

Aus dem Institut für klinische Epidemiologie und  
angewandte Biometrie

**Einfluss von Blutlipiden auf Mortalität und  
kardiovaskuläres Risiko in über 70-jährigen**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Reutter, Tara Kathinka

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. P. Martus

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Droppa

Tag der Disputation: 22.05.2025

*Für Mami und Papi*

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Fettstoffwechsel.....	1
1.1.1 Cholesterin.....	1
1.1.2 Triglyceride.....	4
1.1.3 Lipidsenkende Therapie.....	5
1.2 Pathophysiologie von Gefäßwandveränderungen.....	9
1.2.1 Entstehung der Fatty streaks.....	10
1.2.2 Bildung von atherosklerotischen Plaques.....	12
1.3 Endpunkte.....	15
1.3.1 Herzinfarkt.....	15
1.3.2 Schlaganfall.....	19
1.4 Leitlinienempfehlungen.....	23
1.4.1 Beurteilung des kardiovaskulären Risikoprofils.....	24
1.4.2 Therapeutische Empfehlungen der Leitlinien.....	28
1.4.3 Empfehlungen der Leitlinien für ältere Personen.....	33
1.5 Stand der Forschung.....	34
1.6 Fragestellungen und Zielsetzungen dieser Arbeit.....	36

2 Material und Methoden.....	37
2.1 Studiendesign.....	37
2.1.1 Endpunkte.....	37
2.1.2 Expositionsvariablen.....	38
2.2 Datenerhebung.....	38
2.2.1 Teilnehmerrekrutierung der BIS-Studie.....	38
2.2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	39
2.2.3 Studienprotokoll.....	39
2.3 Datenverarbeitung.....	40
2.3.1 Erstellung des BIS-Datensatzes.....	41
2.3.2 AOK-Datensatz.....	43
2.3.3 Zusammenführen der beiden Datensätze.....	44
2.4 Statistische Analysen.....	45
2.4.1 Kaplan-Meier-Analysen.....	46
2.4.2 Cox-Regressionen.....	47
2.5 Literaturrecherche.....	49
2.6 Ethikvotum.....	50
3 Ergebnisse.....	51
3.1 Demographische Beschreibung der Studienpopulation.....	51
3.2 Überlebensanalysen ohne zeitabhängige Kovariablen.....	61
3.2.1 Kaplan-Meier-Analysen.....	64
3.2.2 Cox-Regressionen.....	73
3.3 Beschreibung der Laborwerte im Studienverlauf.....	78
3.3.1 Lipid- und Confoundervariablen im Zeitverlauf.....	78
3.3.2 Einfluss neu angesetzter Lipidsenker.....	81
3.4 Cox-Regressionen mit zeitabhängigen Kovariablen.....	82
3.4.1 Unadjustierte Cox-Regressionsmodelle.....	82
3.4.2 Adjustierte Cox-Regressionsmodelle.....	85
3.5 Cox-Regressionen der Confounder-Variablen.....	88
3.5.1 Baseline-Analysen.....	88
3.5.2 Zeitabhängige Analysen.....	93

4 Diskussion.....	96
4.1 Beschreibung der Ergebnisse.....	96
4.2 Diskussion der Variablen zu Baseline.....	96
4.2.1 Altersverteilung.....	96
4.2.2 Verteilung der Lipidwerte.....	97
4.2.3 Anteil der Lipidsenkereinnahme.....	99
4.3 Einfluss der Lipidwerte auf Mortalität, Schlaganfall und Herzinfarkt.....	100
4.3.1 Gesamtcholesterin.....	103
4.3.2 LDL-Cholesterin.....	104
4.3.3 HDL-Cholesterin.....	106
4.3.4 Non-HDL-Cholesterin.....	107
4.3.5 Remnant-Cholesterin.....	108
4.3.6 Triglyceride.....	110
4.3.7 Fazit zum Einfluss der Lipidwerte auf die Endpunkte.....	111
4.4 Diskussion wichtiger Confounder-Variablen.....	112
4.4.1 Albuminurie und eGFR als nephrologische Variablen.....	113
4.4.2 Lipidsenkende Medikation.....	114
4.5 Stärken und Limitationen.....	117
4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick.....	118
5 Zusammenfassung.....	120
Literaturverzeichnis.....	122
Erklärung zum Eigenanteil.....	139
Danksagung.....	140

## Abkürzungsverzeichnis

ACC:	American College of Cardiology
ACVB:	Aorto-coronarer Venenbypass
AHA:	American Heart Association
AOK:	Allgemeine Ortskrankenkasse
apoB-100:	Apolipoprotein B-100
arriba:	Absolute und relative Risikoreduktion: individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis
ASA:	American Stroke Association
ATC:	Anatomisch-chemische Klassifikation
BIS:	Berlin Initiative Studie
BMI:	Body Mass Index
CABG:	coronary artery bypass graft
CoA:	Coenzym A
CT:	Computertomographie
cTn:	kardiales Troponin
cTnI:	kardiales Troponin I
cTnT:	kardiales Troponin T
CV:	kardiovaskulär
DALY:	disability-adjusted life years
DEGAM:	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.
DGGG:	Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie
DGK:	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGN:	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DM:	Diabetes Mellitus
DSG:	Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft
EAS:	European Atherosclerosis Society
eGFR:	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG:	Elektrokardiogramm
eNOS:	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ESC:	European Society of Cardiology

FU:	Follow-Up
HDL:	High-density-Lipoprotein
HMG-CoA:	3-Hydroxy-3-Glutaryl-Coenzym A
HR:	Hazard Ratio
ICD:	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
IDL:	Intermediate-density-Lipoprotein
IQR:	Interquartilsrange
KHK:	Koronare Herzerkrankung
LDL:	Low-density-Lipoprotein
Lp(a):	Lipoprotein a
M-CSF:	macrophage colony stimulating growth factor
MRT:	Magnetresonanztomographie
NO:	Stickstoffmonoxid
NPC1L1-Protein:	Niemann-Pick C1 like 1- Protein
oxLDL:	Oxidierete LDL-Spezies
PCSK9:	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PCI:	percutane coronary intervention
PPAR- $\alpha$ :	peroxisome proliferator activated receptor alpha
PREVENTABLE:	Pragmatic evaluation of events and benefits of lipid lowering in older adults
PTCA:	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RR:	relatives Risiko
SCORE:	Systematic Coronary Risk Estimation
SCORE2:	Systematic Coronary Risk Estimation 2
SCORE2-OP:	Systematic Coronary Risk Estimation 2- Older Persons
SD:	Standardabweichung
STAREE:	Statins in Reducing Events in the Elderly
TIA:	transitorische ischämische Attacke
TNF- $\alpha$ :	Tumornekrosefaktor $\alpha$
VLDL:	Very-low-density-Lipoprotein
WHF:	World Heart Federation
ZNS:	Zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der BIS-Population bei der Baseline-Visite.....	54
Abbildung 2: Verteilung der Lipidwerte bei der Baseline-Visite.....	55
Abbildung 3: Lipidwerte bei Baseline in abhängig von Geschlecht und Alter.....	57
Abbildung 4: Verteilung der Höhe der eGFR-Werte bei der Baseline-Visite.....	58
Abbildung 5: Verteilung der Höhe des CRP bei der Baseline-Visite.....	58
Abbildung 6: Verteilung der kardiovaskulären Ereignisse vor Studienbeginn auf die Endpunkte, die sich im Laufe der Studie ereigneten.....	61
Abbildung 7: Anzahl der Endpunkte in jedem Quartil der Lipidwerte.....	63
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analysen mit Endpunkt Tod.....	66
Abbildung 9 Kaplan-Meier-Analysen mit Endpunkt Schlaganfall.....	69
Abbildung 10 Kaplan-Meier-Analysen mit Endpunkt Herzinfarkt.....	72
Abbildung 11: Forest-Plot Cox-Regressionen der Lipidvariablen zu Baseline ohne Adjustierung für Confounder-Variablen.....	74
Abbildung 12: Forest-Plot Cox-Regressionen der Lipidvariablen zu Baseline mit Adjustierung für Confounder-Variablen.....	77
Abbildung 13: Verteilung der Lipidwerte bei Baseline und Follow-Up-Visiten.....	80
Abbildung 14: Forest-Plot zeitabhängige Cox-Regressionen der Lipidvariablen ohne Adjustierung für Confounder-Variablen.....	84
Abbildung 15: Forest-Plot zeitabhängige Cox-Regressionen der Lipidvariablen mit Adjustierung für Confounder-Variablen.....	87
Abbildung 16: Forest-Plot Cox-Regressionen der Confounder zu Baseline mit Endpunkt Tod.....	91
Abbildung 17 Forest-Plot Cox-Regressionen der Confounder zu Baseline mit Endpunkt Schlaganfall.....	92
Abbildung 18 Forest-Plot Cox-Regressionen der Confounder zu Baseline mit Endpunkt Herzinfarkt.....	93
Abbildung 19: Forest-Plot zeitabhängige Cox-Regressionen der Confounder....	95

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Algorithmus zum Verknüpfen der CV-Ereignisse von BIS und AOK...44	
Tabelle 2: Algorithmus zum Verknüpfen von Schlaganfällen und Herzinfarkten.45	
Tabelle 3: Beschreibung der Studienpopulation zu Baseline und zu den 4 Follow-Up-Untersuchungen.....52	
Tabelle 4: Beschreibung der Studienpopulation, getrennt nach Endpunkt.....60	
Tabelle 5: Quartilsgrenzen der Lipidvariablen..... 62	
Tabelle 6: Anzahl der Schlaganfälle und schlaganfallfreies Überleben nach Quartilen der Lipidvariablen.....68	
Tabelle 7: Anzahl der Herzinfarkte und herzinfarktfreies Überleben nach Quartilen der Lipidvariablen.....71	
Tabelle 8: Höhe der Lipidwerte vor und nach Beginn einer Lipidsenkertherapie.81	
Tabelle 9: Übersicht der Studien für die Diskussion der Lipidwerte.....100	

# 1 Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit verschiedenen Blutfetten und deren Einfluss auf die Endpunkte Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall in einer Population von über 70-jährigen. Es werden dabei das Gesamtcholesterin, das Low-density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin), das High-density-Lipoprotein (HDL-Cholesterin) sowie das Non-HDL-Cholesterin, das Remnant-Cholesterin und ebenfalls die Triglyceride im Blut betrachtet und deren Wechselwirkungen mit den zuvor genannten Endpunkten analysiert. Im folgenden Abschnitt werde ich die in dieser Arbeit betrachteten Blutfette und deren Rolle und Verteilung im Körper vorstellen.

