffekte sowie bestehende Unsicherheiten bezüglich der pharmakokinetischen Eigenschaften(45). Dias et al. testeten LC-MS als Nachweisverfahren für 36 verschiedene Medikamente für kardiovaskuläre Erkrankungen an Patient*innen mit 296 Serum- oder Plasmaproben(46). Die Gruppe konnte für Atorvastatin eine Sensitivität von 96 % und eine Spezifität von 100 % erzielen(46). Martin et al. untersuchten in einer Pilotstudie mit sechs Proband*innen die Pharmakokinetik, den Metabolismus und die Ausscheidung von Rosuvastatin nach einmaliger oraler Gabe von 20 mg(44). Hierzu wurde radioaktiv markiertes Rosuvastatin verabreicht und die Verläufe in Blut-, Urin- und Stuhlproben mittels LC-MS analysiert(44). Die maximale Plasmakonzentration wurde nach etwa fünf Stunden erreicht und lag bei ca. 6 ng/mL(44). In den folgenden fünf bis 18 Stunden fiel die Konzentration rasch ab, gefolgt von einer langsamen Eliminationsphase(44). Die Daten zeigten, dass etwa 90 % des Wirkstoffs über den Stuhl und lediglich 10 % über den Urin ausgeschieden wurden(44). Nach zehn Tagen war das Medikament vollständig eliminiert und konnte nicht mehr nachgewiesen werden(44). In zwei Studien aus dem Vereinigten Königreich wurde die Machbarkeit einer objektiven Adhärenzerfassung mittels LC-MS aus Urinproben untersucht(42,43). Beide Studien lieferten jedoch keine Informationen zur analytischen Validierung der eingesetzten LC-MS-Messmethode, insbesondere hinsichtlich Messgenauigkeit, Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit(42,43). Darüber hinaus machten beide Studien keine Angaben zur konkreten Geräteeinstellung und zu technischen Spezifikationen des eingesetzten LC-MS-Messsystems, was die

Beurteilung der Vergleichbarkeit und Übertragbarkeit der Ergebnisse einschränkt(42,43).

Um beurteilen zu können, welches biologische Probenmaterial sich am besten für eine objektive Adhärenz-Testung mittels LC-MS eignet, sind vergleichende Studien zum Nachweis von Atorvastatin- und Rosuvastatin-Metaboliten im Plasma, Stuhl und Urin erforderlich. Urinproben sind aufgrund der nicht-invasiven Gewinnung, hohen Akzeptanz bei Patient*innen und einfachen Standardisierbarkeit im klinischen Alltag und im Forschungssetting gut geeignet.

Kusovschi et al. verglichen die Korrelation zwischen LC-MS-Analysen aus 941 Plasmaproben bei Patient*innen vor Herzkatheteruntersuchung mit Fragebögen zur Einnahme von Statinen oder Fibraten(47). Wenn eine Atorvastatin-Einnahme von den Patient*innen angeben wurde, gelang in 90 % der Fälle ein Nachweis von Atorvastatin im Plasma(47). Allerdings gelang auch bei 42 % der Patient*innen, die keine Einnahme von Statinen angegeben hatten ein positiver Nachweis(47). Kristiansen et al. untersuchten bei 373 Patient*innen die Übereinstimmung zwischen einer fragebogenbasierten Erhebung der Adhärenz und dem objektiven Medikamentennachweis von Atorvastatin mittels LC-MS aus Blutplasmaproben(48). Die Analyse ergab eine hohe Korrelation zwischen beiden Methoden: Wurde Atorvastatin mittels LC-MS nachgewiesen, berichteten 96 % der Patient*innen auch im Fragebogen von einer guten Adhärenz(48). Umgekehrt zeigten sich bei einer niedrigen Adhärenz gemäß LC-MS lediglich in 32 % bis 40 % der Fälle, abhängig vom verwendeten Fragebogen, selbstberichtete Hinweise auf eine gute Adhärenz(48).

4.2. BIO-FACTS-Studienreihe

4.2.1. Das BIO-FACTS-Studienkollektiv

Das untersuchte Kollektiv der BIO-FACTS-Studie weist ein durchschnittliches Alter von 65,6 Jahren, einen männlichen Anteil von 81,5 % und einen durchschnittlichen BMI von 28,5 kg/m² auf. Diese Merkmale sind mit großen Studien ähnlichen Forschungsschwerpunkts, wie der DA VINCI-Studie, vergleichbar(19). Dort betrug das mittlere Alter der Patient*innen 67 Jahre, der männliche Anteil lag bei 76 %, und der durchschnittliche BMI betrug 28 kg/m²(19). Bezüglich der Vorerkrankungen zeigte die BIO-FACTS-Studie einen höheren

Anteil an Patient*innen mit arterieller Hypertonie (96,9 % gegenüber 73 % in der DA VINCI-Studie) und chronischer Nierenerkrankung (23,1 % gegenüber 7 %)(19). Der Anteil der Patient*innen mit Diabetes Mellitus war in der BIO-FACTS-Studie mit 33,1 % etwas geringer als in der DA VINCI-Studie, wo 38 % der Patient*innen betroffen waren(19). Ein wesentlicher Unterschied zwischen der DA VINCI- und der BIO-FACTS-Studie liegt im Zusammenhang zwischen der LDL-C-Zielwerterreichung und der Rate an Hochdosis-Statin-Therapie(19). In der DA VINCI-Studie erreichten nur 16 % der Patient*innen den LDL-C-Zielwert, vermutlich weil nur 22 % eine Hochdosis-Statin-Therapie erhielten(19). Im Gegensatz dazu erreichten in der BIO-FACTS-Studie 27,7 % der Patient*innen den LDL-C-Zielwert, wobei der Anteil der Patient*innen mit Hochdosis-Statin-Therapie bei 78,5 % lag. Trotz des hohen Anteils an Vorerkrankungen zeigte das BIO-FACTS-Kollektiv eine gute Symptomkontrolle (etwa 50 % NYHA I, etwa 77 % CCS I). Dies könnte auf die gute Anbindung an die kardiologische Ambulanz des UKDs zurückzuführen sein.

Ein möglicher Selektionsbias ist in der BIO-FACTS-Studie durch die freiwillige Studienteilnahme nicht auszuschließen, da der zusätzliche, wenn auch geringe zeitliche Aufwand für die Teilnehmenden und die regelmäßige Anbindung an die Ambulanzen des UKD dazu geführt haben könnte, dass überwiegend adhärente Patient*innen eingeschlossen wurden. Dies könnte zu einer Unterschätzung der Nicht-Adhärenz geführt haben und spiegelt sich unter anderem in dem sehr hohen Anteil von Patient*innen unter einer Hochdosis-Statintherapie wider.

In der Regressionsanalyse der DIALECT-Studie waren ein erhöhter BMI, Rauchen, erhöhte LDL-C-Serumwerte, ein hoher HbA1c-Wert, das Vorliegen einer diabetischen Nierenerkrankung sowie kardiovaskuläre Erkrankungen mit Nicht-Adhärenz assoziiert(42). Wir konnten lediglich einen signifikanten Einfluss des Alters auf die Nicht-Adhärenz aufzeigen.

4.2.2. Ergebnisse von Nicht-Adhärenz vor dem Hintergrund der Studienlage

Die Erfassung von Therapie-Adhärenz erfolgte bisher überwiegend über die Auswertung von Fragebögen oder Krankenkassendaten(26-28). Die auf diesen

Methoden beruhende Statin-Adhärenz liegt zwischen 49 % und 54 %(26,27). Beernink et al. untersuchten in der DIALECT-Studie 457 Patient*innen und bestimmten die Adhärenz gegenüber oralen Antidiabetika, Antihypertensiva und Statinen mittels LC-MS aus 24-Stunden-Sammelurin(42). Insgesamt zeigten sich 89,3 % der Patient*innen als adhärent, bezogen auf Statine sogar 95,5 %(42). Nicht-adhärente Patient*innen wiesen häufiger kardiovaskuläre Komplikationen auf und erreichten signifikant seltener die LDL-C-Zielwerte(42). Patel et al. analysierten im primärärztlichen Setting bei 228 Patient*innen die Adhärenz gegenüber oralen Antidiabetika, Antihypertensiva und Statinen anhand von LC-MS-basierten Urinanalyse und identifizierten insgesamt eine Nicht-Adhärenz von 28,1 %, wobei die Nicht-Adhärenz gegenüber Statinen mit 23,7 % am höchsten war(43). In der BIO-FACTS-Studie betrug die Nicht-Adhärenz 13,8 % und liegt damit im mittleren Bereich der in der Literatur berichteten (Nicht-)Adhärenz für objektive Messverfahren. Analysen von Fragebögen und Krankenkassendaten zeigten wesentlich niedrigere Adhärenzraten auf(26-28).

4.3. Diskussion der Adhärenzerfassung über Urinanalysen

In den Validierungsreihen konnte eine hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität bei gesunden Proband*innen gezeigt werden: Bei Nicht-Nachweis des Statins im Urin kann mit einer Spezifität von 100 % für Atorvastatin und 90 % für Rosuvastatin eine Nicht-Einnahme des Medikaments über einen Zeitraum von sieben Tagen aufgezeigt werden. Des Weiteren konnten wir eine hohe Sensitivität aufzeigen: bei Patient*innen, die überwacht Atorvastatin bzw. Rosuvastatin eingenommen haben, konnten wir das Statin zu 90 - 92,3 % (Atorvastatin) bzw. 90 % (Rosuvastatin) im Urin nachweisen.

Die Anforderungen an die Probengewinnung und -lagerung sind gering. Die Urinprobe muss lichtgeschützt bei -18 °C im Gefrierfach aufbewahrt werden. Die Methode zeigte eine hohe Selektivität, eine gute Kurz- (Instabilität ≤ 12 %) und Langzeitstabilität (Wiederfindung 90 – 110 %) sowie geringe Matrixeffekte (96 – 106 %) für Atorvastatin und Rosuvastatin. Wichtig ist die Gewährleistung der Kühlkette während des Transports zu einem Labor, das LC-MS-Untersuchungen anbietet. Mögliche Einflüsse von Unterbrechungen der Kühlkette auf den Statin-Nachweis im Urin bzw. auf die Stabilität der Analyten sind bisher nicht bekannt.

Die Kosten für Probengewinnung, Lagerung, Transport und Analyse beliefen sich im Rahmen der BIO-FACTS-Studie auf etwa 80 € pro Urinprobe. Bei der Implementierung dieser Nachweismethode im klinischen Alltag könnten die Kosten jedoch reduziert werden. Alternative Methoden, wie die Erfassung der Nicht-Adhärenz über Fragebögen, sind aufgrund des hohen Personalaufwands für Datenerhebung und -auswertung vermutlich teurer. Um die Gesamtkosten zu senken, ist es sinnvoll, Merkmale von Patient*innen zu identifizieren, die mit Nicht-Adhärenz assoziiert sind, um die Adhärenz-Testung gezielt einsetzen zu können. Die Implementierung der Nachweismethode zur Adhärenzerfassung in der Primärversorgung, beispielsweise beim Allgemeinmediziner, Internisten oder niedergelassenen Kardiologen, ist eine vielversprechende Möglichkeit. Zielgerichtete, regelmäßige Testungen könnten gezielt bei Patient*innen mit Merkmalen, die mit Nicht-Adhärenz assoziiert sind, durchgeführt werden. Dabei ließe sich die Adhärenz-Testung in Urin-Untersuchungen integrieren, die im Rahmen von Disease-Management-Programmen oder anderen standardisierten Versorgungskonzepten durchgeführt werden. Dies könnte dazu beitragen, kardiovaskuläre Ereignisse bei Patient*innen mit KHK zu verhindern und damit erhebliche Kosten im Gesundheitssystem einzusparen. Die Nachweismethode ist flexibel und kann in jedem Labor angewendet werden, dass über LC-MS-Geräte verfügt. Verglichen mit alternativen Methoden zur Adhärenzerfassung, wie etwa Fragebögen oder Krankenkassendaten, bietet der LC-MS-basierte Nachweis eine vermutlich höhere Präzision. Diese Genauigkeit ist wichtig, da Interventionen zur Steigerung der Adhärenz zeitaufwendig und kostenintensiv sind. Ein weiterer Vorteil des LC-MS-Nachweisverfahrens liegt in der hohen Akzeptanz durch die Patient*innen. Im Gegensatz zu langen und teilweise komplizierten Fragebögen ist die Abgabe einer Urinprobe unkompliziert und weniger belastend.