## 1.1 Fettstoffwechsel

### 1.1.1 Cholesterin

Cholesterin ist eine organische Struktur, die den Steroiden zugeordnet werden kann und einen kleinen hydrophilen Kopf an einem großen hydrophoben Grundgerüst trägt (Luo et al., 2020). Die Cholesterinmoleküle sind am Aufbau von allen Plasmamembranen maßgeblich beteiligt, wo sie bis zu 25% der Fette ausmachen (Ikonen, 2008), und aufgrund ihrer amphiphilen und recht starren Struktur zur Zellmembranfluidität beitragen (Cerqueira et al., 2016).

Cholesterin ist ubiquitär im Körper vorhanden und kann dabei in verschiedene Subfraktionen unterteilt werden. Besonders relevant ist dabei die Bindung von Cholesterinmolekülen in sogenannten Lipoproteinen. Je nach Zusammensetzung der Lipoproteine haben diese eine unterschiedliche Dichte, was sich in deren Bezeichnung widerspiegelt. Das Cholesterin, das in Lipoproteinen geringer Dichte, den Low-density-Lipoproteinen gebunden ist, wird als LDL-Cholesterin bezeichnet, und analog handelt es sich bei dem HDL-Cholesterin um das Cholesterin, das in High-density-Lipoproteinen gebunden ist (Mach et al., 2020). Die weiteren betrachteten Cholesterinwerte, das Remnant-

Cholesterin und das Non-HDL-Cholesterin, ergeben sich rechnerisch aus den zuvor beschriebenen Werten. Das Non-HDL-Cholesterin berechnet sich, wie der Name schon suggeriert, aus dem Gesamtcholesterin abzüglich des HDL-Cholesterins, und das Remnant-Cholesterin beinhaltet vor allem die Subfraktionen der Chylomikronen, einer Art von Lipoproteinen und des Very-low-density-Lipoprotein (VLDL)-Cholesterin und berechnet sich, indem vom Gesamtcholesterin das HDL- und das LDL-Cholesterin abgezogen werden.

Der Cholesterinbedarf des Körpers kann auf zwei Wegen gedeckt werden: über die Ernährung und durch körpereigene Cholesterinbiosynthese. Letzteres macht etwa zwei Drittel des dem Körper zugeführten Cholesterins aus (Liao and Laufs, 2005). Um den Cholesterinhaushalt im Körper konstant zu halten und den Bedürfnissen anzupassen, richtet sich die Menge des vom Körper synthetisiertem Cholesterins nach dem Cholesteringehalt der Nahrung; je nachdem, wie hoch die externe Cholesterinzufuhr ist, wird die Cholesterinbiosynthese hoch- oder herunterreguliert (Cerqueira et al., 2016).

Die Cholesterinbiosynthese findet grundsätzlich in allen körpereigenen Zellen statt, besonders relevant ist vor allem die Synthese in den Leber-, Gehirn- und Darmzellen. Dabei wird ausgehend von Acetyl-Coenzym-A-Molekülen (Acetyl-CoA) eine Reihe von Syntheseschritten durchgeführt, woraus als Endprodukt Cholesterin hervorgeht. Zunächst werden drei Acetyl-CoA-Moleküle durch die Thiolase und die HMG (3-Hydroxy-3-Glutaryl)-CoA-Synthase zu 3-Hydroxy-3-Glutaryl-Coenzym A (HMG-CoA) verknüpft, was wiederum anschließend von der HMG-CoA-Reduktase zu Mevalonat reduziert wird (Cerqueira et al., 2016). Dieser Schritt ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Cholesterinbiosynthese, an dem Rückkopplungsmechanismen stattfinden können, um die Cholesterinsynthese körperlern dem Bedarf anzupassen. Wenn also bereits zu viel Cholesterin über die Nahrung aufgenommen wurde, kann an diesem Schritt die Produktion weiterer Cholesterinmoleküle im Körper gestoppt werden. Es konnte nachgewiesen werden, dass, wenn genug Cholesterin, vor allem LDL-Cholesterin, im Körper vorhanden ist, die Aktivität dieser Enzyme um über 90% nachlassen kann (Goldstein and Brown, 1990). Gleichzeitig ist die HMG-CoA-Reduktase der Angriffspunkt der Statine

(Cerqueira et al., 2016), einer Klasse von lipidsenkenden Medikamenten, die ich in Abschnitt 1.1.3.1 einführen werde.

Wenn Cholesterin über die Nahrung aufgenommen wird, wird es im Magen resorbiert und zur Leber transportiert. Da das Cholesterin aufgrund seines hydrophoben Steroidgerüsts nicht wasserlöslich ist, ist zum Transport durch den Körper eine Verbindung des Cholesterins mit hydrophileren Substanzen notwendig (Cerqueira et al., 2016). Hierfür wird das Cholesterin zusammen mit anderen Fetten, den Triglyceriden, und bestimmten Proteinen, den sogenannten Apolipoproteinen, verpackt. Die hieraus entstehenden Strukturen, die Lipoproteine, können einer von sechs möglichen Gruppen zugeordnet werden: den Chylomikronen, dem VLDL (Very-low-density-Lipoprotein), dem LDL, dem IDL (Intermediate-density-Lipoprotein), dem HDL und dem Lp(a) (Lipoprotein a) (Mach et al., 2020). Die Unterteilung basiert auf dem Fett- und Cholesterinanteil in den Lipoproteinen, so ist im HDL das Protein-Fettverhältnis hoch, im LDL hingegen deutlich niedriger (Cerqueira et al., 2016). Das mit der Nahrung aufgenommene Cholesterin wird zuerst in sogenannten Chylomikronen, also Lipoproteinen mit einem sehr geringen Protein- und sehr hohen Fettanteil, verpackt, und so zur Leber transportiert, sodass die Fette und das Cholesterin dem restlichen Körper zur Verfügung gestellt werden können (Cerqueira et al., 2016).

Sowohl das über die Nahrung aufgenommene und in Chylomikronen zur Leber transportierte Cholesterin als auch das direkt in der Leber synthetisierte Cholesterin wird in VLDLs verpackt, die im Blut zu LDLs verstoffwechselt werden. Über diese LDLs wird das Cholesterin in die Körperperipherie transportiert, um dort den Zellen als Energieträger und Membranbaustein zur Verfügung zu stehen. Da über LDL also dem Körper mehr Cholesterin zugefügt wird, ist das LDL-Cholesterin im Volksmund auch als „schlechtes“ Cholesterin bekannt. Die Aufnahme von LDL-Cholesterin in Körperzellen erfolgt über rezeptorvermittelte Endozytose (Goldstein and Brown, 1990), was bedeutet, dass die Menge des aufgenommenen Cholesterins in der jeweiligen Zelle von der Dichte der LDL-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche abhängt. Dieser Mechanismus findet nicht nur in Zellen der Körperperipherie, sondern insbesondere auch in

Leberzellen statt (Goldstein and Brown, 1990). Im Gegenzug gibt es auch Möglichkeiten, wie ein Überschuss an Cholesterin den Körper verlassen kann. Hierzu muss das Cholesterin erst zur Leber transportiert werden, wo es dann zu Gallensäuren abgebaut werden kann, die ausgeschieden werden können. Dieser Transport des Cholesterins geschieht mittels HDL, diese tragen also dazu bei, den Cholesteringehalt des Körpers zu reduzieren bzw. im Gleichgewicht zu halten. Aus diesem Grund wird das HDL-Cholesterin auch als das „gute“ Cholesterin bezeichnet (Cerqueira et al., 2016).

### **1.1.2 Triglyceride**

Triglyceride, auch als Triacylglycerine bezeichnet, sind eine Gruppe von Blutfetten und stellen den Großteil jener Fette dar, die mit der Nahrung aufgenommen werden (Jadhav and Annapure, 2023). Sie bestehen aus einem Glycerin-Grundgerüst, das an seinen drei Hydroxylgruppen jeweils mit einer Fettsäure verestert ist. (Jadhav and Annapure, 2023). Werden Triglyceride mit der Nahrung aufgenommen, erfolgt im Darmlumen die Spaltung in Monoacylglycerin und freie Fettsäuren durch die pankreatische Lipase und in dieser Form die Aufnahme beider Bestandteile der Triglyceride in die Darmzellen, die Enterozyten (Lambert and Parks, 2012). In den Darmzellen werden die Triglyceride wieder zusammengesetzt werden und können dort gespeichert werden, direkt zur Energiegewinnung abgebaut werden oder, gemeinsam mit Cholesterinmolekülen, über Chylomikronen im Blut zur Leber transportiert werden (Lambert and Parks, 2012). Auf dem Weg dorthin können aber auch andere Gewebe, allen voran Muskel- und Fettgewebe, Triglyceride aus Chylomikronen aufnehmen (Alves-Bezerra and Cohen, 2017). An der Leber angekommen erfolgt die Aufnahme der Chylomikronen in die Leber durch Endozytose und in den dortigen Lysosomen werden die Fettsäuren aus den Triglyceriden gelöst (Alves-Bezerra and Cohen, 2017). Wenn nicht genügend Triglyceride aus der Nahrung zur Verfügung stehen, können diese auf zwei unterschiedliche Weisen zur Verfügung gestellt werden: durch de-novo-Synthese der Fettsäuren aus Glucose (Lipogenese) und durch Abbau von Fetten aus dem Fettgewebe (Lipolyse) und anschließenden Transport der Fettsäuren zur Leber (Barrows and Parks, 2006, Alves-Bezerra and Cohen, 2017). In der Leber können

die Fettsäuren gespeichert oder zur Energiegewinnung über  $\beta$ -Oxidation abgebaut werden, oder sie können in VLDLs verpackt in den Blutkreislauf übergeben werden, sodass sie der Muskulatur zur Energiegewinnung zur Verfügung gestellt oder im Fettgewebe gelagert werden können (Alves-Bezerra and Cohen, 2017).

### **1.1.3 Lipidsenkende Therapie**

#### *1.1.3.1 Statine*

Wie zuvor beschrieben sind an der Cholesterinbiosynthese mehrere Enzyme beteiligt, von denen besonders die HMG-CoA-Synthase und die HMG-CoA-Reduktase in Bezug auf die Rückkopplungsmechanismen relevant sind (Goldstein and Brown, 1990). Die HMG-CoA-Reduktase ist aus diesem Grund Angriffspunkt der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, den sogenannten Statinen, die einen Teil des HMG-CoA imitieren und so mit ihren Seitenketten das aktive Zentrum des Enzyms reversibel blockieren (Adam and Laufs, 2008, Istvan and Deisenhofer, 2001). Bei den Statinen handelt es sich um große, hydrophobe Moleküle, die sich durch Van-der-Waals-Bindungen im aktiven Zentrum festsetzen und so dem eigentlichen Substrat, dem HMG-CoA, den Zugang zum Enzym versperren und auf diese Weise die HMG-CoA-Reduktase kompetitiv hemmen (Liao and Laufs, 2005). Auf diesem Weg können Statine die körpereigene Cholesterinproduktion vermindern und dadurch den Cholesteringehalt in den Zellen reduzieren. So haben sie sich als eine der effektivsten cholesterinsenkenden Methoden etabliert (Liao and Laufs, 2005). Besonders relevant ist hierbei die Hemmung der Cholesterinproduktion in den Leberzellen (National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in, 2002). Kompensatorisch kommt es infolge des Abfalls des Cholesterins in den Zellen, insbesondere den Leberzellen, zu einem vermehrten Einbau von LDL-Rezeptoren in die Zellmembranen, da die Zellen Cholesterin in Form von LDL aufnehmen können (Goldstein and Brown, 1990). Dadurch wird vermehrt LDL-Cholesterin aus dem Blutkreislauf entfernt und somit der LDL-Cholesterin-Spiegel und damit auch der Gesamtcholesterinspiegel im Blut gesenkt.