4.4. Vorteile und Limitationen der Studie

Die BIO-FACTS-Studie profitierte von standardisierten Abläufen bei der Probengewinnung, -lagerung und Analyse, was methodische Fehler minimierte. Das Studiendesign als Singlecenterstudie gewährleistete, dass alle Patient*innen unter vergleichbaren Bedingungen untersucht wurden. Dadurch wurde eine hohe interne Validität erzielt, da externe Störfaktoren

weitestgehend ausgeschlossen wurden. Die Studienpopulation ist repräsentativ für die Zielgruppe von Patient*innen mit KHK. Die Zusammenarbeit zwischen der Klinik für Kardiologie, Pneumologie & Angiologie, dem Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie sowie dem Institut für Rechtsmedizin führte zu einem großen Kompetenzspektrum. Durch eine laufende Prozessevaluation konnte die Datenerhebung stetig optimiert werden, was zu einer Datenbasis mit wenig fehlenden Daten führte. Dies erhöhte die Aussagekraft der Ergebnisse und reduzierte Verzerrungen. Während zwei Patient*innen aufgrund eines fehlerhaften Medikamentenplans nachträglich ausgeschlossen und bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurden, war die geringe Anzahl an Ausschlusskriterien ein Vorteil. Durch die freiwillige Teilnahme sind möglicherweise motivierte und besser informierte Patient*innen bevorzugte in die Studie eingeschlossen worden und haben zu einem potenziellen Selektion-/Freiwilligen-Bias geführt. Ein hoher Anteil an Patient*innen mit regelmäßiger Anbindung an die Uniklinik könnte die Adhärenz zusätzlich positiv beeinflusst haben. Dies schränkt die externe Validität der Ergebnisse ein. Patient*innen mit kognitiven Einschränkungen oder einer bestehenden Dialyse-Therapie wurden ausgeschlossen. Diese Gruppen könnten allerdings von einer verbesserten Adhärenzerfassung profitieren. Darüber hinaus wurde der Einfluss von Unterbrechungen der Kühlkette auf die Stabilität der Statine bzw. der Metabolite im Urin nicht untersucht. Eine mögliche Fehleranfälligkeit der Messmethode durch Unterbrechungen der Kühlkette könnte die Praktikabilität im Alltag negativ beeinflussen. Die Untersuchung weiterer Statine könnte die Einsatzmöglichkeiten der Methode erweitern. Die hohe Verbreitung von Hochdosis-Statin-Therapien im untersuchten Studienkollektiv, die möglicherweise mit einer intensiveren Betreuung verbunden war, könnte die Adhärenzwerte ebenfalls positiv beeinflusst haben. Des Weiteren ist die Stichprobe mit 130 Patient*innen zu klein, um die Ergebnisse uneingeschränkt auf die Bevölkerung anwenden zu können. Insbesondere die kleine Stichprobengröße bei den Validierungsreihen schränkt die Übertragbarkeit der Studienergebnisse ein. Weitere statistische Analysen unseres Kollektivs scheiterten an fehlender Normalverteilung, Varianzheterogenität und einer vermutlich zu geringen Fallzahl, welche keine statistische Signifikanz für schwach ausgeprägte Effekte zeigen konnte. Eine zusätzliche Limitation besteht

darin, dass Informationen über Bioverfügbarkeit, Metabolismus, Pharmakokinetik und Elimination von Atorvastatin, Rosuvastatin und dessen Analyten fehlen.

4.5. Ausblick

Das ungenügende Erreichen der LDL-C-Zielwerte stellt ein erhebliches Problem für Patient*innen mit KHK dar und weist auf eine insgesamt unzureichende Versorgungssituation hin(18,19), wobei eine geringe Therapieadhärenz als wesentlicher mitverantwortlicher Faktor anzusehen ist. Insbesondere Patient*innen mit hohem kardiovaskulärem Risiko verfehlen ihre LDL-C-Zielwerte häufiger(20). Zu den hierfür beitragenden Ursachen zählen ein fehlendes Bewusstsein der Patient*innen für die Bedeutung des LDL-C-Zielwerts(22), eine mangelnde Vertrautheit mit Leitlinienempfehlungen sowie Bedenken hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen der Statintherapie(19), ein unklar verteiltes Verantwortungsbewusstsein zwischen den behandelnden Ärzt*innen(23), sowie eine hohe Abbruchrate der Statintherapie(24). Die Adhärenz in bislang etablierten Nachweisverfahren bei einer Statintherapie liegt zwischen 49 % und 54 %(26,27) und nimmt bei längerfristiger Einnahme weiter ab(28). Die aktuellen Leitlinien betonen die zentrale Bedeutung einer umfassenden und individualisierten Betreuung, um das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse zu senken(10,13,14,16,17). Zu den Kernelementen zählen Lebensstilmodifikationen, eine strikte Blutdruckkontrolle, Rauchentwöhnung, Verbesserung der Blutfettwerte, Blutzuckeroptimierung und die medikamentöse Gerinnungsoptimierung(10,13,14,16,17). Neben der Rauchentwöhnung, welche in Studien die Gesamtmortalität um 36 % senken konnte, gilt die Optimierung des Lipidprofils am wirksamsten(16,49,50). Die Leitlinien empfehlen für Patient*innen mit KHK einen LDL-C-Zielwert von unter 55 mg/dL(13,14,32). Statine, insbesondere Rosuvastatin und Atorvastatin, werden als Erstlinientherapie bevorzugt, da sie die höchste Wirksamkeit und die längste Wirkdauer aufweisen(13,17). Mills et al. konnte zeigen, dass eine Statintherapie die Gesamtmortalität um 10 %, die Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse um 20 % senkt(50). Für Patient*innen mit Statin-Unverträglichkeit wird ein klares Schema vorgeschlagen: Es sollten mindestens zwei weitere Statin-Präparate in unterschiedlichen Dosierungen ausprobiert werden, bevor auf andere Substanzklassen umgestellt wird(32).

Trotz der großen Bedeutung der Adhärenz für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wird deren Erfassung und Verbesserung im klinischen Alltag zu wenig berücksichtigt(51). Angesichts der limitierten Ressourcen im deutschen Gesundheitssystem sind zielgerichtete Ansätze zur Förderung der Adhärenz wichtig.

4.6. Schlussfolgerungen

Im Rahmen dieser Dissertation wurde die Anwendung von LC-MS als Nachweismethode zur Erfassung der Therapie-Nicht-Adhärenz von Statinen validiert und an 130 Patient*innen mit KHK und Dauermedikation von Atorvastatin oder Rosuvastatin anhand von Urinproben in den kardiologischen Ambulanzen des UKD untersucht.

Die Hauptergebnisse dieser Dissertation sind folgende:

1. Die Sensitivität des Nachweisverfahrens zur Testung der Nicht-Adhärenz mittels LC-MS aus Urinproben lag bei etwa 90 %.

2. Die Spezifität für ein negatives Testergebnis bei einer Nicht-Einnahme über sieben Tage lag bei 90 bis 100 %.

3. Die Rate von Nicht-Adhärenz in der BIO-FACTS-Studie betrug 13,8 %.

4. Rosuvastatin hatte mit 0,0 % eine niedrigere Nicht-Adhärenz als Atorvastatin (17,3 %).

5. Literaturverzeichnis

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. J Am Coll Cardiol. 2017;70(1):1-25.
2. Global Burden of Disease 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 2016;388(10053):1603-58.
3. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2197-223.
4. Todesursachen in Deutschland: Statistisches Bundesamt; 2024 [zugegriffen am 12.01.2026]. Verfügbar auf: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html.
5. Schüssel K, Weirauch H, Schlotmann A, Brückner G, Schröder H. Gesundheitsatlas Deutschland Koronare Herzkrankheit. 2023.
6. Porst M, Lippe Evd, Leddin J, Anton A, Wengler A, Breitkreuz J. The Burden of Disease in Germany at the National and Regional Level. Dtsch Arztebl Int. 2022;119(46):785-92.
7. Hasbani NR, Ligthart S, Brown MR, Heath AS, Bebo A, Ashley KE. American Heart Association's Life's Simple 7: Lifestyle Recommendations, Polygenic Risk, and Lifetime Risk of Coronary Heart Disease. Circulation. 2022;145(11):808-18.
8. Busch MA, Kuhnert R. 12-Month prevalence of coronary heart disease in Germany. J Health Monit. 2017;2(1):58-63.
9. Murakami T. Atherosclerosis and arteriosclerosis. Hypertens Res. 2023;46(7):1810-1.
10. Nationale Versorgungsleitlinie - Chronische KHK. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2022.
11. Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. Pathol Int. 2022;72(3):151-60.
12. Leitlinie für das Management des akuten Koronarsyndroms. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology; 2023.

13. Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology; 2021.
14. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337.
15. De Smedt D, Kotseva K, De Bacquer D, Wood D, De Backer G, Dallongeville J, et al. Cost-effectiveness of optimizing prevention in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE III health economics project. Eur Heart J. 2012;33(22):2865-72.
16. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670-81.
17. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS. Guideline on the Management of Blood Cholesterol. Circulation. 2018;139:e1082-e143.
18. Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, Banach M, Jóźwiak JJ, Kiss RG. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe. Atherosclerosis. 2021;334:66-75.
19. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(11):1279-89.
20. Danchin N, Almahmeed W, Al-Rasadi K, Azuri J, Berrah A, Cuneo CA. LDL cholesterol goals in 18 countries outside Western Europe: The ICLPS. Eur J Prev Cardiol. 2018;25(10):1087-94.
21. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(8):824-35.
22. Brockmeyer M, Wies E, Joerges J, Sommer J, Borgmann SO, Chernyak N. Knowledge of HbA1c and LDL-C treatment goals in patients with atherosclerotic CVD. Clin Cardiol. 2023;46(2):223-31.
23. Taboun Z, Naik N, Brown V, Lin P, Padarath M, Hegele RA. Awareness of LDL-C guideline recommendations in Canadian PCPs. CJC Open. 2023;5(5):357-63.
24. Koenig W, Lorenz ES, Beier L, Gouni-Berthold I. Retrospective real-world analysis of adherence and persistence to lipid-lowering therapy in Germany. Clin Res Cardiol. 2024;113(6):812-21.