Zusätzlich zu diesen direkt cholesterinsenkenden Effekten konnten Statine auch weitere, cholesterinunabhängige Effekte nachgewiesen werden, die sich positiv auf den Patienten auswirken können. Eine Hypercholesterinämie kann schon vor dem Auftreten einer manifesten Atherosklerose (näheres hierzu in Abschnitt 1.2) zu einer gestörten Endothelfunktion führen (Liao and Laufs, 2005), welche durch Statine zumindest teilweise verbessert werden kann. Ein Mechanismus hiervon ist, dass es durch den statininduzierten Abfall des LDL-Cholesterins zu einer endothelvermittelten Vasodilatation kommen kann (Tamai et al., 1997). Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass sich Statine schon wenige Tage nach Beginn einer Therapie positiv auf die Endothelfunktion auswirken können, also lange bevor ein tatsächlicher cholesterinsenkender Effekt hätte eintreten können (O'Driscoll et al., 1997). Diese Beobachtung lässt sich auf den Einfluss von Statinen auf die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) zurückführen, da diese durch die Statine induziert und ihr Vorkommen hochreguliert wird (Laufs et al., 1997, Laufs et al., 1998). Dadurch kommt es zu einer statinabhängigen Steigerung der NO-Produktion im Endothel, sodass es zur NO-vermittelten Vasodilatation kommt (Ignarro et al., 1987) und die Plättchenaggregation an der Endothelwand verhindert wird (Radomski et al., 1992), was beides das Risiko für eine fortschreitende Atherosklerose vermindern kann.

Bekannte und klinisch besonders relevante Vertreter der Statine sind unter anderem Simvastatin, Pravastatin und Lovastatin als Statine der zweiten Generation und Atorvastatin und Rosuvastatin als Statine der dritten Generation (Liao and Laufs, 2005). Ein Vergleich von verschiedenen Statinen aus beiden Generationen ergab keinen signifikanten Unterschied, sodass die oben beschriebenen Wirkungen der Statine nicht auf einen bestimmten Wirkstoff, sondern auf den Effekt der Wirkstoffklasse zurückgeführt werden können (Zhou et al., 2006).

In dieser Arbeit sind als lipidsenkende Medikation vor allem Statine, jedoch auch Fibrate relevant, weshalb die Funktionsweise letzterer im Folgenden ebenfalls erläutert wird. Zusätzlich sind auch Ezetimib sowie die Wirkstoffklassen der Gallensäurebinder, der PCSK9-Inhibitoren und einige weitere Stoffe bekannt, die den Cholesterin- und Fettgehalt im Blut beeinflussen sollen (Mach et al., 2020).

Da in den in Abschnitt 1.4 vorgestellten Leitlinien als Alternative zu den Statinen vorrangig auf Ezetimib und auf PCSK9-Inhibitoren verwiesen wird, werde ich diese ebenfalls vorstellen.

#### 1.1.3.2 *Ezetimib*

Ezetimib ist ein Inhibitor des Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) - Protein (Myocardial Infarction Genetics Consortium et al., 2014, Garcia-Calvo et al., 2005). Das NPC1L1-Protein sitzt im proximalen Jejunum im Bürstensaum und vermittelt die Aufnahme von Cholesterin aus dem Darmlumen (Altmann et al., 2004, Davis et al., 2004). In einer randomisiert-kontrollierten Studie senkte Ezetimib die Cholesterinaufnahme im Vergleich zum Placebo um 54%, wodurch auch die Konzentration der Lipoproteine im Blut sank (Sudhop et al., 2002). Jedoch ist Ezetimib als Monotherapie nicht empfohlen, da ein ausreichender LDL-Cholesterin-senkender Effekt nicht nachgewiesen werden konnte (Last et al., 2017), es hat jedoch seinen Nutzen als Zweifachtherapie in der Kombination mit Statinen. Dieser Nutzen könnte darauf beruhen, dass durch die verminderte Cholesterinaufnahme aus der Nahrung die körpereigene Cholesterinproduktion vor allem in der Leber reaktiv gesteigert wird, was durch die zusätzliche Einnahme von Statinen unterdrückt werden kann (Davis et al., 2001). Nur im Falle einer Unverträglichkeit von Statinen in der notwendigen Dosierung kann eine Einfachtherapie mit Ezetimib erwogen werden (Writing et al., 2016)

#### 1.1.3.3 *PCSK9-Inhibitoren*

Eine dritte relevante Wirkstoffklasse bilden die sogenannten PCSK9-Inhibitoren. Bei dem *Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) handelt es sich um ein Glykoprotein, das am Abbau der LDL-Rezeptoren vor allem in Hepatozyten (Seidah et al., 2003, Abifadel et al., 2003) beteiligt ist und somit das Entfernen von LDL aus dem Blutkreislauf erschwert (Abifadel et al., 2003, Lalanne et al., 2005). Es konnte gezeigt werden, dass eine Nonsense-Mutation im PCSK9-Gen, die ein funktionsloses Protein hervorbringt, zu deutlich geringeren Cholesterinwerten im Blut führt (Cohen et al., 2005, Cohen et al., 2006), und gegenteilig auch eine gesteigerte PCSK9-Produktion im Mausmodell zu erhöhten Cholesterinwerten führte (Park et al., 2004). Somit bildet das PCSK9

einen Angriffspunkt, um das Cholesterin pharmakologisch zu senken. Die PCSK9-Inhibitoren sind monoklonale Antikörper (Sullivan et al., 2012), die das PCSK9-Protein binden und somit verhindern, dass es sich an die LDL-Rezeptoren anlagert und diese somit abgebaut werden (Barale et al., 2021). Damit kann mehr LDL-Cholesterin in die Leberzellen aufgenommen werden. PCSK9-Inhibitoren sind vor allem für solche Patientenkollektive relevant, die ein signifikantes kardiovaskuläres Risikoprofil aufweisen, jedoch Statine und auch Ezetimib nicht gut vertragen (Sullivan et al., 2012) oder unter Statin- und Ezetimib-Therapie keine ausreichende LDL-Cholesterin-Senkung erfahren (Mach et al., 2020, Visseren et al., 2021, Rittger et al., 2022). Aufgrund ihrer hohen Kosten sind sie nicht als Erstlinienmedikament geeignet, sondern für eben diese spezifischen Patientengruppen gedacht (Hamann et al., 2022).

#### 1.1.3.4 *Fibrate*

Fibrate sind von der Fibrinsäure abgeleitete Stoffe, deren Gemeinsamkeit ist, dass sie alle einen Phenoisobutyratteil enthalten (Kloer, 1987). Ihren Wirkmechanismus entfalten sie vor allem am PPAR- $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor alpha), der als Transkriptionsfaktor die Produktion einiger Gene beeinflusst. Fibrate wirken an dieser Stelle agonistisch, führen also zur vermehrten Aktivierung von PPAR- $\alpha$  (Schoonjans et al., 1996). Durch die vermehrte Aktivierung des PPAR- $\alpha$  kommt es zur Hochregulierung der Lipoproteinlipase, wodurch vermehrt Lipoproteine im Blut, vor allem VLDL und Chylomikronen abgebaut werden, und dadurch dem Blutkreislauf Lipide, allen voran Triglyceride, entzogen werden (Bougarne et al., 2018, Berger and Moller, 2002, Okopień et al., 2017). Außerdem wird über PPAR- $\alpha$  die HDL-Produktion stimuliert, und gleichzeitig LDL aus dem Blutkreislauf entfernt (Linton and Fazio, 2000, Ali et al., 2021, Fruchart et al., 1998). Fibrate werden nach aktuellen Leitlinien allenfalls für die Senkung hoher Triglyceridwerte und gegebenenfalls zur Erhöhung von HDL-Cholesterin herangezogen, sind jedoch in der Cholesterinsenkung, allen voran des LDL-Cholesterins nebensächlich (Mach et al., 2020, Visseren et al., 2021).

## 1.2 Pathophysiologie von Gefäßwandveränderungen

Wenn die oben beschriebenen Blutfette in zu hohen Konzentrationen vorliegen, wird dies als Hyperlipidämie, oder, wenn nur das Cholesterin erhöht ist, als Hypercholesterinämie bezeichnet. Von außen sichtbar wird eine Hyperlipidämie oft nur durch die Entstehung von sogenannten Xanthelasmen und Arcus corneae, wobei es sich bei Xanthelasmen um scharf begrenzten Ablagerungen von Fetten meist im Bereich der Augenlider handelt, die gelblich und erhaben imponieren, und Arcus corneae Fettablagerungen in der Peripherie der Kornea im Auge sind (Christoffersen et al., 2011, Fernandez et al., 2007, Bergman, 1994, Segal et al., 1986). Diese Hautveränderungen stellen jedoch für sich genommen keinen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar, sondern sind nur hinweisend darauf, dass im Blut eine erhöhte LDL- und eine erniedrigte HDL-Cholesterin-Konzentration vorliegen kann (Chan et al., 2008, Bates and Warren, 1989, Fernandez et al., 2007, Bergman, 1994).

Die eigentliche Pathogenität von erhöhten Fettwerten im Blut resultiert jedoch vor allem aus der Atherosklerose, für dessen Entstehung Hyperlipid- und Hypercholesterinämie wesentliche Risikofaktoren darstellen. Glass und Witztum beschreiben erhöhte Cholesterinwerte sogar als wahrscheinlich einzigen Risikofaktor, der für sich genommen eine Atherosklerose auslösen kann (2001). Daher werde ich im Folgenden den Pathomechanismus der Entstehung von atherosklerotischen Plaques und die Rolle von Cholesterinmolekülen in diesem Prozess näher darstellen. Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine chronische Entzündungsreaktion in der Arterienwand, die zur Einengung und schließlich auch zur Verlegung von betroffenen Abschnitten der Blutbahn führen kann.