25. Mazhar F, Hjemdahl P, Clase CM, Johnell K, Jernberg T, Carrero JJ. Statin treatment intensity, persistence, adherence in CHD patients. Am Heart J. 2022;251:78-90.
26. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J. 2013;34(38):2940-8.
27. Lemstra M, Blackburn D, Crawley A, Fung R. Nonadherence to statin therapy: a meta-analysis. Can J Cardiol. 2012;28(5):574-80.
28. Chen ST, Huang ST, Shau WY, Lai CL, Li JZ, Fung S. Long-term statin adherence in Taiwan: population-based study. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):62.
29. Osman H, Lane D, Bernieh D, Seidu S, Patel P, Khunti K, et al. An Innovative Chemical Adherence Test Demonstrates Very High Rates of Nonadherence to Oral Cardio-Metabolic Medications. Kidney Int Rep. 2023;8(12):2818-21.
30. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a meta-analysis. Ann Pharmacother. 2010;44(9):1410-21.
31. Ingersgaard MV, Helms Andersen T, Norgaard O, Grabowski D, Olesen K. Reasons for Nonadherence to Statins - A Systematic Review of Reviews. Patient Prefer Adherence. 2020;14:675-91.
32. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2019;41:111-88.
33. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, Collier T, Dahlof B, Poulter N. Adverse events in blinded vs unblinded statin therapy: ASCOT-LLA. Lancet. 2017;389(10088):2473-81.
34. Chen C, Li X, Su Y, You Z, Wan R, Hong K. Adherence with cardiovascular medications and the outcomes in patients with coronary arterial disease: "Real-world" evidence. Clin Cardiol. 2022;45(12):1220-8.
35. Lane D, Patel P, Khunti K, Gupta P. Objective measures of non-adherence in cardiometabolic diseases: a review focused on urine biochemical screening. Patient Prefer Adherence. 2019;13:537-47.
36. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. Heart. 2014;100(11):855-61.
37. Gupta P, Voors AA, Patel P, Lane D, Anker SD, Cleland JGF, et al. Non-adherence to heart failure medications predicts clinical outcomes: assessment in

a single spot urine sample by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (results of a prospective multicentre study). Eur J Heart Fail. 2021;23(7):1182-90.
38. Lane D, Beishon L, Sharma V, Salim F, Sze S, Timmins MA, et al. High non-adherence rates to secondary prevention by chemical adherence testing in patients with TIA. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2022;31(9):106665.
39. Ardrey RE. Liquid chromatography - mass spectrometry: An introduction: Wiley; 2006.
40. Brockmeyer M, Chernyak N, Droege D, Wessel H, Parco C, Hoss A, et al. Biochemical urine analysis of atorvastatin and rosuvastatin by LC-MS: a pilot study of an objective method to assess non-adherence. BMC Cardiovasc Disord. 2026;26(1):83.
41. Deutsches Institut für Normung. Chemische Analytik - Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze unter Wiederholbedingungen. Arbeitsausschuss NA 062-08-15 AA "Grundlagen der analytischen Atomspektroskopie"; 2008.
42. Beernink JM, Oosterwijk MM, Khunti K, Gupta P, Patel P, van Boven JFM. Urine Testing of Medication Adherence in Diabetes: DIALECT Study. Diabetes Care. 2021;44(6):1419-25.
43. Patel P, Gupta P, Burns A, Suwaidan AA, Cole R, Lane D, et al. Biochemical Urine Testing of Adherence to Cardiovascular Medications Reveals High Rates of Nonadherence in People Attending Their Annual Review for Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2019;42(6):1132-5.
44. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Hill SJ, Giles PB, Phillips PJ, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. Clin Ther. 2003;25(11):2822-35.
45. Pivoriunas J, Vethe NT, Husebye E, Fagerland MW, Bergan S, Kristiansen O, et al. Validation of a novel direct method to determine reduced adherence to atorvastatin therapy. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2024;10(4):307-15.
46. Dias E, Hachey B, McNaughton C, Nian H, Yu C, Straka B, et al. An LC-MS assay for the screening of cardiovascular medications in human samples. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2013;937:44-53.
47. Kusovschi JD, Ivanova AA, Gardner MS, McGarrah RW, 3rd, Kraus WE, Kuklenyik Z, et al. Confirmation of Statin and Fibrate Use from Small-Volume Archived Plasma Samples by High-Throughput LC-MS/MS Method. Int J Mol Sci. 2023;24(9):7931.
48. Kristiansen O, Sverre E, Peersen K, Fagerland MW, Gjertsen E, Gullestad L, et al. The relationship between directly measured statin adherence, self-reported

adherence measures and cholesterol levels in patients with coronary heart disease. Atherosclerosis. 2021;336:23-9.
49. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004(1):CD003041.
50. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA. Efficacy and safety of statin treatment: network meta-analysis. QJM. 2011;104(2):109-24.
51. Giner-Soriano M, Sotorra Figuerola G, Cortés J, Pera Pujadas H, Garcia-Sangenis A, Morros R. Impact of Medication Adherence on Mortality and Cardiovascular Morbidity. JMIR Res Protoc. 2018;7(3):e73.
52. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C. Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2019;41:407-77.

6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

6.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Entstehung von Atherosklerose 2
Abb. 2 Vergleich Hochdosis-Statintherapie und Therapie in mittlerer Dosis 9
Abb. 3 Übersicht zum Ablauf der Validierung der Methodik 16
Abb. 4 Nachweisrate von Atorvastatin im Urin bei der Validierung bei stationären Patient*innen 30
Abb. 5 Verlauf der Messwerte der stationären Patient*innen mit Atorvastatin-Dauermedikation über sieben Tage 33
Abb. 6 Verlauf der Messwerte des ärztlichen Selbstversuchs über sieben Tage nach einmaliger Einnahme von Atorvastatin 40 mg 36
Abb. 7 Verlauf der Messwerte des ärztlichen Selbstversuchs über sieben Tage nach einmaliger Einnahme von Rosuvastatin 20 mg 38
Abb. 8 Verteilung der Herkunftsländer des BIO-FACTS-Kollektivs laut Krankenkassendaten 39
Abb. 9 NYHA- und CCS-Scores des BIO-FACTS-Kollektivs 41
Abb. 10 Blutfettwerte laut Laboranalyse des BIO-FACTS-Kollektivs 45
Abb. 11 Erreichung der von der Leitlinie definierten LDL-C-Zielwertbereiche des BIO-FACTS-Kollektivs 46
Abb. 12 Messwerte der LC-MS-Analyse der Statine Atorvastatin und Rosuvastatin aus Urinproben 47
Abb. 13 Ausschnitt von Abb. 12 zu Darstellung der Messwerte der Urinanalyse des BIO-FACTS-Kollektivs mittels LC-MS in der Nähe der LOD 48
Abb. 14 Ergebnisse der objektiven Nicht-Adhärenz-Testung aus den Urinproben mittels LC-MS 48
Abb. 15 SCORE2-Score für Patient*innen aus Regionen mit niedrigem Risiko 73
Abb. 16 SCORE2-Score für Patient*innen aus Regionen mit moderatem Risiko 74
Abb. 17 SCORE2-Score für Patient*innen aus Regionen mit hohem Risiko 75
Abb. 18 SCORE2-Score für Patient*innen aus Regionen mit sehr hohem Risiko 76
Abb. 19 Fragebogen der BIO-FACTS-Studie zur subjektiven Adhärenzerfassung der BIO-FACTS-Studie 99
Abb. 20 Patienteninformation und Einwilligungserklärung 108

6.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Erhobene Informationen aus dem Krankenhausinformationssystem Medico® 20
Tabelle 2 Ergebnisse der Vortestung an freiwilligen Proband*innen 25
Tabelle 3 Eigenschaften und Einstellungen des UPLC-Systems 26
Tabelle 4 Fließmittelgradienten des UPLC-Systems.....27
Tabelle 5 Zeiten, Ionisation und Übergänge des Triple-Quadrupol-Massenspektrometer 27
Tabelle 6 Ergebnisse der Validierung gemäß DIN32645 mit der Festlegung von Nachweis- und Bestimmungsgrenzen 29
Tabelle 7 Merkmale der stationären Patient*innen 30
Tabelle 8 Merkmale der stationären Patient*innen mit Atorvastatin-Dauermedikation über sieben Tage 31
Tabelle 9 Messwerte der stationären Patient*innen mit Atorvastatin- Dauermedikation über sieben Tage 32
Tabelle 10 Merkmale der Kollektive der ärztlichen Selbstversuche 34
Tabelle 11 Messwerte des ärztlichen Selbstversuchs an den Tage Eins, Zwei, Drei und Sieben nach einmaliger Einnahme von Atorvastatin 40 mg.....35
Tabelle 12 Messwerte des ärztlichen Selbstversuchs an den Tagen Eins, Zwei, Drei und Sieben nach einmaliger Einnahme von Rosuvastatin 20 mg 37
Tabelle 13 Merkmale des BIO-FACTS-Kollektivs 39
Tabelle 14 Vorerkrankungen des BIO-FACTS-Kollektivs laut Patientenhistorie.....40
Tabelle 15 Vormedikation des BIO-FACTS-Kollektivs 43
Tabelle 16 Laborparameter und LDL-C-Zielwerterreichung des BIO-FACTS- Kollektivs 44
Tabelle 17 Blutdruckwerte und Blutdruck-Zielwerterreichung des BIO-FACTS- Kollektivs 46
Tabelle 18 Anbindung an medizinische Infrastruktur des BIO-FACTS-Kollektivs.....46
Tabelle 19 Vergleich der Urinmesswerte zwischen Patient*innen mit und ohne chronischer Niereninsuffizienz: Ränge des Mann-Whitney-Tests.....49
Tabelle 20 Vergleich der Urinmesswerte zwischen Patient*innen mit und ohne chronischer Niereninsuffizienz: Teststatistik des Mann-Whitney-Tests.....49
Tabelle 21 Kreuztabelle und Teststatistik des Chi-Quadrat-Tests zur Analyse eines Einflusses stetiger Variablen auf Nicht-Adhärenz.....51
Tabelle 22 Testung stetiger Merkmale auf Normalverteilung zur Durchführung eines T-Tests.....52

Tabelle 23 Teststatistik des T-Tests zur Analyse eines Einflusses von stetigen Variablen auf Nicht-Adhärenz 52
Tabelle 24 New York Heart Association-Score 72
Tabelle 25 Canadian Cardiovascular Society-Score 72

7. Anhang

NYHA I	Herzerkrankung ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität
NYHA II	Symptome einer Herzschwäche unter stärkerer körperlicher Belastung
NYHA III	Symptome einer Herzschwäche bei leichter körperlicher Belastung
NYHA IV	Symptome einer Herzschwäche bereits in Ruhe

Tabelle 24 New York Heart Association-Score (10)

CCS I	Angina pectoris bei starker körperlicher Belastung
CCS II	Angina pectoris bei moderater körperlicher Belastung
CCS III	Symptome bei leichten Aktivitäten
CCS IV	Angina pectoris bereits in Ruhe

Tabelle 25 Canadian Cardiovascular Society-Score (52)

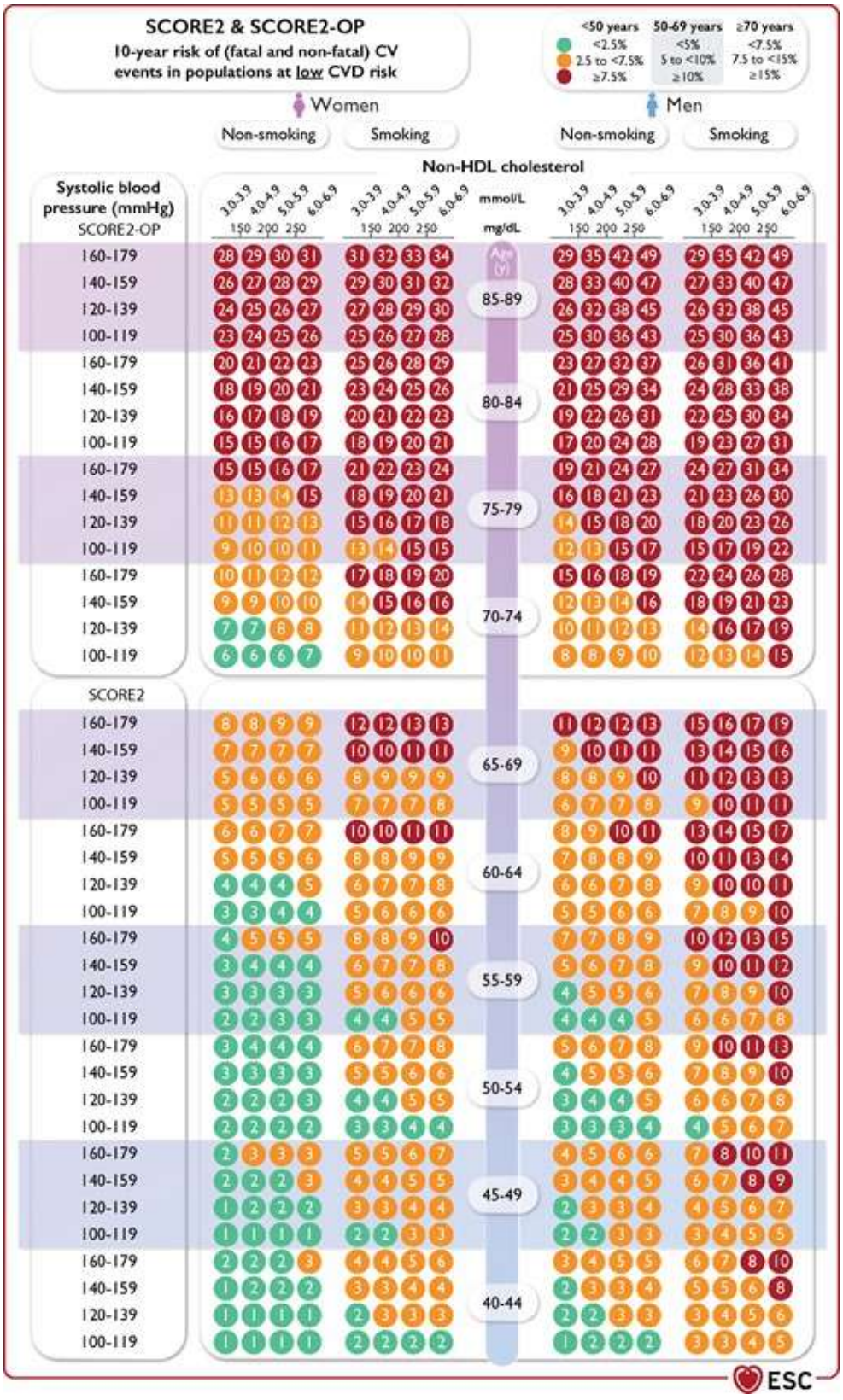


Abb. 15 SCORE2-Score für Patient*innen aus Regionen mit niedrigem Risiko (14)

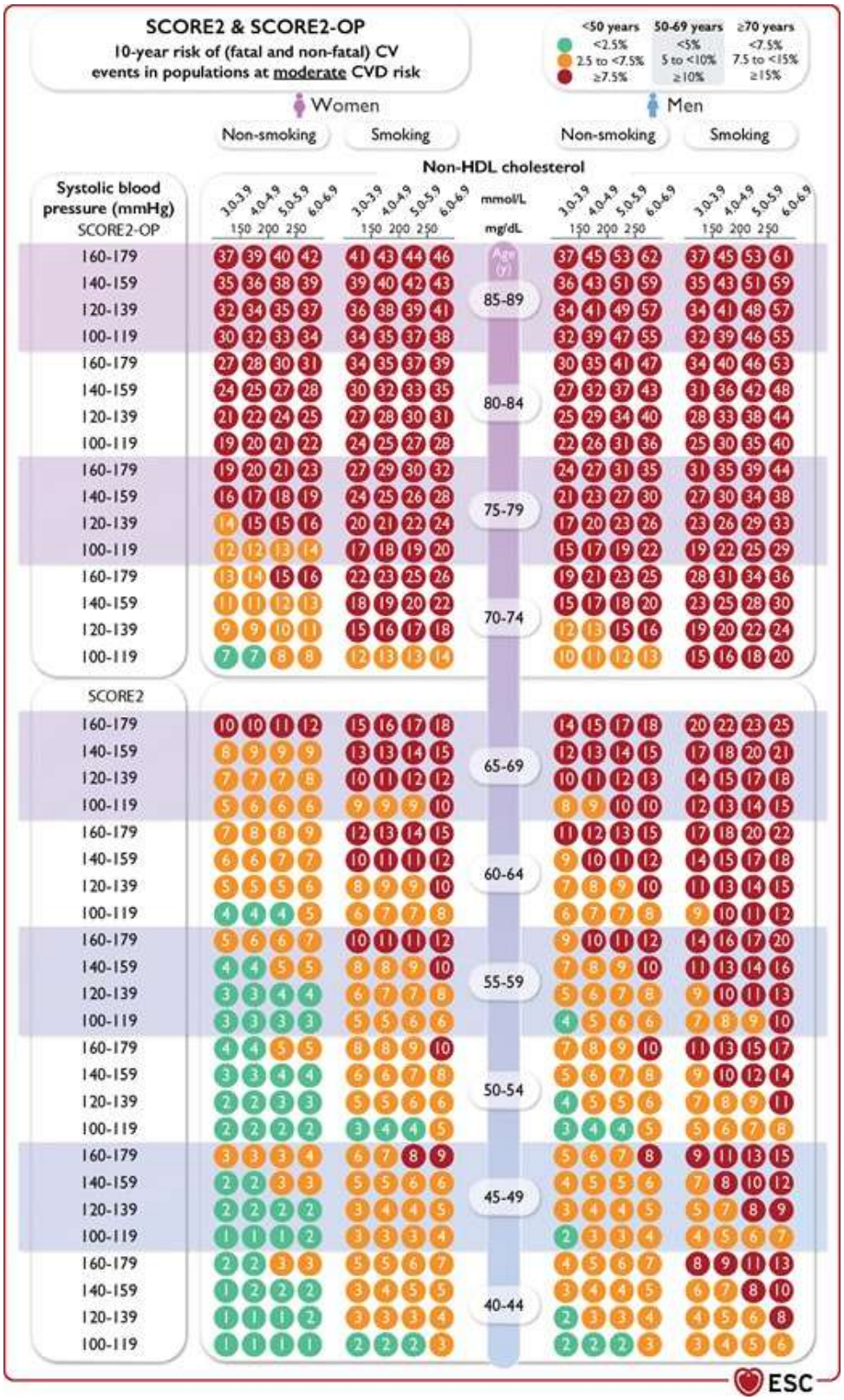


Abb. 16 SCORE2-Score für Patient*innen aus Regionen mit moderatem Risiko (14)

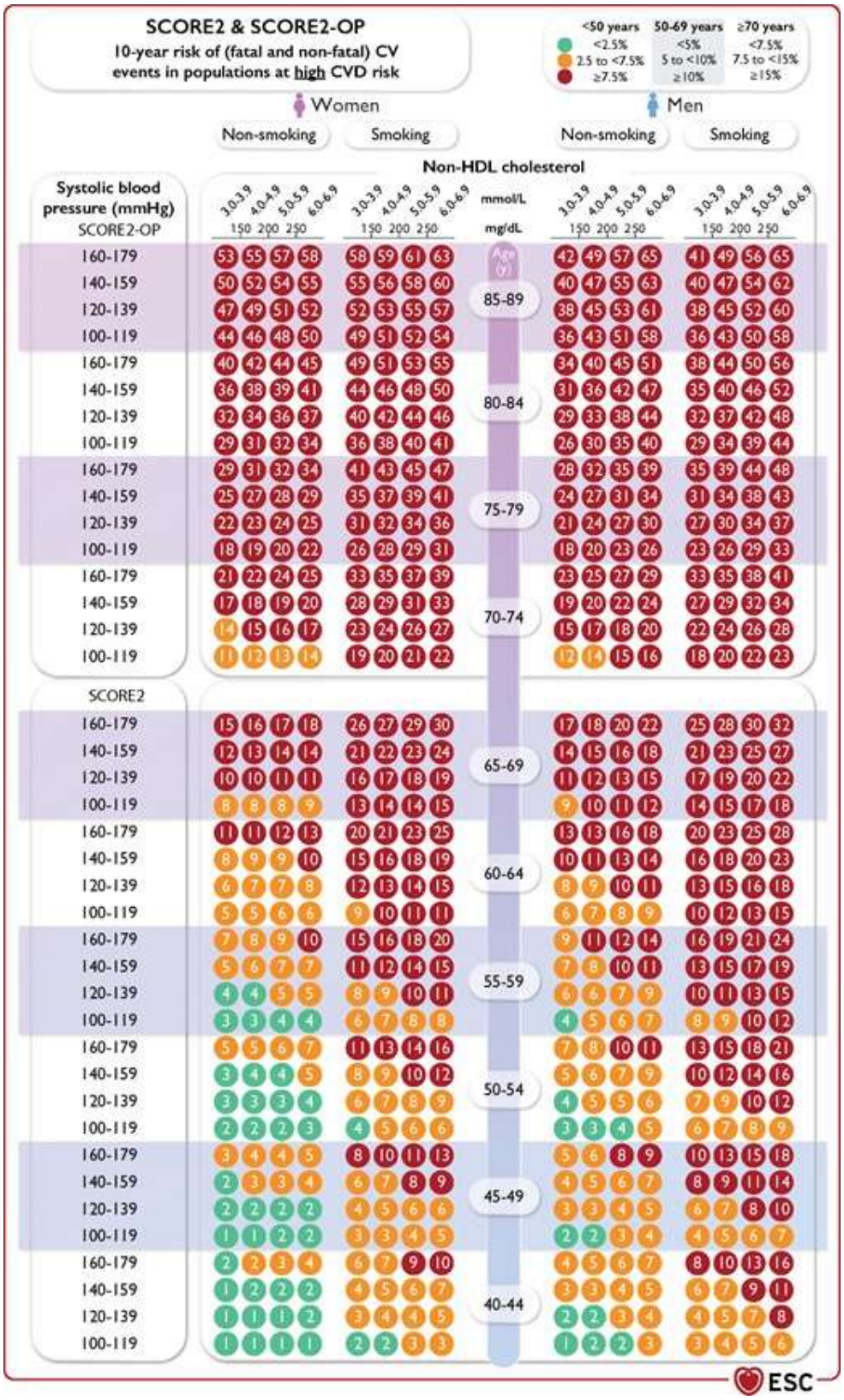


Abb. 17 SCORE2-Score für Patient*innen aus Regionen mit hohem Risiko (14)

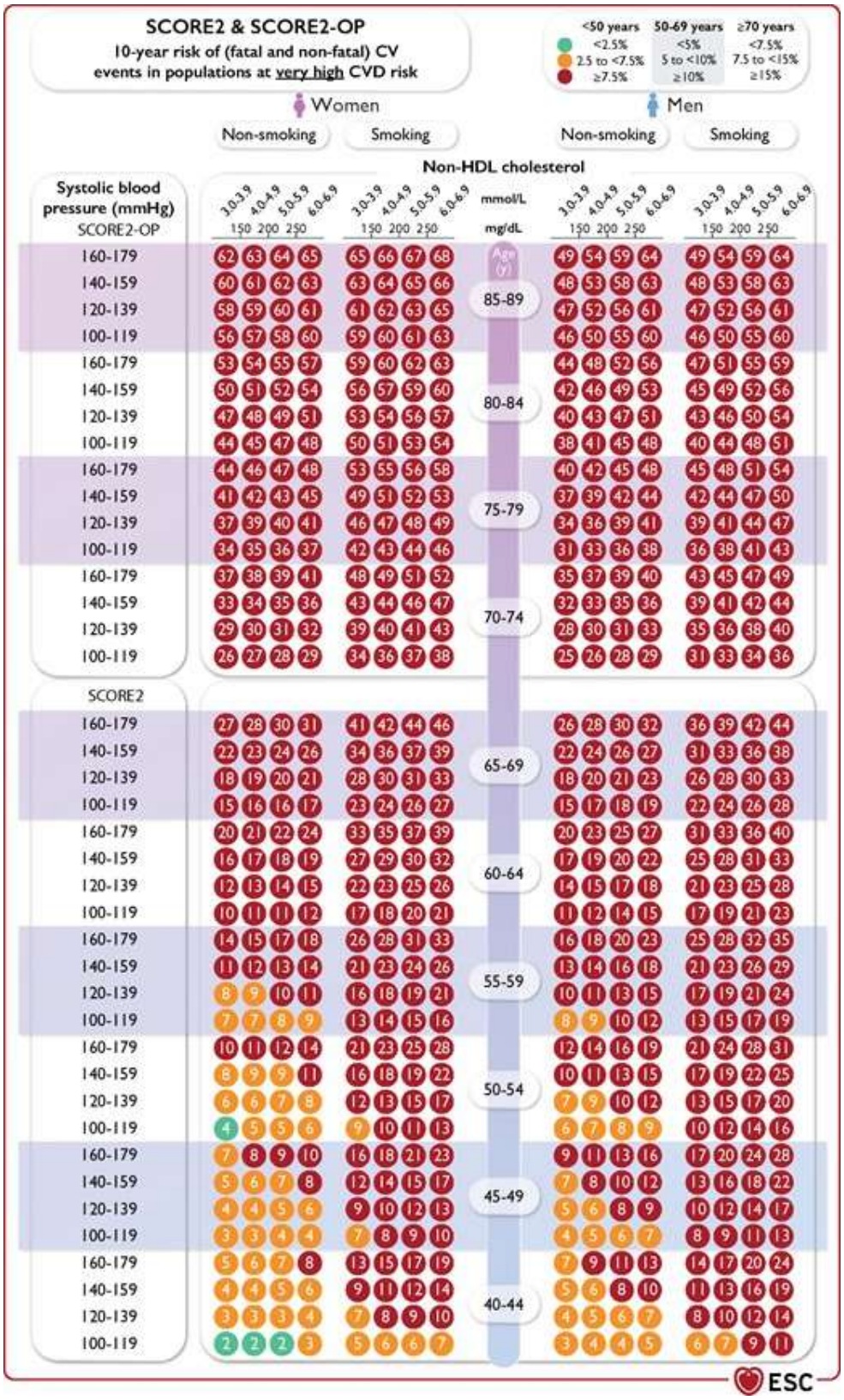


Abb. 18 SCORE2-Score für Patient*innen aus Regionen mit sehr hohem Risiko (14)

Datum: _____ Teilnahme-Nr.: _____

UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

hhu Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Kelm

Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. PH A. Icks

Institut für Rechtsmedizin
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. S. Ritz-Timme

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

Sie haben sich bereit erklärt, an der Studie „Untersuchungen zur Statintherapie bei PatientInnen mit Koranarer herzerkrankung" teilzunehmen. Wir möchten Faktoren der Statintherapie untersuchen, um uns ein genaues Bild der Situation in Deutschland zu verschaffen und in Zukunft Maßnahmen entwickeln zu können, die die Statintherapie und somit die Versorgung der Patienten und Patientinnen verbessern.