Die Entwicklung einer Atherosklerose läuft in mehreren Schritten ab: Zuerst kommt es in den Gefäßen der arteriellen Strombahn zu der Entstehung von sogenannten Fatty streaks, makroskopischen Fettablagerungen, die sich jedoch nicht in das Gefäßlumen vorwölben. Aus diesen Fatty streaks können sich dann atherosklerotische Plaques bilden, die unter bestimmten Bedingungen rupturieren und so zu ischämischen Ereignissen führen können (Rafieian-Kopaei

et al., 2014, Lusis, 2000). Zum Verständnis der Pathogenese der Atherosklerose ist es wichtig, sich den Aufbau von Arterienwänden vor Augen zu führen. Diese bestehen aus einer äußeren Tunica adventitia, einer mittleren Tunica media und einer inneren Tunica intima. Letztere wiederum besteht, von außen nach innen betrachtet, aus der Membrana elastica interna, dem Stratum subendotheliale und dem Endothel. Das Endothel produziert Bestandteile der Extrazellulärmatrix, bestehend unter anderem aus Proteoglykanen, welche für die Entstehung der Atherosklerose von Bedeutung sind. Physiologisch ist die Tunica intima sehr dünn; dies verändert sich unter dem Fortschreiten der Atherosklerose (Lusis, 2000).

### **1.2.1 Entstehung der Fatty streaks**

Als *Fatty streaks* werden makroskopisch sichtbare, aber nicht erhabene, gelbliche Fettansammlungen in der Intima bezeichnet. Der Ausgangspunkt für die Entstehung dieser Läsionen ist die endozytotische und transzelluläre Aufnahme von Fetten, allen voran von LDL-Cholesterin, in die subendotheliale Schicht der Arterienwand (Rafieian-Kopaei et al., 2014, Moore and Tabas, 2011). Diese Aufnahme wird durch Proteoglykane in der Extrazellulärmatrix der Tunica intima, die eine Affinität zu dem im LDL vorhandenen Apolipoprotein B-100 (apoB-100) haben, verstärkt (Boren et al., 1998, Williams and Tabas, 1995). Über Proteoglykane wird auch das ebenfalls apoB-100 enthaltende Lp(a) aufgenommen, das die Proliferation von glatten Muskelzellen in den Gefäßen fördert und auf diese Weise ebenfalls proatherosklerotisch wirkt (Grainger et al., 1994). Je höher die Konzentration an LDL und Lp(a) im Blut ist, desto mehr dieser Fette wird auch in die Arterienwand aufgenommen (Rafieian-Kopaei et al., 2014). Eine entgegengesetzte Wirkung hat an dieser Stelle das HDL, das dazu beiträgt, überschüssiges Cholesterin im Blut abzutransportieren und somit der Aufnahme in die Arterienwand zu entziehen (Lusis, 2000).

In der subendothelialen Schicht werden Bestandteile des LDL-Cholesterins, allen voran das apoB-100 und Lipidanteile, modifiziert, indem sie oxidiert werden (Glass and Witztum, 2001, Navab et al., 1996, Haberland et al., 1988, Yla-Herttuala et al., 1989). Die Oxidation erfolgt dabei durch oxidative Abfallprodukte

der Zellen, die in den subendothelialen Raum freigesetzt werden (Witztum, 1994), und durch Enzyme wie die Myeloperoxidase, die Phospholipase und die Sphingomyelinase, welche unter anderem von den Endothelzellen produziert und sezerniert werden (Lusis, 2000). Während die LDL-Moleküle im Blutplasma vor dieser Entwicklung geschützt sind, sind sie in der Arterienwand der Oxidation durch solche enzymatische und nicht enzymatische Prozesse ausgesetzt (Williams and Tabas, 1995). Auch an dieser Stelle soll HDL antiatherosklerotisch wirken, da es die Modifikation des LDLs über antioxidative Effekte vermindern kann (Lusis, 2000). Oxidierte LDL-Spezies (oxLDL) wirken proinflammatorisch und proatherosklerotisch (Glass and Witztum, 2001), da durch die oxidierten LDL-Moleküle der nächste Schritt der Bildung der Fatty streaks, die Rekrutierung von Monozyten, initiiert wird. Dies geschieht einerseits direkt durch oxLDL, welches Monozyten anlocken kann, und andererseits wird durch die oxidierten LDL-Spezies eine Entzündungsreaktion der darüberliegenden Endothelzellen ausgelöst (Lusis, 2000, Navab et al., 1996, Mestas and Ley, 2008). Diese sezernieren daraufhin diverse Chemokine, wodurch ebenfalls Monozyten angelockt werden können, die die passenden Chemokinrezeptoren exprimieren (Moore and Tabas, 2011, Mestas and Ley, 2008). Außerdem produzieren die Endothelzellen durch die ausgelöste Entzündungsreaktion auch Adhäsionsmoleküle, über die die angelockten Monozyten an den Zellen haften können, sowie Wachstumsfaktoren wie macrophage colony stimulating growth factor (M-CSF) (Lusis, 2000, Mestas and Ley, 2008). Nachdem die angelockten Monozyten mittels Diapedese in den subendothelialen Raum vorgedrungen sind, reifen sie durch M-CSF zu Makrophagen heran (Lusis, 2000, Kamei and Carman, 2010).

Die rekrutierten Monozyten, die sich in Makrophagen umgewandelt haben, können ihrerseits wiederum die Aufnahme von apoB-100-enthaltenden Lipoproteinen vermitteln (Williams and Tabas, 1995), sodass die Entstehung der Fatty streaks ein selbstverstärkender Prozess ist.

Die Makrophagen nehmen nun oxidierte LDL-Spezies auf. Die Aufnahme wird einerseits über sogenannte Scavenger-Rezeptoren, allen voran über *type A scavenger receptor*, *scavenger receptor BI*, *LOX-1* und *CD36* vermittelt (Suzuki

et al., 1997, Shen et al., 2018, Moriwaki et al., 1998, Sun et al., 2007), andererseits konnte nachgewiesen werden, dass weitere Mechanismen, wie Phagozytose und Pinozytose an der Aufnahme von LDL in die Makrophagen beteiligt sind (Moore et al., 2005, Moore et al., 2013). Durch die Aufnahme von LDL in die Makrophagen entstehen die sogenannten Schaumzellen, die durch ihr schaumiges Aussehen aufgrund von den enthaltenen Cholesterinestern charakterisiert sind. Die Ansammlung vieler dieser Schaumzellen in der Arterienwand wird makroskopisch als fatty streak sichtbar (Corsini et al., 1996), diese ragt jedoch noch nicht in das Arterienlumen hinein. Kommt es zum Zelltod der Makrophagen, geben sie ihren fettreichen Inhalt frei, sodass ein nekrotischer Kern in den fatty streaks entsteht, welcher die Entzündungsreaktion seinerseits weiter verstärken kann (Corsini et al., 1996, Rafieian-Kopaei et al., 2014, Moore and Tabas, 2011). In den Endosomen und Lysosomen der lebenden Schaumzellen können die Esterbindungen der Cholesterinester jedoch auch wieder gelöst werden, sodass freies Cholesterin entsteht, welches die Makrophagen und auch die Arterienwand wieder verlassen kann (Moore and Tabas, 2011). An dieser Stelle übt HDL erneut einen protektiven Einfluss auf die Entstehung der Atherosklerose aus: Das so von den Makrophagen abgegebene Cholesterin kann von HDL-Molekülen aufgenommen und so aus der Arterienwand entfernt werden (Rothblat and Phillips, 2010, Glass and Witztum, 2001).

### **1.2.2 Bildung von atherosklerotischen Plaques**

Durch die Entzündungsreaktion und die dadurch ausgeschütteten Zytokine und Chemokine werden glatte Muskelzellen aus der Tunica media der Arterienwand angezogen, die zu den Schaumzellen in den subendothelialen Raum wandern (Ross, 1999). Hier bilden sie eine fibroatheromatöse Kappe auf der Läsion, die neben den glatten Muskelzellen aus extrazellulärer Matrix, Makrophagen und T-Lymphozyten, die aufgrund der Entzündungsreaktion ebenfalls angezogen werden, besteht (Rafieian-Kopaei et al., 2014, Lusis, 2000). Einige glatte Muskelzellen nehmen, wie die Makrophagen, oxLDL auf, und werden so ebenfalls zu Schaumzellen. Durch die fibroatheromatöse Kappe, die exzentrisch

in das Arterienlumen hereinragt, entsteht ein atherosklerotischer Plaque (Ross, 1999).

Bei manchen dieser Plaques kann die Entzündungsreaktion nicht ausreichend eingedämmt werden, sodass sie empfindlicher gegenüber Mechanismen werden, die die Integrität der Arterienwand am Ort der Läsion beeinflussen (Moore and Tabas, 2011). Diese Empfindlichkeit hängt einerseits vom Ausmaß der Entzündungsreaktion und damit verknüpft auch mit dem Ausmaß des nekrotischen Kerns, jedoch auch von der Dicke und Stabilität der fibroatheromatösen Kappe ab (Virmani et al., 2002, Lusis, 2000, Bennett et al., 2016). In stabilen und wenig empfindlichen Läsionen kann ein Abbau des nekrotischen Kerns und damit einhergehend der Abtransport von Material aus dem Subendothelialraum erfolgen, was sogar antiatherosklerotisch wirken kann (Tabas, 2010). Ist dieser Abtransport nicht mehr effektiv möglich, führt die Ansammlung von Lipiden und Zelldebris jedoch zu einer verstärkten Entzündungsreaktion und fördert weitere atherosklerotische Prozesse (Tabas, 2010, Moore and Tabas, 2011). Gleichzeitig destabilisiert der nekrotische Kern die Läsion weiter und wirkt auch prothrombotisch (Glass and Witztum, 2001).

Die fibroatheromatöse Kappe ist ein narbenartiges Gewebe, welches die Stabilität einer atherosklerotischen Veränderung fördert (Moore and Tabas, 2011). Während die glatten Muskelzellen in der Kappe die Integrität eben dieser erhöhen, produzieren die Makrophagen und T-Lymphozyten Enzyme, die die Extrazellulärmatrix abbauen und Zytokine wie der Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), die die Kollagenproduktion der glatten Muskelzellen eindämmen und somit die Stabilität der Kappe einschränken (Rafieian-Kopaei et al., 2014, Moore and Tabas, 2011). Gleichzeitig können sie auch die Apoptose von glatten Muskelzellen initiieren (Boyle et al., 2003). Ein empfindlicher Plaque, dessen fibroatheromatöse Kappe zu dünn und instabil ist, kann rupturieren, was einerseits zur Verschleppung von Material aus dem Plaque führen kann, andererseits bedeutet eine Ruptur, dass die Integrität der Gefäßwand verletzt wird. Eine Ruptur tritt meist nahe der Stellen im Plaque auf, unter denen ein nekrotischer Kern an abgestorbenen Makrophagen liegt (Moore and Tabas,

2011, Lusis, 2000), welcher die Empfindlichkeit eines Plaques weiter erhöht (Lee and Libby, 1997). Durch die Ruptur der Arterienwand kommen Fette aus dem Plaque sowie verschiedene Gewebefaktoren mit dem Blut im Arterienlumen in Berührung, wodurch eine Gerinnungskaskade ausgelöst wird und es zur Thrombenbildung und Plättchenaggregation sowie zum weiteren Anschwellen von Entzündungsmediatoren kommt (Glass and Witztum, 2001). Auch die glatten Muskelzellen sind an dem Reparaturmechanismus eines verletzten Plaques beteiligt. Das Gleichgewicht zwischen gesunden glatten Muskelzellen, die antiapoptotisch wirken, und glatten Muskelzellen, die sich in der Apoptose oder Seneszenz befinden, und somit die Thrombusbildung begünstigen, ist entscheidend für die Entwicklung, die ein Plaque nimmt. Letztlich wird der Plaque durch eine Verletzung und die darauffolgenden Reparaturprozesse jedoch fortschreitend dicker, sodass schließlich eine hämodynamisch relevante Lumeneinengung der Arterie resultiert (Bennett et al., 2016).