Hierzu haben wir bestimmte Instrumente in Form von Fragebögen entwickelt, die wir mit Ihrer Hilfe auf ihre Eignung untersuchen möchten. Sollten Sie während der Beantwortung des Fragebogens Rückfragen haben, wenden Sie sich bitte an den/die anwesende/n Mitarbeiter/in. Anschließend wird der/die anwesende Mitarbeiter/in den Fragebogen zusammen mit Ihnen besprechen, um etwaige Schwierigkeiten beim Lesen, Verstehen und Ausfüllen zu erörtern. Dabei sind uns Ihre Verbesserungsvorschläge und Anmerkungen sehr wichtig.

Wir freuen uns, dass Sie uns durch Ihre Teilnahme unterstützen. Vielen Dank!

Ihr Projektteam

1. Wenn Sie zurückblicken in die Vergangenheit und alle Medikamente Revue passieren lassen, die Ihnen je verschrieben wurden, wie häufig haben Sie folgendes gemacht:

	fast nie 0-20% der Fälle	selten 20-40% der Fälle	öfters 40-60% der Fälle	die meiste Zeit 60-80% der Fälle	fast immer 80-100% der Fälle
Ich habe verschriebene Medikamente noch originalverpackt gesammelt oder weggeworfen	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
Ich habe die Dosierung meiner Medikamente in Abhängigkeit von meinem Befinden geändert ohne dies mit meinem Arzt zu besprechen	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
Ich habe die Medikamenteneinnahme früher als von meinem Arzt empfohlen beendet	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
Ich habe aufgrund von Nebenwirkungen Medikamente eigenständig abgesetzt	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

2. Im Folgenden geht es um Ihre Meinung zu Medikamenten. Wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Aussage.

Im ersten Teil geht es um Medikamente im Allgemeinen

Bitte kreuzen Sie an, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen	stimme überhaupt nicht zu	stimme eher nicht zu	weder noch	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu
1. Ärzte verwenden zu viele Medikamente	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
2. Wenn Ärzte mehr Zeit für Patienten hätten, würden sie weniger Medikamente verschreiben	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
3. Ärzte vertrauen zu viel auf Medikamente	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
4. Naturheilmittel sind unbedenklicher als Medikamente	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
5. Die meisten Medikamente machen süchtig	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
6. Menschen, die Medikamente einnehmen, sollten ihre Behandlung hin und wieder unterbrechen	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
7. Medikamente schaden mehr als dass sie nützen	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
8. Alle Medikamente sind Gift	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

3. Im zweiten Teil geht es ausschließlich um Ihre lipidsenkende Medikamente (Statine), Medikamente, die Ihr LDL-Cholesterin (auch „böses Cholesterin" oder LDL genannt reegulieren)

Bitte kreuzen Sie an, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen	stimme überhaupt nicht zu	stimme eher nicht zu	weder noch	stimme eher zu	stimme voll und ganz zu
1. Meine Statine schützen mich davor, dass es mir schlechter geht	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
2. Meine derzeitige Gesundheit hängt von meinen Statinen ab	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
3. Meine zukünftige Gesundheit hängt von meinen Statinen ab	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
4. Ohne meine Statine wäre ich sehr krank	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
5. Mein Leben, so wie ich es jetzt führe, wäre ohne meine Statine nicht möglich	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
6. Manchmal mache ich mir Sorgen wegen der langfristigen Auswirkungen meiner Statine	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
7. Meine Statine sind mir ein Rätsel	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
8. Manchmal mache ich mir Sorgen zu abhängig von meinen Statinen zu werden	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
9. Es bereitet mir Sorgen, Statine nehmen zu müssen	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
10. Statine stören mein Leben	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

4. Viele Leute nehmen ihre Medikamente so ein bzw. wenden sie so an, wie sie am besten damit zurechtkommen. Dies weicht vielleicht von dem ab, was der Arzt ihnen gesagt hat oder von dem, was im Beipackzettel steht. Wir möchten gerne von Ihnen erfahren, wie sie selbst Ihre lipidsenkende Medikamente (Statine) einnehmen / anwenden.

Hier finden Sie Aussagen anderer Leute zur Medikamenteneinnahme bzw. – anwendung. Bitte kreuzen Sie zu jeder Aussage das Kästchen an, das bei Ihnen am ehesten zutrifft.

	immer	oft	manchmal	selten	nie
Ich vergesse Statine einzunehmen	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
Ich verändere die Statindosis	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
Ich setze Statine eine Weile lang aus	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
Ich lasse bewusst eine Statindosis aus	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5
Ich nehme weniger Statine ein als verordnet	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

5. Ihre eigene Art, Statine einzunehmen:

	Ja	Nein
Vergessen Sie manchmal die Einnahme Ihrer Medikamente?	❑0	❑1
In den letzten zwei Wochen: Gab es irgendwelcheTage, an denen Sie Ihre Statine nicht genommen haben?	❑0	❑1
Haben Sie jemals Ihre Statine nicht bzw. weniger genommen ohne es Ihrem Arzt zu erzählen, weil es Ihnen schlecht ging, wenn Sie die Medikamente nahmen?	❑0	❑1
Vergessen Sie manchmal Ihre Statine mitzunehmen, wenn Sie reisen oder das Haus verlassen?	❑0	❑1
Haben Sie gestern Ihre Statine genommen?	❑0	❑1
Wenn Sie sich besser fühlen, stoppen Sie manchmal Ihre Statineinnahme?	❑0	❑1
Täglich Statine zu nehmen ist für einige Menschen ein echter Nachteil. Hat es Sie jemals gestört bzw. genervt, sich an Ihren Behandlungsplan zuhalten?	❑0	❑1

Wie oft haben Sie Schwierigkeiten, daran zu denken, Ihre Statine zu nehmen?

❑ Nie ❑ sehr selten ❑ manchmal ❑ meistens ❑ immer

6. Waren Sie in den letzten 6 Monaten bei den folgenden Ärzten?

Gemeint sind AMBULANTE Kontakte zu den Ärzten oder deren Praxispersonal (ausgenommen Behandlungen im Krankenhaus). Bitte berücksichtigen Sie hier auch die Praxisbesuche zur Abholung von Rezepten, Überweisungen, Krankschreibungen oder zur Blutentnahme!

Fachrichtung des Arztes	Hatten Sie einen oder mehrere ambulante Kontakte zum Arzt oder zum Praxispersonal?	Anzahl der Kontakte in den letzten 3 Monaten
Hausarzt	❑ Ja ❑ Nein	⌊__⌋mal
Internist (wenn nicht Ihr Hausarzt)	❑ Ja ❑ Nein	⌊__⌋mal
Diabetologe (wenn nicht Ihr Hausarzt)	❑ Ja ❑ Nein	⌊__⌋mal
Kardiologe (Herzarzt)	❑ Ja ❑ Nein	⌊__⌋mal

7. Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt eine Durchblutungsstörung am Herzen, eine Verengung der Herzkranzgefäße oder eine Angina pectoris festgestellt?

❑ Ja ❑ Nein ❑ Weiß nicht

8. Wann ist die Durchblutungsstörung am Herzen erstmals festgestellt worden?
Bitte nur ein Feld ausfüllen!

Vor wieviel Jahren: ☐☐ Im Jahr: ☐☐☐☐ Im Alter von: ☐☐ ❑ Weiß nicht

9. Hat ein Arzt jemals bei Ihnen einen Diabetes (eine Zuckerkrankheit) festgestellt?

❑ Ja ❑ Nein ❑ Weiß nicht

Falls ja, welcher Typ?

❑ Typ I ❑ Typ II ❑ sonstiger: _____ ❑ Weiß nicht

10. Wann ist der Diabetes (die Zuckerkrankheit) erstmals festgestellt worden?
Bitte nur ein Feld ausfüllen!

Vor wieviel Jahren: ☐☐ Im Jahr: ☐☐☐☐ Im Alter von: ☐☐ ❑ Weiß nicht

11. Hat Ihnen jemals ein Arzt gesagt, dass Sie erhöhte Blutfette (erhöhtes Cholesterin) haben?

❑ Ja ❑ Nein ❑ Weiß nicht

12. Wurden Ihnen jemals vom Arzt Medikamente verschrieben, die Ihr LDL-Cholesterin (auch „böses Cholesterin" oder LDL genannt) senken sollen?

❑ Ja ❑ Nein ❑ Weiß nicht

13. Seit wann nehmen Sie Ihr lipidsenkendes Medikament (Statin) ungefähr ein? Bitte nur ein Feld ausfüllen!

❑ weniger als 6 Monate ❑ 6 bis 12 Monate

❑ 12 Monate bis 3 Jahre ❑ länger als 3 Jahre

14. Wann wurde zuletzt Ihr LDL-Cholesterin bestimmt? Bitte nur ein Feld ausfüllen!

Vor: ☐☐ Monat(en)

Vor: ☐☐ Jahr(en)

15. Welchen Wert sollte Ihr LDL-Cholesterin (auch „böses Cholesterin" oder LDL genannt) idealerweise nicht überschreiten?

Bitte hier den **Wert** eintragen _____ ODER weiß nicht: ❑

16. Wie hoch war Ihr LDL-Cholesterin (auch „böses Cholesterin" oder LDL genannt) im Blut bei der letzten Messung?

Bitte hier den **Wert** eintragen _____ ODER weiß nicht: ❑

17. Haben Sie in den letzten 6 Monaten an Maßnahmen zur Gesundheitsförderung teilgenommen (ausgenommen sind Disease Management-Programme)? Gemeint sind z. B. Kurse, Schulungen, oder Beratungen, die sich mit Ernährung, Bewegung, Entspannung und Sport oder Fitness befassen. z. B. Herzsportgruppen oder Selbsthilfegruppen für Personen mit Diabetes und/oder Herzerkrankungen.

❑ Nein ❑ Ja ⇨	Falls **ja**, geben Sie bitte an, welche Maßnahme der Gesundheitsförderung Sie in Anspruch genommen haben. Geben Sie bitte zudem an, wie viel Zeit Sie insgesamt für die Maßnahme aufgewendet haben. Machen Sie bitte entsprechende Angaben in Minuten (min) oder Stunden (h).

Maßnahme	Maßnahme in Anspruch genommen?	Gesamter Zeitaufwand in Minuten (min) oder Stunden (h)
Herzsportgruppe	❑ Ja	⌊_⌋⌊_⌋ min bzw. ⌊_⌋⌊_⌋ h
Selbsthilfegruppen für Patienten mit Diabetes	❑ Ja	⌊_⌋⌊_⌋ min bzw. ⌊_⌋⌊_⌋ h
Selbsthilfegruppen für Patienten mit Herzerkrankungen	❑ Ja	⌊_⌋⌊_⌋ min bzw. ⌊_⌋⌊_⌋ h
Andere Kurse, Schulungen oder Beratungen zur Ernährung und/oder Bewegung (*bitte angeben*) _____ _____	❑ Ja	⌊_⌋⌊_⌋ min bzw. ⌊_⌋⌊_⌋ h

18. Nehmen Sie an einem oder mehreren Disease-Management-Programmen (DMP) teil? Gemeint sind spezielle Programme, die von den Krankenkassen für chronisch kranke Patienten über den Hausarzt angeboten werden.