Damit wurden bereits die beiden relevanten Mechanismen genannt, durch die eine Atherosklerose zu kardiovaskulären Erkrankungen führen kann. Einerseits kann es direkt am Entstehungsortes des Plaques zu einer Lumeneinengung und damit zur Ischämie des nachgeschalteten Gebiets kommen. Dieser Mechanismus ist jedoch nur nachrangig zu betrachten und spielt in der Entstehung von ischämischen Ereignissen eine untergeordnete Rolle (Lusis, 2000, Bennett et al., 2016). Die relevantere Pathogenese von ischämischen Ereignissen ist jedoch, wenn sich infolge einer Plaqueruptur Teile des Plaquematerials lösen, diese fortgespült werden und nachgeschaltete, kleinere Gefäße vollständig verlegen (Bennett et al., 2016, Virmani et al., 2002). Wenn durch diese fortgespülten Plaques Koronarien oder Hirnarterien verlegt werden, können kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkte und Schlaganfälle die Folge sein (Lusis, 2000), denen ich mich im nächsten Abschnitt widme.

## 1.3 Endpunkte

In dieser Arbeit werden primär drei Endpunkte betrachtet: die Gesamtmortalität sowie die kardiovaskulären Ereignisse Schlaganfall und Herzinfarkt. Die beiden letzteren werde ich im Folgenden vorstellen.

### 1.3.1 Herzinfarkt

Im Jahr 2019 waren ischämische Herzerkrankungen die weltweit zweithäufigste Todesursache hinter neonatalen Erkrankungen, und in der Altersgruppe der über 75-jährigen stellten sie sogar die häufigste Todesursache dar (Diseases and Injuries, 2020). Außerdem war auch die durch ischämische Herzerkrankungen verursachte Krankheitslast in dieser Altersgruppe am höchsten, da diese mit 16,2% den höchsten Anteil an verlorenen gesunden Lebensjahren (englisch disability-adjusted life years, DALYs) beisteuerten (Diseases and Injuries, 2020). Aus diesem Grund wird der Herzinfarkt sowohl als tödliches als auch als nicht-tödliches Ereignis als Endpunkt bezüglich des Einflusses von Cholesterinwerten in der Population der über 70-jährigen betrachtet.

Die Definition des Herzinfarktes hat eine lange Entwicklung hinter sich (Thygesen et al., 2018). Die erste einheitliche Definition des Herzinfarktes erfolgte durch die WHO im Jahr 1971, war primär Elektrokardiogramm-(EKG)-basiert (Organization, 1972) und diente vor allem der epidemiologischen Einordnung. Seitdem hat sich diese Definition stetig weiterentwickelt, da verschiedene Biomarker, die bezüglich des Erkennens eines Herzinfarktes sensitiver sind, entwickelt wurden, und mithilfe verschiedener bildgebender Methoden Ischämien im Myokard besser erkannt werden können (Thygesen et al., 2007). So wurde 2007 durch eine gemeinsame Arbeitsgruppe der European Society of Cardiology (ESC), des American College of Cardiology (ACC), der American Heart Association (AHA) und der World Heart Federation (WHF) die erste *Universal Definition of Myocardial Infarction* veröffentlicht, die den Herzinfarkt in fünf verschiedene Subgruppen aufteilt (Thygesen et al., 2007). Die zum Zeitpunkt dieser Arbeit aktuelle Definition dieser Arbeitsgruppe ist die *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction* (Thygesen et al., 2018), auf die ich mich nun beziehen werde.

Thygesen (2018) unterscheidet in der Definition des Herzinfarktes zwischen den Begriffen „Myocardial infarction“ und „Myocardial injury“ (Thygesen et al., 2018), was sich mit den deutschen Begriffen *Myokardinfarkt* und *Myokardverletzung* übersetzen lässt. Im Folgenden werde ich die Begriffe Myokardinfarkt und Herzinfarkt synonym verwenden. Die Myokardverletzung ist als eine Erhöhung des kardialen Troponins (cTn) ohne Nachweis einer Myokardischämie definiert, was bedeutet, dass die Diagnose eines Myokardinfarktes zwingend den Nachweis einer Ischämie des Herzmuskels, also den Untergang von Myozyten, benötigt; ohne diesen sollte lediglich die Diagnose einer Myokardverletzung gestellt werden (Thygesen et al., 2018). Der Nachweis einer Ischämie kann beispielsweise mittels eines EKGs und der Anamnese des Patienten gestellt werden, der typische Symptome wie Brust- oder epigastrische Schmerzen berichten kann (Thygesen et al., 2018).

Die heutzutage vorrangig betrachteten Biomarker, die auf einen Herzinfarkt hindeuten, sind die kardialen Troponine I (cTnI) und T (cTnT). Während cTnI fast ausschließlich im Herzmuskel vorkommt und somit für diesen hochspezifisch ist, gibt es fetale Isoformen des cTnT, die auch in bestimmten Skelettmuskelzellen auftreten können (Thygesen et al., 2010). Moderne Labormethoden erlauben es jedoch, diese Troponinmoleküle antikörpervermittelt zu binden und somit den Analysen zu entziehen, sodass es Möglichkeiten gibt, tatsächlich nur das kardiale Troponin T zu bestimmen (Katus et al., 1992, Ricchiuti et al., 1998, Ricchiuti and Apple, 1999). Thygesen empfiehlt, als Grenzwert für die kardialen Troponine die 99. Perzentile zu verwenden (2010), jedoch zusätzlich die zeitliche Entwicklung des cTn im Auge zu behalten und gegebenenfalls mehrfach im Abstand einiger Stunden die Höhe des cTn zu bestimmen, da ein dauerhaft und stabil erhöhtes Troponin eher auf einen chronischen als einen akuten Prozess hindeutet (Wu and Jaffe, 2008, Thygesen et al., 2010).

Sind sowohl ein erhöhtes Troponin als auch der Nachweis einer Myokardischämie gegeben, darf die Diagnose eines Herzinfarktes gestellt werden (Thygesen et al., 2018). Ein Herzinfarkt kann dabei in eine von fünf Subgruppen eingeteilt werden:

- i. Bei dem Myokardinfarkt Typ 1 nach Thygesen et al. (2018) handelt es sich um einen Herzinfarkt, der durch eine atherosklerotische koronare Herzerkrankung (KHK) charakterisiert ist. Zur Myokardischämie kommt es meist durch eine Plaqueruptur in den Koronargefäßen des Herzens, sodass es zu einer Thrombusbildung und/oder einer Einblutung in den Plaque kommen kann. Hierdurch wird das Gefäßlumen zusätzlich verengt, sodass eine Ischämie der nachfolgenden Myokardgebiete resultiert.
- ii. Der Myokardinfarkt Typ 2 ist durch ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot gekennzeichnet (Thygesen et al., 2007, 2012). Dieses Ungleichgewicht kommt jedoch, nicht wie bei Typ 1 durch ein rupturiertes Plaque zustande, sondern durch andere, multifaktorielle Genesen, durch die dem Herzmuskel unzureichend Sauerstoff zugeführt wird (Thygesen et al., 2018). Hierzu zählen unter anderem eine KHK ohne Plaqueruptur, Spasmen der Koronargefäße, Dysfunktionen der Endothelien der Herzkranzgefäße, Koronararteriendissektionen ohne vorherige KHK, aber auch extrakoronare Ursachen, die ohne Veränderung der Koronarien zu einem Sauerstoffungleichgewicht führen (Thygesen et al., 2018). Letzteres beinhaltet sowohl Mechanismen, die das Sauerstoffangebot reduzieren, wie beispielweise eine Bradyarrhythmie, Anämien und respiratorische Insuffizienzen, als auch Mechanismen, die den Sauerstoffbedarf des Herzens steigern und somit bei gleichbleibendem Angebot zu einer Sauerstoffunterversorgung führen, wie zum Beispiel eine Tachyarrhythmie oder stark erhöhter Blutdruck (Thygesen et al., 2018). Der Myokardinfarkt Typ 2 tritt bei Frauen etwas häufiger auf als bei Männern (Baron et al., 2015).
- iii. Der Myokardinfarkt Typ 3 unterscheidet sich grundlegend von den bisherigen Typen, da für die Diagnose dieses Typs an Herzinfarkt keine Erhöhung des cTn notwendig ist (Thygesen et al., 2007, 2012). Patienten mit Herzinfarkt Typ 3 sind diejenigen, bei denen aufgrund ihrer Klinik, ihres EKGs und möglicherweise bildgebenden Maßnahmen eine Myokardischämie als äußerst wahrscheinlich gilt, die aber an der

Symptomatik versterben, bevor Blut abgenommen werden konnte, um das kardiale Troponin zu messen, oder bevor es zu einem nennenswerten cTn-Anstieg kam. Ebenso in diese Kategorie zählen Patienten, bei denen in einer Autopsie post mortem ein Herzinfarkt nachgewiesen werden konnte (Thygesen et al., 2018).

Bei den Myokardinfarkten Typ 4 und 5 handelt es sich um diejenigen Herzinfarkte, die aufgrund von kardialen Prozeduren und Interventionen auftreten (Thygesen et al., 2007, 2012, 2018). Der Unterschied liegt dabei in der Art der Intervention.

- iv. Beim Myokardinfarkt Typ 4 handelt es sich um solche Herzinfarkte, denen eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA; englisch *percutane coronary intervention*, PCI), zuvorging (Thygesen et al., 2007, 2012). Es wird weiter unterschieden zwischen einer Erhöhung des cTn über das Fünffache der 99. Perzentile innerhalb von 48 Stunden nach PTCA (Typ 4a), einer Thrombose am implantierten Stent (Typ 4b) und einer Restenose des bei der PTCA behandelten Areals (Typ 4c) (Thygesen et al., 2018).
- v. Der Myokardinfarkt Typ 5 ist charakterisiert durch eine Erhöhung des cTn auf über das 10fache der 99. Perzentile infolge eines Aorto-coronaren Venenbypasses (ACVB; englisch *coronary artery bypass graft*, CABG) (Thygesen et al., 2007, 2012, 2018).

Wie in Abschnitt 1.2 beschrieben, sind Gefäßwandveränderungen und somit die Entwicklung einer KHK eng verbunden mit erhöhten Lipid- und Cholesterinwerten im Blut. Da die KHK sowohl für die Herzinfarkte Typ 1 als auch Typ 2 einen möglichen Pathomechanismus darstellt, liegt die Vermutung nahe, dass es einen Zusammenhang zwischen erhöhten Fettwerten und dem Auftreten von Myokardinfarkten gibt (Boekholdt et al., 2012, Mach et al., 2020, Gaba et al., 2023, Collaboration, 2015). Dementsprechend ist der Herzinfarkt ein wichtiger Endpunkt, wenn über die Relevanz von Cholesterinwerten im Blut gesprochen werden soll.

### 1.3.2 Schlaganfall

Der Schlaganfall stellt, wie der Herzinfarkt, eine der häufigsten Todesursachen weltweit dar. Über alle Altersgruppen verteilt steht der Schlaganfall an dritter Stelle der häufigsten Todesursachen weltweit, direkt hinter ischämischen Herzerkrankungen. In der Gruppe der über 75-jährigen folgt der Schlaganfall ebenfalls direkt hinter dem Herzinfarkt auf Platz 2 der häufigsten Todesursachen. Ebenso steht der Schlaganfall auf Platz 2, was den Anteil der verlorenen gesunden Lebensjahre (DALYs) angeht; es entfallen 13% der verlorenen gesunden Lebensjahre auf diese Krankheitsentität (Diseases and Injuries, 2020). Auch Schlaganfälle sind also in der von uns betrachteten Population der über 70-jährigen ein wichtiger Endpunkt, den ich für meine Analysen erneut im tödlichen als auch im nicht-tödlichen Fall betrachten werden.

Wie die Definition des Herzinfarktes unterlag auch die Definition des Schlaganfalles in den vergangenen Jahrzehnten einem starken Wandel. Eine Definition der WHO, die auch heutzutage noch benutzt wird, beschreibt den Schlaganfall (englisch *stroke*) als das rasche Auftreten von einer klinischen Symptomatik, die länger als 24 Stunden andauert oder zum Tod führt und sich in einer fokalen oder globalen zerebralen Dysfunktion äußert; zusätzlich muss die zugrundeliegende Ursache der Symptomatik aller Wahrscheinlichkeit vaskulär, also von den Gefäßen vermittelt sein (Aho et al., 1980).

Es muss jedoch unterschieden werden zwischen den Begriffen *Schlaganfall* und *transitorische ischämische Attacke* (TIA). Nach aktuellen Definitionen liegt der wesentliche Unterschied dieser beiden Krankheitsentitäten darin, dass eine TIA keinen dauerhaften Schaden hinterlässt, während beim Schlaganfall ein Infarktareal verbleibt (Sacco et al., 2013). Easton et al. (2009) definierten die TIA als eine Episode von kurzer Dauer, in der aufgrund von einer fokalen Ischämie neurologische Defizite auftreten, die Ischämie jedoch nicht zu einem permanenten Schaden führt.

Infolge der aktualisierten Definition der TIA kam die Notwendigkeit auf, auch den Begriff des Schlaganfalles einheitlich zu definieren. Aus diesem Grund schlossen sich die American Heart Association (AHA) und die American Stroke Association

(ASA) zusammen und veröffentlichten gemeinsam mit Experten aus diversen anderen Fachdisziplinen und Komitees, vor allem aus der Neurologie, Neuroradiologie, Neuropathologie und Neurochirurgie, aber auch aus der Epidemiologie, eine dem aktuellen Stand der Wissenschaft angepasste Definition des Schlaganfalls (Sacco et al., 2013).

Im Gegensatz zur Diagnose des Herzinfarktes gibt es für die Diagnose des Schlaganfalles keine verlässlichen Biomarker, die routinemäßig herangezogen werden könnten (Sacco et al., 2013). Daher beruht im klinischen Setting die Diagnosefindung vor allem auf bildgebenden Mitteln. Eine definitive Diagnose kann teilweise aber erst durch die Neuropathologie nach der Autopsie eines Betroffenen gestellt werden.

Die Arbeitsgruppe der AHA/ASA unterscheidet verschiedene Entitäten, die alle unter den Überbegriff des Schlaganfalls fallen, sich jedoch in ihrer Entstehung unterscheiden. Die folgende Auflistung entspricht derer von Easton et al. (2009).

- Ein *ZNS-Infarkt* ist charakterisiert durch den Zelluntergang von dem zentralen Nervensystem (ZNS) zugehörigen Zellen, also von Zellen des Gehirns, des Rückenmarks oder der Retina. Dieser Infarkt muss neuroradiologisch, neuropathologisch oder klinisch nachgewiesen werden. Eine objektive Diagnosefindung, im Idealfall mit einer Magnetresonanztomographie (MRT), ist wünschenswert, aber nicht immer möglich, sodass auch aufgrund der klinischen Symptomatik auf einen Infarkt geschlossen werden kann (Sacco et al., 2013). In die Definition des ZNS-Infarktes sollen nach Sacco et al. (2013) nur fokale Ischämien und keine globalen Ischämien mit einbezogen werden, da sowohl der Pathomechanismus als auch die resultierende Therapie von globalen Ischämien stark von denen fokaler Ischämien abweicht, denn globalen Ischämien liegt meist eine systemische, extrazerebrale Ursache zugrunde, während fokale Ischämien meist aus dem Gefäßverschluss eines hirnversorgenden Gefäßes entstehen und die Therapie der Wahl meist in einer Rekanalisation besteht. Falls die Diagnose aufgrund der

klinischen Symptomatik gestellt wird, muss diese in Abgrenzung zur TIA für über 24 Stunden persistieren (Sacco et al., 2013).

- Als *ischämischer Schlaganfall* wird das Auftreten neurologischer Dysfunktionen infolge von ZNS-Infarkten bezeichnet (Sacco et al., 2013). Für die Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls ist also die klinische Symptomatik vordergründig und ein notwendiges Kriterium, während der neuroradiologische oder neuropathologische Nachweis einer Ischämie nicht zwingend erforderlich ist.
- Als *stiller* oder *asymptomatischer Infarkt* werden solche Entitäten bezeichnet, bei denen neuropathologisch oder neuroradiologisch Ischämieareale nachgewiesen werden konnten, die jedoch zu keiner klinischen Ausprägung führen (Sacco et al., 2013). Hierbei ist die pathologische Analyse der Bildgebung in Bezug auf Sensitivität überlegen, da kleinere Ischämieareale unter 3 mm vor allem in der CT, aber auch in der MRT nicht zuverlässig entdeckt werden können. Die Definition dieser stillen Infarkte ist jedoch nicht abschließend geklärt, da das Fehlen einer klinischen Symptomatik auch darauf beruhen kann, dass entsprechende Symptome sowohl vom Patienten als auch von den behandelnden Ärzten nicht wahrgenommen oder als solche erkannt werden (Sacco et al., 2013). Stille Infarkte werden auch zum Überbegriff Schlaganfall hinzugezählt.
- Der Begriff *intrazerebrale Hämorrhagie* umfasst nicht-traumatische, fokale Hirnblutungen in das Hirnparenchym oder in das Ventrikelsystem, die solange diese Blutungen kein Trauma als Ursache haben, zum Überbegriff Schlaganfall dazugezählt werden (Sacco et al., 2013). Die Diagnose dieser Blutungen kann mittels Computertomographie (CT) oder MRT erfolgen, wobei die MRT hinsichtlich der Ursachenunterscheidung der CT überlegen ist (Wijman et al., 2010).
- Analog zu vorher bezeichnet ein *Schlaganfall nach intrazerebraler Hämorrhagie* das rasche Auftreten einer neurologischen Symptomatik infolge einer intrazerebralen Hämorrhagie (Sacco et al., 2013).
- Von der intrazerebralen Hämorrhagie abgegrenzt wird die *spontane Subarachnoidalblutung* als eigene Identität. Diese wird jedoch trotzdem

zum Schlaganfall dazugezählt, wenn die Blutung nicht durch ein Trauma hervorgerufen wurde. Die Diagnose einer Subarachnoidalblutung bedarf ebenfalls einer Bildgebung (Sacco et al., 2013).

- Auch Blutungen können asymptomatisch verlaufen. Werden Blutungen im Hirnparenchym, dem Subarachnoidalraum oder dem Ventrikelysystem mittels objektiver Kriterien nachgewiesen, handelt es sich um *stille intrazerebrale Hämorrhagien* (Sacco et al., 2013).
- Der Begriff *hämorrhagische Infarzierung* beschreibt das Auftreten einer Blutung in einem Infarkt-Areal nach einem ZNS-Infarkt. Diese Einblutung kann spontan oder iatrogen als Folge der antithrombozytären Therapie oder der Lysetherapie eintreten. Es werden Typ I und Typ II der hämorrhagischen Infarzierung unterschieden, wobei bei Typ I bis zu 30% und bei Typ II über 30% des Infarktareals eingeblutet sind (Sacco et al., 2013). Die Entitäten der hämorrhagischen Infarzierung zählen zu den ZNS-Infarkten.
- Ein Schlaganfall kann auch infolge einer Zentralvenenthrombose auftreten. Hierbei ist zu beachten, dass für die Klassifizierung als Schlaganfall die Irreversibilität der Veränderungen wichtig ist; transiente Veränderungen des Hirnparenchyms beispielsweise durch Ödeme zählen nicht dazu (Sacco et al., 2013).

Diese Entitäten können zusammengefasst werden zu den Gruppen ischämischer Schlaganfall, intrazerebrale Hämorrhagie und Subarachnoidalblutung, wobei die oben definierten Voraussetzungen erfüllt sein müssen. Von diesen Gruppen stellt der ischämische Schlaganfall die größte dar, da etwa 87% der Schlaganfälle weltweit auf diese Entitäten entfallen. Etwa 10% der Schlaganfälle sind hämorrhagisch, und nur 3% aller Schlaganfälle entfallen auf Subarachnoidalblutungen (Virani et al., 2020).