❑ Nein ❑ Ja, nämlich: (Mehrfachnennung möglich)	❑ DMP für Diabetes Typ 1 ❑ DMP für Diabetes Typ 2 ❑ DMP für Asthma ❑ DMP für Chronisch obstruktive Lungenerkrankung ❑ DMP für Koronare Herzkrankheit ❑ DMP für Brustkrebs

19.Haben Sie jemals regelmäßig geraucht?

☐ 0 Nein → Weiter mit Frage Nr. 23

☐ 1 Ja → Rauchen Sie zur Zeit?

- ☐ 0 Nein
- ☐ 1 Ja
- ☐ 2 Gelegentlich

→ Wie viel rauchen Sie durchschnittlich pro Tag?

- Zigaretten ☐☐
- Pfeifenfüllungen ☐☐
- Zigarren ☐☐

20 .Haben Sie jemals mit dem Rauchen aufgehört?

☐ 0 Nein → Weiter mit der Frage Nr. 23

☐ 1 Ja → Wann haben Sie mit dem Rauchen aufgehört?

- ☐ 1 Vor weniger als einem Monat
- ☐ 2 Vor 1-3 Monaten
- ☐ 3 Vor 4-6 Monaten
- ☐ 4 Vor 7-12 Monaten
- ☐ 5 Vor mehr als 12 Monaten

21. In welchem Jahr haben Sie mit dem Rauchen aufgehört?

Im Jahr: ☐☐☐☐

22. Wie alt waren Sie als Sie mit dem Rauchen aufgehört haben?

Im Alter von: ☐☐

9

23. In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Fragebogen soll es ermöglichen, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1.	**Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?**				
	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

	Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?			
		Ja, stark eingeschränkt	**Ja, etwas eingeschränkt**	**Nein, überhaupt nicht eingeschränkt**
2.	**mittelschwere Tätigkeiten**, z. B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	❑1	❑2	❑0
3.	**mehrere** Treppenabsätze steigen	❑1	❑2	❑0

	Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer <u>körperlichen</u> Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?		
		Ja	**Nein**
4.	Ich habe **weniger geschafft** als ich wollte	❑1	❑0
5.	Ich konnte **nur bestimmte Dinge** tun	❑1	❑0

	Hatten Sie in der vergangenen Woche aufgrund Ihrer <u>seelischen</u> Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z. B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?		
		Ja	**Nein**
6.	Ich habe **weniger geschafft** als ich wollte	❑1	❑0
7.	Ich konnte nicht so **sorgfältig** wie üblich arbeiten	❑1	❑0

8. **Inwieweit haben die Schmerzen Sie in der vergangenen Woche bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?**

Überhaupt nicht	Ein bisschen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in der vergangenen Woche gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in der vergangenen Woche

		Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
9.	... ruhig und gelassen?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6
10.	... voller Energie?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6
11.	... entmutigt und traurig?	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

12. **Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in der vergangenen Woche Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten, usw.) beeinträchtigt?**

Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5

© Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen. Mit freundlicher Genehmigung

24. Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Wir bitten Sie, nun die folgenden Fragen so zu beantworten, wie es für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutraf. Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint.

Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Antwortmöglichkeit an.

1) Ich fühle mich angespannt oder überreizt.

meistens	oft	von Zeit zu Zeit/gelegentlich	überhaupt nicht
❑1	❑2	❑3	❑4

2) Ich kann mich heute noch so freuen wie früher.

ganz genau so	nicht ganz so sehr	nur noch ein wenig	kaum oder gar nicht
❑1	❑2	❑3	❑4

3) Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte.

ja, sehr stark	ja, aber nicht allzu stark	etwas, aber es macht mir keine Sorgen	überhaupt nicht
❑1	❑2	❑3	❑4

4) Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen.

ja, so viel wie immer	nicht mehr ganz so viel	inzwischen viel weniger	überhaupt nicht
❑1	❑2	❑3	❑4

5) Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf.

einen Großteil der Zeit	verhältnismäßig oft	von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft	nur gelegentlich/nie
❑1	❑2	❑3	❑4

6) Ich fühle mich glücklich.

überhaupt nicht	selten	manchmal	meistens
❑1	❑2	❑3	❑4

7) Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen.

ja, natürlich	gewöhnlich schon	nicht oft	überhaupt nicht
❑1	❑2	❑3	❑4

8) Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst.

fast immer	sehr oft	manchmal	überhaupt nicht
❑1	❑2	❑3	❑4

9) Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend.

überhaupt nicht	gelegentlich	ziemlich oft	sehr oft
❑1	❑2	❑3	❑4

10) Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren.

ja, stimmt genau	ich kümmere mich nicht so darum, wie ich sollte	möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum	ich kümmere mich so viel darum wie immer
❑1	❑2	❑3	❑4

11) Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein.

ja, tatsächlich sehr	ziemlich	nicht sehr	überhaupt nicht
❑1	❑2	❑3	❑4

12) Ich blicke mit Freude in die Zukunft.

ja, sehr	eher weniger als früher	viel weniger als früher	kaum bis gar nicht
❑1	❑2	❑3	❑4

13) Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.

ja, tatsächlich sehr oft	ziemlich oft	nicht sehr oft	überhaupt nicht
❑1	❑2	❑3	❑4

14) Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen.

oft	manchmal	eher selten	sehr selten
❑1	❑2	❑3	❑4

© Hogrefe AG, Bern. Mit freundlicher Genehmigung

25. Nun möchten wir Sie noch nach Ihrer Zufriedenheit mit Ihrem Leben insgesamt fragen. Wie zufrieden sind Sie gegenwärtig, alles in allem, mit Ihrem Leben?

❑0	❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6	❑7	❑8	❑9	❑10
ganz und gar unzufrieden								ganz und gar zufrieden		

26. Im folgenden finden Sie Aussagen, die Ihr körperliches Wohlbefinden betreffen. Bitte lesen Sie jede Aussage sorgfältig durch und entscheiden Sie, in welchem Ausmaß die Aussage auf Sie zutrifft oder nicht zutrifft. Sie haben dabei sechs verschiedene Antwortmöglichkeiten. Überlegen Sie bitte bei den einzelnen Sätzen nicht zu lange und achten Sie darauf, dass Sie keinen Satz auslassen.

1) Wenn ich mich körperlich nicht wohl fühle, dann habe ich mir das selbst zuzuschreiben.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

2) Wenn ich Beschwerden habe, suche ich gewöhnlich einen Arzt auf.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

3) Ob meine Beschwerden länger andauern, hängt vor allem vom Zufall ab.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

4) Wenn ich mich körperlich wohlfühle, dann verdanke ich dies vor allem den Ratschlägen und Hilfen anderer.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

5) Wenn bei mir Beschwerden auftreten, dann habe ich nicht genügend auf mich aufgepasst.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

6) Wenn ich Beschwerden habe, frage ich andere um Rat.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

7) Körperliche Beschwerden lassen sich nicht beeinflussen: Wenn ich Pech habe, sind sie plötzlich da.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

8) Wenn ich auf mich achte, bekomme ich keine Beschwerden.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

9) Wenn es das Schicksal so will, dann bekomme ich körperliche Beschwerden.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

10) Wenn bei mir Beschwerden auftreten, bitte ich einen Fachmann, mir zu helfen.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

11) Ob es mir gut geht oder nicht, lässt sich nicht beeinflussen.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

12) Wenn ich keinen guten Arzt habe, habe ich häufiger unter Beschwerden zu leiden.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

13) Ob Beschwerden wieder verschwinden, hängt vor allem davon ab, ob ich Glück habe, oder nicht.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

14) Ich kann Beschwerden vermeiden, indem ich mich von anderen beraten lasse.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

15) Ich verdanke es meinem Schicksal, wenn meine Beschwerden wieder verschwinden.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

16) Wenn ich genügend über mich weiß, kann ich mir bei Beschwerden selbst helfen.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

17) Wenn ich Beschwerden habe, weiß ich, dass ich mir selbst helfen kann.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

18) Es liegt an mir, wenn meine Beschwerden nachlassen.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

19) Ich bin der Meinung, dass Glück und Zufall eine große Rolle für mein körperliches Befinden spielen.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

20) Wenn ich mich unwohl fühle, wissen andere am besten, was mir fehlt.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

21) Es liegt an mir, mich vor Beschwerden zu schützen.

trifft sehr zu	trifft zu	trifft etwas zu	trifft eher nicht zu	trifft nicht zu	trifft gar nicht zu
❑1	❑2	❑3	❑4	❑5	❑6

22) An welche Beschwerden haben Sie gedacht, als Sie die letzten Fragen (Seiten 12 & 13) ausgefüllt haben?

© Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen. Mit freundlicher Genehmigung

27. Die folgenden Fragen betreffen Ihr Informationsbedürfnis als Patient/Patientin:

Wie gut sind Sie über folgende Themen zur Koronaren Herzkrankheit informiert?

		Wünschen Sie mehr Informationen dazu?
Ursachen	☐ sehr gut ☐ gut ☐ schlecht ☐ überhaupt nicht	☐ ja ☐ nein
Krankheitsverlauf	☐ sehr gut ☐ gut ☐ schlecht ☐ überhaupt nicht	☐ ja ☐ nein
Folgeerkrankungen	☐ sehr gut ☐ gut ☐ schlecht ☐ überhaupt nicht	☐ ja ☐ nein
Behandlung und Therapie	☐ sehr gut ☐ gut ☐ schlecht ☐ überhaupt nicht	☐ ja ☐ nein
Lebensstilanpassung, Gesundheitsförderung und Prävention	☐ sehr gut ☐ gut ☐ schlecht ☐ überhaupt nicht	☐ ja ☐ nein
Unterstützungsangebote, Anlaufstellen und Informationsquellen	☐ sehr gut ☐ gut ☐ schlecht ☐ überhaupt nicht	☐ ja ☐ nein

28. Auf einer Skala von sehr einfach bis sehr schwierig, wie einfach ist es Ihrer Meinung nach...

	sehr einfach	ziemlich einfach	ziemlich schwierig	sehr schwierig
...Informationen über Therapien für Krankheiten, die Sie betreffen, zu finden?	❑1	❑1	❑0	❑0
...herauszufinden, wo Sie professionelle Hilfe erhalten, wenn Sie krank sind? (Arzt, Apotheker, Psychologe)	❑1	❑1	❑0	❑0
...zu verstehen, was Ihr Arzt Ihnen sagt?	❑1	❑1	❑0	❑0
...die Anweisungen Ihres Arztes oder Apothekers zur Einnahme der verschriebenen Medikamente zu verstehen?	❑1	❑1	❑0	❑0
...zu beurteilen, wann Sie eine zweite Meinung von einem anderen Arzt einholen sollten?	❑1	❑1	❑0	❑0
...mit Hilfe der Informationen, die Ihnen der Arzt gibt, Entscheidungen bezüglich Ihrer Krankheit zu treffen?	❑1	❑1	❑0	❑0
...den Anweisungen Ihres Arztes oder Apothekers zu folgen?	❑1	❑1	❑0	❑0
...Informationen über Unterstützungsmöglichkeiten bei psychischen Problemen, wie Stress oder Depression, zu finden?	❑1	❑1	❑0	❑0
...Gesundheitswarnungen vor Verhaltensweisen wie Rauchen, wenig Bewegung oder übermäßiges Trinken zu verstehen?	❑1	❑1	❑0	❑0
...zu verstehen, warum Sie Vorsorgeuntersuchungen brauchen? (Krebsfrüherkennung, Blutzuckertest, Blutdruck)	❑1	❑1	❑0	❑0
...zu beurteilen, ob die Informationen über Gesundheitsrisiken in den Medien vertrauenswürdig sind? (Fernsehen, Internet oder andere Medien)	❑1	❑1	❑0	❑0