Jedes Jahr treten fast 800.000 Schlaganfälle auf, und die Tendenz ist seit einigen Jahren konstant steigend. Steigend ist daher auch das Lebenszeitrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, welches inzwischen bei 24,9% liegt (Virani et al., 2020). Ischämische Schlaganfälle entstehen dabei meist durch die Verschleppung eines

Thrombus, der aufgrund eines rupturierten atherosklerotischen Plaques entsteht. Wie in Abschnitt 1.2 beschrieben, ist Cholesterin und allen voran LDL-Cholesterin proatherogen und somit ein wichtiger Risikofaktor bei der Entstehung von ischämischen Schlaganfällen (Gaba et al., 2023, Baigent et al., 2010, Mach et al., 2020, Hamann et al., 2022). Aus diesem Grund ist der Schlaganfall ein sehr relevanter Endpunkt im Hinblick auf den Einfluss erhöhter Cholesterinwerte.

#### **1.4 Leitlinienempfehlungen**

Im folgenden Abschnitt werden einige, zum Zeitpunkt dieser Dissertation aktuelle Leitlinienempfehlungen verschiedener Arbeitsgruppen und Gesellschaften zum Umgang mit Dyslipidämien analysiert. Da die Daten, die ich für diese Arbeit betrachten, in Deutschland erhoben wurden, werden vorrangig deutsche oder europäische Leitlinien betrachtet, die so auch in der klinischen Medizin Anwendung finden können.

Es werden die beiden europäischen Leitlinien *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias* der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) (Mach et al., 2020), die *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*, ebenfalls von der ESC (Visseren et al., 2021), sowie die deutschen Leitlinien *Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 1: Plättchenhemmer, Vorhofflimmern, Hypercholesterinämie und Hypertonie* der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) (Hamann et al., 2022), das Konsensuspapier *Cholesterinsenkende Therapie bei älteren Patienten* der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie (DGGG), und die Leitlinie *Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention* der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) (Ludt et al., 2017) betrachtet. Während sich die DGN/DSG-Leitlinie nur auf die Sekundärprävention eines Schlaganfalls bzw. einer TIA bezieht, ist die DEGAM-Leitlinie für den Bereich der Primärprävention konzipiert. Die Leitlinie der ESC

zur kardiovaskulären Prävention behandelt sowohl primär- als auch sekundärpräventive Aspekte.

#### **1.4.1 Beurteilung des kardiovaskulären Risikoprofils**

Um geeignete Lebensstilinterventions- und Therapieempfehlungen aussprechen zu können, ist es von Nöten, das Risikoprofil eines Patienten abschätzen zu können. Hierfür gibt es zahlreiche etablierte Systeme, die das kardiovaskuläre Risiko aufgrund von bestimmten epidemiologischen Werten und Laborparametern abschätzen. In der Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) und der *European Atherosclerosis Society* (EAS) zum Umgang mit Dyslipidämien (Mach et al., 2020) wird die Verwendung des sogenannten SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) empfohlen. Es wurden unterschiedliche Berechnungstabellen veröffentlicht, die das Basisrisiko eines Landes miteinbeziehen. Deutschland zählt dabei zu den Ländern mit einem niedrigen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, da die altersadjustierte Mortalität aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen im Jahr 2016 bei unter 150 pro 100.000 Einwohnern lag. In die Berechnung des SCORE fließen neben dem Alter und dem Geschlecht des Patienten sein systolischer Blutdruck und der Wert des Gesamtcholesterins im Blut ein. Außerdem wird beachtet, ob der Patient Raucher ist oder nicht. Mithilfe dieser Informationen kann der Tabelle eine Zahl entnommen werden, die das Risiko in Prozent angibt, innerhalb der nächsten 10 Jahre ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Ist die Wahrscheinlichkeit, dass überhaupt ein kardiovaskuläres Ereignis, tödlich oder nicht, auftritt, muss der SCORE mit dem Faktor 3 bzw. 4 (für Männer bzw. Frauen) multipliziert werden (Mach et al., 2020).

Der SCORE kann nur dann repräsentativ angewandt werden, wenn der betrachtete Patient zuvor noch kein kardiovaskuläres Ereignis erlitten hat und keine relevanten Vorerkrankungen oder Risikofaktoren hat, also augenscheinlich gesund wirkt. Die ESC und EAC haben in ihrer Leitlinie daher eine Einteilung von Patienten in vier Risikogruppen für kardiovaskuläre Ereignisse vorgenommen, in die der SCORE mit einfließt, jedoch auch andere Faktoren Bedeutung finden (Mach et al., 2020):

- Sehr hohes Risiko: In diese Gruppe fließen automatisch alle Patienten mit ein, die bereits eine atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankung erlitten haben. Diese muss durch bildgebende Verfahren oder klinisch nachgewiesen worden sein. Außerdem zählen in diese Gruppe Patienten mit einem Diabetes mellitus (DM), der bereits zu Endorganschäden geführt hat, oder, falls es sich um einen Typ 1 Diabetes (T1DM) handelt, der seit über 20 Jahren besteht, Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]  $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ) sowie Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie, die zusätzlich eine kardiovaskuläre Erkrankung oder einen weiteren Risikofaktor für eine solche aufweisen. Auch ohne Risikokonstellation hat ein Patient ein sehr hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis, wenn der SCORE bei über 10% liegt (Mach et al., 2020).
- Hohes Risiko: Zu dieser Gruppe zählen Patienten, bei denen alleinig ein Risikofaktor, wie das Gesamtcholesterin oder der Blutdruck erhöht sind, und die eine familiäre Hypercholesterinämie oder einen DM ohne weitere Risikofaktoren bzw. ohne Endorganschäden haben. Außerdem zählen in diese Gruppe Patienten, die eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer eGFR von 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> haben, und solche, bei denen der SCORE zwischen 5% und 10% liegt (Mach et al., 2020).
- Moderates Risiko: Patienten mit einem moderaten Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, sind solche, die einen SCORE zwischen 1% und 5% haben, oder junge Patienten mit einem DM, die weniger als 10 Jahre erkrankt sind und keine weiteren Risikofaktoren aufweisen. Junge Patienten sind dabei solche, die unter 35 Jahre alt sind, wenn sie einen Typ 1 Diabetes haben, und unter 50 Jahre, wenn sie einen Typ 2 Diabetes haben (Mach et al., 2020).
- Geringes Risiko: Patienten, bei denen der SCORE bei unter 1% liegt, ist das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, gering (Mach et al., 2020).

Ausgehend von dieser Klassifizierung in vier Gruppen werden Empfehlungen hinsichtlich Art und Ausmaß der Intervention vorgenommen, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken. Welche Empfehlungen die ESC/EAS Leitlinien vorgeben, wird im nächsten Abschnitt dargelegt.

In der Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention der ESC wird ebenfalls die Verwendung des SCORE vorgeschlagen, jedoch in seiner aktualisierten Form, dem SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2), und zusätzlich in einer auf ältere Menschen angepassten Version, dem SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons) (Visseren et al., 2021). Dieser ist in vielen Hinblicken eine Erweiterung des SCORE: Es findet nun eine Unterteilung in 4 Länderkategorien statt, je nach Anzahl der Tode durch kardiovaskuläre Ereignisse pro 100.000 Einwohner und Jahr (niedriges Risiko: <100, moderates Risiko: 100-<150, hohes Risiko: 150-<300, und sehr hohes Risiko: >300), wobei Deutschland mit 139 tödlichen kardiovaskulären (CV) Ereignissen pro 100.000 Einwohner und Jahr nun zu der Ländergruppe mit moderatem Risiko zählt (Collaboration, 2021). Außerdem wird nun nicht mehr das Gesamtcholesterin, sondern die Gesamtheit des als atherogen angesehenen Cholesterins, das Non-HDL-Cholesterin, in die Berechnung mit einbezogen. Die Unterteilung der Alters- und Blutdruckkategorien ist feiner als noch beim SCORE, und mit der Einführung des SCORE2-OP wurde auch eine Anpassung an die Begebenheiten in Älteren vorgenommen. Wichtige Anpassungen sind auch, dass nun nicht mehr ausschließlich das Risiko für tödliche CV-Ereignisse prognostiziert werden kann, sondern auch für nicht-tödliche CV-Ereignisse direkt. Der SCORE2 berücksichtigt zusätzlich, dass Patienten auch aufgrund extrakardialer Ursachen sterben können (Collaboration, 2021, Visseren et al., 2021). Mithilfe der erhobenen Patienteninformationen kann in einer Tabelle erneut eine Zahl abgelesen werden, die das prozentuale Risiko widerspiegelt, in den nächsten 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden.

Wie auch schon der SCORE kann der SCORE2 nur angewandt werden, wenn augenscheinlich gesunde Patienten betrachtet werden. Sobald kardiovaskuläre Vorereignisse bekannt sind, der Patient einen Diabetes Mellitus oder eine Niereinsuffizienz hat, erfolgt die Einordnung in Risikograde gemäß der Schwere

dieser Krankheiten. In den Kriterien für die Einordnung stimmt die Leitlinie der ESC mit der Leitlinie der ESC/EAS im Allgemeinen überein (Visseren et al., 2021).

Im Gegensatz zu den beiden zuvor genannten Leitlinien schlägt die DEGAM in ihrer Leitlinie zur Hausärztlichen Beratung zur kardiovaskulären Prävention die Verwendung des *arriba* (Absolute und relative Risikoreduktion: individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis) vor (Ludt et al., 2017). Diese Leitlinie ist jedoch nur für Patienten gedacht, die unter die Primärprävention fallen; Patienten, die also schon einmal einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder KHK hatten, fallen nicht unter diese Leitlinie. Während der SCORE das Risiko vorhersagt, innerhalb der nächsten 10 Jahre an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben, prognostiziert der *arriba*, wie der SCORE2, das Auftreten eines Herzinfarktes oder Schlaganfalls, egal ob tödlich oder nicht. Zusätzlich zu den Faktoren Alter, Geschlecht, Blutdruck, Rauchen und Gesamtcholesterin, die ebenfalls im SCORE und SCORE2 berücksichtigt werden, werden für den *arriba* auch das HDL-Cholesterin und die Informationen, ob der Patient blutdrucksenkende Medikation einnimmt, an Diabetes erkrankt ist und ob der Patient Verwandte ersten Grades hat, die an einer manifesten KHK erkrankt sind, benötigt (Donner-Banzhoff N, 2007). Der *arriba* wurde nicht nur als prognostisches Tool konzipiert, sondern soll auch als Beratungs- und Entscheidungshilfe in der Hausarztpraxis fungieren. Eine große Stärke des *arriba* liegt dabei darin, dass eine Unterscheidung zwischen absolutem und relativem Risiko und den entsprechenden Risikoreduktionen möglich ist, was auch einen Ansporn für den Patienten bieten kann (Ludt et al., 2017, Diener et al., 2013, Sadowski et al., 2006).