...aufgrund von Informationen aus den Medien zu entscheiden, wie Sie sich vor Krankheiten schützen können? (Zeitungen, Broschüren, Internet oder andere Medien)	❑1	❑1	❑0	❑0
...Informationen über Verhaltensweisen zu finden, die gut für Ihr psychisches Wohlbefinden sind? (Meditation, körperliche Bewegung, Spazierengehen, Pilates etc.)	❑1	❑1	❑0	❑0
...Gesundheitsratschläge von Familienmitgliedern oder Freunden zu verstehen?	❑1	❑1	❑0	❑0
...Informationen in den Medien darüber, wie Sie Ihren Gesundheitszustand verbessern können, zu verstehen? (Internet, Zeitungen, Zeitschriften)	❑1	❑1	❑0	❑0
...zu beurteilen, welche Alltagsgewohnheiten mit Ihrer Gesundheit zusammenhängen? (Trink- und Essgewohnheiten, Bewegung etc.)	❑1	❑1	❑0	❑0

Abschließend haben wir noch einige Fragen zu ihrer Lebenssituation:

29. **Bitte geben Sie Ihren akuellen Familienstand an:**
    - ❑ Ledig
    - ❑ Geschieden/Verwitet
    - ❑ Verheiratet/mit Partner/-in zusammenlebend

30. **Bitte geben Sie die Anzahl Ihrer sozialen Kontakte mit engen Freunden und Familienmitgliedern an:**
    - ❑ 0 - 2 Kontakte
    - ❑ 3 - 11 Kontakte
    - ❑ 12 oder mehr Kontakte

31. **Sind Sie Mitglied in einem/einer Verband/Verein/Organisation/Gruppe?** *(mehrere Antworten sind möglich)*
    - ❑ Sportverein
    - ❑ Heimatverein, Schützenverein, Chor, Theater, etc.
    - ❑ Berufliche Organisation
    - ❑ Kirchengemeinde
    - ❑ Politische Gruppen

32. Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit Ihrem sozialen Umfeld. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage die Antwort an, die Ihre derzeitige Situation am besten beschreibt.

1. Wie viele Menschen stehen Ihnen so nahe, dass Sie sich auf sie verlassen können, wenn Sie ernste persönliche Probleme haben?	❑ 1 keine	❑ 2 1 bis 2	❑ 3 3 bis 5	❑ 4 mehr als 5	
2. Wie viel Interesse und Anteilnahme zeigen andere Menschen an dem, was Sie tun?	❑ 5 sehr viel	❑ 4 viel	❑ 3 weder viel noch wenig	❑ 2 wenig	❑ 1 kein Interesse und Anteilnahme
3. Wie einfach ist es für Sie, praktische Hilfe von Nachbarn zu erhalten, wenn Sie diese benötigen?	❑ 5 sehr einfach	❑ 4 einfach	❑ 3 möglich	❑ 2 schwierig	❑ 1 sehr schwierig

33. Welches ist Ihr höchster allgemeinbildender Schulabschluss?	❑ 1 Haupt-/Volksschule, Polytechnische Oberschule 8. Klasse ❑ 2 Mittlere Reife/Realschule, Polytechnische Oberschule 10. Klasse ❑ 3 Fachhochschule ❑ 4 Abitur/Hochschulreife ❑ 5 kein Abschluss ❑ 6 sonstiger Abschluss: _____
34. Welches ist Ihr höchster Ausbildungs- oder Berufsabschluss?	❑ 1 Berufsgrundbildungsjahr, Berufsvorbereitungsjahr ❑ 2 Berufsschule ohne Lehre ❑ 3 Lehre ❑ 4 Berufsfachschule, Handelsschule ❑ 5 Schule des Gesundheitswesens ❑ 6 Fachschule (z. B. Meister-, Technikerschule) ❑ 7 Beamtenausbildung ❑ 8 Universität, sonstige Hochschule ❑ 9 kein Abschluss ❑ 10 sonstiger Abschluss: _____

35. Sind Sie zur Zeit erwerbstätig?

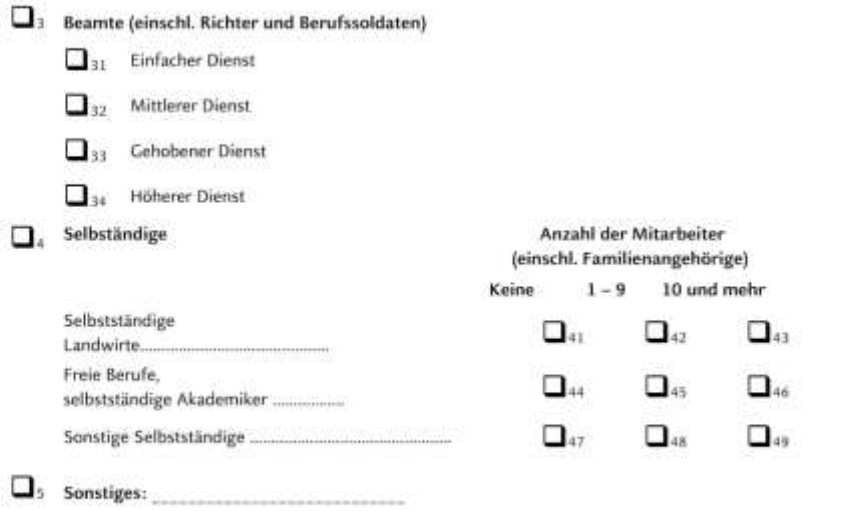
- ☐ 1 **Ja, und zwar ...**
  - ☐ 11 Erwerbstätigkeit in Vollzeit (min. 35 Std. / Wo.)
  - ☐ 12 Erwerbstätigkeit in Teilzeit (min. 15 Std. / Wo.)
  - ☐ 13 Sonstiges: _____
- ☐ 2 **Nein, und zwar ...**
  - ☐ 21 Schule/Studium/Umschulung/Weiterbildung
  - ☐ 22 Hausfrau/Hausmann/mithelfendes Familienmitglied
  - ☐ 23 (Früh-)Rentner_in/Pensionär_in
    - ➡ **Wenn berentet, was trifft zu?**
      - ☐ 231 Wegen Erreichen der Altersgrenze in Rente/Pension
      - ☐ 232 Vorzeitig aus gesundheitlichen Gründen in Rente/Pension
      - ☐ 233 Vorzeitig aus anderen Gründen in Rente/Pension
  - ☐ 24 Arbeitslos/Arbeitssuchend
  - ☐ 25 Sonstiges: _____

➡ **Falls nein: Waren Sie einmal erwerbstätig?**

- ☐ 26 ja
- ☐ 27 nein

36. In welcher beruflichen Stellung sind Sie derzeit oder waren Sie (falls z. B. berentet oder aktuell nicht erwerbstätig) zuletzt beschäftigt?
Wenn Sie mehr als eine berufliche Tätigkeit ausüben oder ausgeübt haben, beantworten Sie die Frage bitte nur für Ihre derzeitige bzw. letzte berufliche Haupttätigkeit.

- ☐ 1 **Arbeiter (auch in der Landwirtschaft)**
  - ☐ 11 Ungelernte Arbeiter
  - ☐ 12 Angelernte Arbeiter
  - ☐ 13 Gelernte und Facharbeiter
  - ☐ 14 Vorarbeiter, Kolonnenführer
  - ☐ 15 Meister, Polier
- ☐ 2 **Angestellte**
  - ☐ 21 Industrie- und Werkmeister
  - ☐ 22 mit einfacher Tätigkeit (ohne Ausbildungsabschluss)
  - ☐ 23 mit qualifizierter Tätigkeit (z. B. Sachbearbeiter, Buchhalter, techn. Zeichner)
  - ☐ 24 mit hochqualifizierter Tätigkeit oder Leitungsfunktion (z. B. wissenschaftliche Mitarbeiter, Ingenieur, Abteilungsleiter)
  - ☐ 25 mit umfassenden Führungsaufgaben (z. B. Direktor, Geschäftsführer, Vorstand größerer Betriebe und Verbände)



❑3 **Beamte (einschl. Richter und Berufssoldaten)**

- ❑31 Einfacher Dienst
- ❑32 Mittlerer Dienst
- ❑33 Gehobener Dienst
- ❑34 Höherer Dienst

❑4 **Selbständige**

	Anzahl der Mitarbeiter (einschl. Familienangehörige)		
	Keine	1 – 9	10 und mehr
Selbstständige Landwirte	❑41	❑42	❑43
Freie Berufe, selbstständige Akademiker	❑44	❑45	❑46
Sonstige Selbstständige	❑47	❑48	❑49

❑5 **Sonstiges:** _____

Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme!

Haben Sie noch Fragen, die offen geblieben sind, Anmerkungen oder Rückmeldungen zur Studie?

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

23

Abb. 19 Fragebogen der BIO-FACTS-Studie zur subjektiven Adhärenzerfassung der BIO-FACTS-Studie

UKD Universitätsklinikum Düsseldorf

hhu Heinrich Heine Universität Düsseldorf

Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Kelm

Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. PH A. Icks

Institut für Rechtsmedizin
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. S. Ritz-Timme

INFORMATION ZUR VORBEREITUNG DER MÜNDLICHEN AUFKLÄRUNG ÜBER DIE TEILNAHME AN EINER STUDIE

Untersuchungen zur Statintherapie bei PatientInnen mit Koronarer Herzerkrankung

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie sind eingeladen an o.g. Studie teilzunehmen. Diese Studie wird gemeinschaftlich von der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, dem Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie sowie dem Institut für Rechtsmedizin durchgeführt.

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an dieser Studie teilnehmen oder später ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt/eine Prüfärztin das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Ziel der Studie

Sie wurden gebeten, an dieser Studie teilzunehmen, da bei Ihnen eine Koronare Herzerkrankung besteht. Ein wichtiger Risikofaktor für das Voranschreiten dieser Erkrankung ist das LDL-Cholesterin. Um das Risiko des Voranschreitens zu senken, wurde Ihnen in der Vergangenheit eine medikamentöse Therapie mit einem Statin (ein spezieller Cholesterinsenker) von einem Ihrer behandelnden Ärzte/Ärztin zur Senkung des LDL-Cholesterins im Blut verordnet. Leider erreichen nicht alle PatientInnen das Therapieziel des LDL-Cholesterins, was von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie empfohlen wird.

Wir möchten Faktoren der Statintherapie untersuchen, um uns ein genaues Bild der Situation in Deutschland zu verschaffen und in Zukunft Maßnahmen entwickeln zu können, die die Statintherapie und somit die Versorgung der Patienten verbessern. Hierzu haben wir

bestimmte Instrumente in Form von Fragebögen entwickelt, die wir auf ihre Eignung untersuchen möchten.

2. Verlauf der Studie

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Querschnittsstudie, die einen einzigen Zeitpunkt erfasst. Nachdem Sie über diese Studie informiert wurden und Sie Ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme gegeben haben, werden Sie in die Studie eingeschlossen, wenn Sie die folgenden Kriterien erfüllen.

Einschlusskriterien

Sie können an dieser Studie teilnehmen, wenn Sie die folgenden Kriterien erfüllen:

- Alter > 18 Jahre
- Männliche und weibliche PatientInnen mit Koronarer Herzerkrankung, bei denen eine Therapie mit Statinen zur Dauermedikation gehört
- Personen, die in der Lage sind, die Anweisungen des Studienpersonals zu verstehen sowie ihnen Folge zu leisten
- Schriftliche Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien

Sie können nicht an der Studie teilnehmen, wenn Sie eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Alter <18 Jahre
- Fehlende Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme
- Fehlende Bereitschaft und Fähigkeit an der Studie teilzunehmen

Wenn Sie Ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erteilt haben, werden verschiedene Daten erhoben und dokumentiert: Daten zu Ihrer medizinischen Vorgeschichte, Medikation, Daten wie Alter und Geschlecht, Größe und Gewicht, Erkrankungsdauer, LDL-Cholesterin-, Nieren-, Blutdruck- und Diabetes-Werte und Herzkreislauf-Risikofaktoren. Zusätzlich möchten wir Sie freundlich bitten, einen Fragebogen zu beantworten, der Fragen zu Ihrem krankheitsbezogenen Wissen und Informationsbedürfnissen, Fragen zu psychologischen Faktoren, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu Ihrer Therapietreue und Ihren Überzeugungen zur Statintherapie sowie Fragen zu Bildung und Beruf enthält. Die Beantwortung der Fragen wird nicht mehr als ca. 20 Minuten Zeit in Anspruch nehmen. Der Fragebogen wird zusammen mit Ihnen besprochen, um etwaige Schwierigkeiten beim Lesen, Verstehen und Ausfüllen zu erörtern und gegebenenfalls zu verbessern. Außerdem stellen wir Ihnen zusätzliche Fragen, um zu prüfen, ob einzelne Fragen verständlich formuliert sind und

wie präzise sie beantwortet werden können. Dabei sind uns Ihre Verbesserungsvorschläge und Anmerkungen sehr wichtig. Die Interviews werden mit einem digitalen Tonbandgerät aufgezeichnet, vorausgesetzt, Sie sind damit einverstanden. Zusätzlich werden Sie gebeten, eine Urinprobe abzugeben, die auf Stoffwechselprodukte in Zusammenhang mit Ihrem LDL-Cholesterin untersucht wird. Im seltenen Fall, dass aus Gründen Ihrer medizinischen Behandlung aktuell keine Blutentnahme zur Kontrolle des LDL-Cholesterins erfolgt, werden wie Sie darum bitten, bei Ihnen eine kleine Blutprobe (1 Röhrchen max. 5 ml) abnehmen zu dürfen, um Ihren LDL-Cholesterinspiegel und Diabeteswert (HbA1c) im Blut zu untersuchen.

3. Abwägung von Nutzen und Risiko

Als TeilnehmerIn haben Sie von der Studie keinen direkten Nutzen. Alle Untersuchungen, die durchgeführt werden, sind Standarduntersuchungsverfahren in der klinischen Routine. Mit Ihrer Teilnahme an der Studie helfen Sie dabei, um die Versorgungsforschung auf dem Gebiet der Herz-Kreislaufmedizin zu unterstützen.
Für den seltenen Fall einer studienbedingten Blutentnahme bestehen sehr geringe Risiken. Zu den Risiken der Blutabnahme aus einer Armvene gehört das Entstehen kleiner Blutergüsse im Bereich der Einstichstelle. Es besteht das sehr geringe Risiko einer lokalen oder allgemeinen Infektion. In extrem seltenen Fällen kann es zu einer Verletzung eines Hautnervs, evtl. sogar mit chronischem Verlauf, kommen.

4. Datenverarbeitung und Datenschutz

Im Rahmen der Studie werden Ihre Krankheitsdaten sowie Urin-, Fragebogen- und Interviewtondaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße pseudonymisiert ohne Namensnennung (d.h. Patientenname wird durch einen aufsteigenden Nummerncode verschlüsselt) dokumentiert und von einem elektronischen Datensystem erfasst und statistisch ausgewertet. Dieser „Schlüssel" (Verbindung zwischen Ihrem Namen bzw. Ihren Identifikationsmerkmalen und dem Code) wird getrennt von Ihren übrigen Befunden oder Informationen aufbewahrt. Zugang zu dem Schlüssel hat ausschließlich der Studienleiter Dr. med. M. Brockmeyer und die Hauptprüfende Dr. PH Nadja Chernyak. Nachdem der Inhalt der in den Interviews aufgezeichneten Tondateien in schriftliche Form umgewandelt wurde, werden die Tondateien unverzüglich gelöscht. Die ärztliche Schweigepflicht und datenschutzrechtliche Bestimmungen werden eingehalten.

Die Studienleitung wird alle angemessenen Schritte unternehmen, um den Schutz Ihrer Daten gemäß den Datenschutzstandards der Europäischen Union zu gewährleisten. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur bei Rücktritt von der

Studie zum Zweck der Datenvernichtung. Sobald es nach dem Forschungszweck möglich ist, werden die personenbezogenen Daten anonymisiert, d.h. in der Weise verändert, dass eine Identifizierung Ihrer Person nicht mehr oder nur mit unverhältnismäßig großem Aufwand möglich sein wird.

Nach Beendigung der Studie werden alle Daten nach den derzeit gültigen Richtlinien für 10 Jahre gespeichert und archiviert. Sie haben das Recht, Einsicht in Ihre Daten, die während der Studie erhoben werden, zu nehmen. Sollten Sie dabei Fehler in Ihren Daten feststellen, so haben Sie das Recht, diese durch den Studienleiter korrigieren zu lassen.

Im Falle der Veröffentlichung von Studienergebnissen bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Die Beachtung der Datenschutzgrundverordnung der EU, des Bundesdatenschutzgesetzes und Gesundheitsdatenschutzgesetztes NRW ist in vollem Umfang sichergestellt.

Datenverantwortliche und Datenschutzbeauftragte:

Der Verantwortliche für die studienbedingte Verarbeitung personenbezogener Daten ist der Studienleiter Dr. med. M. Brockmeyer (maximilian.brockmeyer@med.uni-duesseldorf.de).

Sie können als betroffene Person jederzeit die Ihnen durch die EU-DSGVO gewährten Rechte geltend machen:

- das Recht auf Auskunft inkl. kostenfreie Kopie, ob und welche Daten von Ihnen verarbeitet werden (Art. 15 EU-DSGVO),
- das Recht, die Berichtigung oder Vervollständigung der Sie betreffenden Daten zu verlangen (Art. 16 EU-DSGVO),
- das Recht auf Löschung der Sie betreffenden Daten nach Maßgabe des Art. 17 EU-DSGVO,
- das Recht, nach Maßgabe des Art. 18 EU-DSGVO eine Einschränkung der Verarbeitung der Daten zu verlangen,
- das Recht eine erteilte Einwilligung jederzeit zu widerrufen. Die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitung wird dadurch nicht berührt (Art. 7 Abs. 3 EU-DSGVO),
- das Recht auf Widerspruch gegen eine künftige Verarbeitung der Sie betreffenden Daten nach Maßgabe des Art. 21 EU-DSGVO.

Bei Anliegen, Fragen oder Beschwerden zur Datenverarbeitung und zur Einhaltung der datenschutzrechtlichen Anforderungen wenden Sie sich bitte zunächst an den Studienleiter (Kontaktdaten siehe oben) oder an den Datenschutzkoordinator des Prüfzentrums:

Datenschutzkoordinator des ärztlichen Leitungsteams

Dr. Christoph Jacobi

Dr. Shazia Afzal

Moorenstr. 5,
40225 Düsseldorf
Tel: 0211 81 05314
ctu@med.uni-duesseldorf.de

Für weiterführende Fragen oder bei Problemen bzgl. des Datenschutzes können Sie sich an folgende Stellen wenden:

Datenschutzbeauftragte/r des Universitätsklinikums Düsseldorf

Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
datenschutz@med.uni-duesseldorf.de

Im Falle einer rechtswidrigen Datenverarbeitung haben Sie das Recht, sich bei folgender Aufsichtsbehörde zu beschweren: Landesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen, Postfach 20 04 44, 40102 Düsseldorf, E-Mail: poststelle@ldi.nrw.de

5. ProbandInnenversicherung

Da alle Untersuchungen Standarduntersuchungen sind und keine zusätzliche Risiken für die PatientInnen mit sich bringen, wurde keine gesonderte PatientInnenversicherung für diese Studie abgeschlossen. Im Falle von unverschuldet auftretenden Schäden sind Sie nicht versichert.

Bei den studienbedingten Blut- oder Gewebeentnahmen stehen PatientInnen gemäß § 2 (1) Nr. 13b SGB VII unter dem Schutz der gesetzlichen Unfallversicherung. Etwaige Ansprüche sind zu richten an:

Unfallkasse Nordrhein-Westfalen
Moskauer Straße 18
40227 Düsseldorf
Tel.: 0211-2808-0

E-Mail: info@unfallkasse-nrw.de

6. Rechte der ProbandInnen

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie haben jederzeit das Recht, die Studie ohne Angabe von Gründen vorzeitig zu beenden. Sollten Sie sich entscheiden, nicht teilzunehmen oder die Studie vorzeitig abzubrechen, führt dies zu keiner nachteiligen Behandlung. Im Falle eines Widerrufs werden Ihre für die Studie gewonnenen Daten unverzüglich gelöscht und Fragebögen vernichtet. Die eventuell entnommene Blutprobe wird unabhängig von einem

eventuellen Widerruf der Teilnahme nach einer Woche durch das Personal des Zentrallabors des Universitätsklinikums Düsseldorf vernichtet.

7. Zu erwartende Ausgaben/Aufwandsentschädigung

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie erhalten für Ihre Teilnahme keine Vergütung. Wenn Sie an dieser Studie teilnehmen, entstehen weder Ihnen noch der Krankenkasse oder dem Krankenhaus Kosten.

8. Haben Sie weitere Fragen?

Sollten Sie noch weitere Fragen zu der Behandlung, zum Verlauf, zu Ihren Rechten, zum Datenschutz, zum Versicherungsschutz oder zum Widerruf der Einwilligung haben, wenden Sie sich bitte an einen Ihrer Prüfarzte/Prüferinnen (Die Kontaktdaten finden Sie unter Punkt 9).

9. Adressen und Telefonnummern der HauptprüferInnen

Dr. med. Maximilian Brockmeyer
Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
E-Mail: maximilian.brockmeyer@med.uni-duesseldorf.de
Tel: 0049-211-81-18800

Dr. PH Nadja Chernyak
Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
E-Mail: nadja.chernyak@uni-duesseldorf.de

Dr. Oliver Temme
Institut für Rechtsmedizin
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
E-Mail: oliver.temme@med.uni-duesseldorf.de

10. Einwilligungserklärung

PATIENTEN NR.:_____

.....

Name des Patienten/der Patientin in Druckbuchstaben

geb. am .....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....

Name der Ärztin/des Arztes

ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Probandeninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Probanden/der Probandin oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich hatte ausreichend Zeit mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen. Im Falle eines Widerrufs werden meine gewonnenen Daten und Fragebögen umgehend vernichtet.

Datenschutzerklärung:

Mir ist bekannt, dass bei dieser Registerstudie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Beobachtungsstudie teilnehmen.

1. Ich willige ein, dass im Rahmen wissenschaftlicher Auswertungen innerhalb dieser Registerstudie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit und meine ethnische Herkunft, über mich erhoben und psuedonymisiert in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern in der Universitätsklinik Düsseldorf (Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie) aufgezeichnet werden.

2. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung werden alle meine bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten umgehend gelöscht. Die gewonnene Blutprobe wird verworfen.

3. Ich willige ein, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Gleichzeitig würden wir gern Ihre Daten in das Düsseldorfer Prognose-, Sicherheits- und Risikobeurteilungs-Register (DOSAR Register) der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie überführen und speichern. Ziel des DOSAR Registers ist möglichst viele in unserer Klinik stationär oder ambulant behandelte Patienten darin einzuschließen und es als Qualitätsregister und Forschungsdatenbank für zukünftige Studien zu nutzen. In das Register sollen eine Vielzahl von patientenbezogenen Daten einfließen, die während der Behandlung entstehen. Dies umfasst Studiendaten sowie die in der Routine gewonnenen Gesundheitsdaten.

☐ Ich bin interessiert an einer Teilnahme am DOSAR Register und wünsche weitere Informationen und Aufklärung durch den Prüfarzt.

Ich willige ein, an der oben genannten Studie freiwillig teilzunehmen.

Ein Exemplar der Probanden-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

.....

Name des Patienten/der Patientin in Druckbuchstaben

....

Datum Unterschrift des **Patienten/** der **Patientin**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Probanden/der Probandin eingeholt.

.....

Name des Prüfarztes/der Prüfärztin in Druckbuchstaben

....

Datum Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüfärztin**

Abb. 20 Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Georg Wolff und Maximilian Brockmeyer für die kontinuierliche wissenschaftliche Unterstützung und spannenden Einblicke durch die Forschungs-AG, ihre fachliche Expertise und die wertvollen inhaltlichen Diskussionen, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Außerdem danke ich meiner Familie und meiner Partnerin für die Unterstützung, das Verständnis und die Hilfe im Alltag. Ohne diese Unterstützung wäre die Durchführung und Fertigstellung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.