Die Leitlinie der DGN/DSG verweist in vielen Aspekten auf die Leitlinie der EAS/ESC, jedoch ist für diese Leitlinie die Verwendung eines Risikoermittlungstools obsolet, da die Leitlinie den Umgang mit der Sekundärprävention eines Schlaganfalls erläutert, und somit Patienten, die nach dieser Leitlinie behandelt werden, automatisch als Patienten mit sehr hohem Risiko gemäß der EAS/ESC-Leitlinie klassifiziert werden (Hamann et al., 2022).

### 1.4.2 Therapeutische Empfehlungen der Leitlinien

Die betrachteten Leitlinien geben allesamt Handlungsempfehlungen oder -empfehlungen vor, nach denen die Therapieindikation und der Therapiealgorithmus einer möglichen lipidsenkenden Therapie ablaufen kann. Diese Empfehlungen unterscheiden sich je nach betrachteter Leitlinie jedoch stark.

Die Leitlinie der ESC und EAS (Mach et al., 2020) bezieht sich einerseits auf die medikamentöse Einstellung der Cholesterinwerte im Blut, allen voran des LDL-C, andererseits aber auch auf nicht-medikamentöse Lebensstilinterventionen. Hinsichtlich letzterer wird darauf hingewiesen, dass Übergewicht und Gewichtszunahme wichtige Treiber für kardiovaskuläre Ereignisse sind und auch zur Entstehung von Dyslipidämien beitragen. Daher sollte eine normokalorische Ernährung und im Falle eines Übergewichtes eine Gewichtsreduktion angestrebt werden. Außerdem wird die moderate Einnahme von trans-ungesättigten Fettsäuren und gesättigten Fettsäuren empfohlen, dasselbe gilt für Zucker, dessen Kalorienanteil 10% der Tageskalorienzufuhr nicht überschreiten sollte. Nicht zuletzt wird darauf hingewiesen, dass Rauchen zugunsten eines günstigeren kardiovaskulären Risikoprofils unterlassen werden und Alkohol nur in Maßen konsumiert werden sollte (Mach et al., 2020).

In Hinblick auf die medikamentöse Therapie unterscheiden sich die Zielsetzungen nach den Gruppen, die in Abschnitt 0 entsprechend der ESC/EAS-Leitlinie (Mach et al., 2020) definiert wurden. Je höher das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis ist, desto niedriger ist der Zielwert für die jeweiligen Cholesterinwerte. Besonders im Fokus der ESC/EAS-Leitlinie steht das LDL-Cholesterin, wonach sich primär die Therapie orientieren soll. Es ergeben sich folgende Zielwerte (Mach et al., 2020):

- Sehr hohes Risiko: LDL-Cholesterin  $< 1,4 \text{ mmol/L}$  ( $< 55 \text{ mg/dL}$ ), mindestens aber eine Reduktion des LDL-Cholesterins um 50% verglichen mit dem Wert vor Beginn einer lipidsenkenden Therapie. Als sekundäres Ziel wird ein Non-HDL-Cholesterin-Wert von unter  $2,2 \text{ mmol/L}$  ( $85 \text{ mg/dL}$ ) angestrebt. Falls noch keine Therapie begonnen wurde, sollte

eine intensive lipidsenkende Therapie begonnen werden, falls bereits eine Therapie begonnen wurde, sollte diese intensiviert werden (Mach et al., 2020).

- Hohes Risiko: LDL-Cholesterin  $<1,8$  mmol/L ( $<70$  mg/dL), mindestens aber eine Reduktion des LDL-Cholesterins um 50% verglichen mit dem Wert vor Beginn einer lipidsenkenden Therapie. Außerdem wird als sekundäres Ziel ein Non-HDL-Cholesterin-Wert von  $<2,6$  mmol/L ( $<100$  mg/dL) empfohlen (Mach et al., 2020).
- Moderates Risiko: LDL-Cholesterin  $<2,6$  mmol/L ( $<100$  mg/dL), Non-HDL-Cholesterin  $<3,4$  mmol/L ( $<130$  mg/dL) (Mach et al., 2020).
- Geringes Risiko: LDL-Cholesterin  $<3,0$  mmol/L ( $<116$  mg/dL) (Mach et al., 2020).

Es wird empfohlen, die Triglyceride unter  $1,7$  mmol/L ( $150$  mg/dL) zu senken, da eine Unterschreitung dieses Wertes mit einem geringeren Risiko für CV-Ereignisse assoziiert sind, und zusätzlich soll eine Blutzuckersenkung angestrebt werden, sodass der HbA1c bei unter 7% liegt (Mach et al., 2020).

Die ESC/EAS-Leitlinie gibt eine Richtlinie vor, nach der ein Therapiealgorithmus für Patienten mit erhöhten Cholesterinwerten entwickelt werden kann. Dieser richtet sich nach den oben definierten Zielwerten für LDL-Cholesterin und beinhaltet ein Stufenschema (Mach et al., 2020):

1. Besteht aufgrund des kardiovaskulären Risikos und des Ausgangs-LDL-Cholesterin-Wertes eine Indikation für eine medikamentöse Therapie? Wenn ja, wird das Therapieziel anhand der Risikogruppen definiert (siehe oben) und eine Statintherapie begonnen, wenn nicht, können zuerst Lifestyle-Interventionen herangezogen werden.
2. Wurde unter der Statintherapie das Therapieziel erreicht? Wenn nicht, wird die Hinzunahme von Ezetimib empfohlen, ansonsten können regelmäßige Follow-Up-Untersuchungen veranlasst werden.
3. Wurde unter der Kombinationstherapie mit einem Statin und Ezetimib das Therapieziel erreicht? Wenn nein, soll die Hinzunahme eines PCSK9-Inhibitors erwägt werden, ansonsten reichen regelmäßige Follow-Up-

Untersuchungen aus. Je nach persönlichem Risikoprofil kann auch bei Erreichen des Therapieziels die Hinzunahme eines PCSK-9-Inhibitors erfolgen.

Vor Beginn der Therapie sollten im Abstand von 1-12 Wochen zwei Messungen durchgeführt werden, um den Ausgangswert des Cholesterins zu bestimmen. Nach Beginn und nach Anpassung einer Therapie sollten Kontrolluntersuchungen nach etwa 8 Wochen durchgeführt werden, da es 6-8 Wochen dauern kann, bis ein Therapieerfolg in den Blutfettwerten sichtbar wird. Sobald das Therapieziel erreicht wurde, genügt es, jährliche Kontrolluntersuchungen durchzuführen. Es wird empfohlen, bei jeder Messung zumindest das LDL-Cholesterin zu bestimmen, genauere Aussagen hinsichtlich des Therapieerfolges sind jedoch möglich, wenn zusätzlich auch das HDL-Cholesterin, das Gesamtcholesterin und Triglyceride bestimmt werden (Mach et al., 2020).

Die Leitlinie der ESC zur kardiovaskulären Prävention (Visseren et al., 2021) verfolgt ein ähnliches Konzept wie die ESC/EAS-Leitlinie, indem für die verschiedenen Risikogruppen verschiedene LDL-Cholesterin-Richtwerte vorgegeben werden. Es wird jedoch ein Zwei-Stufen-Verfahren empfohlen, wobei in Stufe 1 vor allem allgemeine Präventionsmaßnahmen getroffen werden sollen, bevor in Stufe 2 eine spezifische, an das persönliche Risiko angepasste Therapie initiiert wird. Für augenscheinlich gesunde Patienten ohne vorhergehendes CV-Ereignis werden folgende Stufen vorgeschlagen (Visseren et al., 2021):

- Stufe 1: Je nach SCORE2 und Alter werden entweder keine spezifischen Präventionsziele ausgegeben, oder es wird ein LDL-Cholesterin-Grenzwert von unter 2,6 mmol/L (<100mg/dL) vorgegeben, der durch Lebensstilinterventionen erreicht werden soll. Der Schwellenwert, ab dem dieser Grenzwert gilt, liegt bei einem SCORE2 von 7,5% für unter 50-jährige, bei 10% für 50-69-jährige und bei einem SCORE2-OP von über 15% für über 70-jährige (Visseren et al., 2021).

- Stufe 2: Falls die Zielwerte aus Stufe 1 nicht erreicht werden, sollte eine intensiviertere Therapie abhängig vom SCORE2 eingeleitet werden. Die Zielwerte für das LDL-Cholesterin orientieren sich wie in der ESC/EAS-Leitlinie an den Risikogruppen: für Patienten mit hohem Risiko liegt der LDL-Cholesterin-Zielwert bei <70 mg/dL, für Patienten mit sehr hohem Risiko bei <55 mg/dL (Visseren et al., 2021).

Für Patienten, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben, beinhaltet Stufe 1 des Schemas neben Lebensstilinterventionen bereits eine LDL-Cholesterin-Senkung auf unter 70mg/dL und in Stufe 2 dann abhängig vom persönlichen Risiko auf unter 55mg/dL (Visseren et al., 2021).

In Hinblick auf die medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie folgt die ESC-Leitlinie den Empfehlungen der ESC/EAS-Leitlinie. Als Lebensstilintervention wird allen voran der Rauchstopp empfohlen, neben Bewegung und diätetischen Maßnahmen. Als lipidsenkende Medikation werden Statine als Primärtherapie empfohlen, und bei fehlendem Therapieansprechen soll erst Ezetimib und schließlich bei entsprechender Notwendigkeit ein PCSK9-Inhibitor hinzugenommen werden (Visseren et al., 2021).

Die Leitlinie der DGN/DSG (Hamann et al., 2022) orientiert sich in ihren Empfehlungen ebenfalls an den Empfehlungen der EAS/ESC-Leitlinie. Neben Lebensstilveränderungen sollen Patienten mit Schlaganfall oder TIA mit Statinen behandelt werden. Jedoch wird nach der DGN/DSG-Leitlinie nur ein LDL-Cholesterin-Zielwert von <70 mg/dL angestrebt, im Gegensatz zu dem Zielwert von <55mg/dL, den Patienten mit sehr hohem Risiko nach der EAS/ESC-Leitlinie erreichen sollten. Die DGN/DGS-Leitlinie betont jedoch, dass eine LDL-Cholesterin-Senkung auf unter 70 mg/dL einer Senkung auf unter 100 mg/dL überlegen ist. Übereinstimmung zwischen den beiden Leitlinien herrscht bei der Hinzunahme von weiteren Medikamenten, sollte die Statintherapie nicht ausreichen. Zuerst sollte Ezetimib hinzugenommen werden, und, falls unter der Kombinationstherapie mit Statin und Ezetimib das Therapieziel weiterhin nicht erreicht wird, kann zusätzlich die Gabe eines PCSK9-Inhibitors erwogen werden (Hamann et al., 2022).

Auch die Leitlinie der DEGAM (Ludt et al., 2017), die nur im Bereich der Primärprävention gilt, empfiehlt, neben medikamentösen Optionen auch an Lebensstilinterventionen zu denken. Allein durch regelmäßige Bewegung und Rauchverzicht könne so bereits eine relative Risikoreduktion von 35-45% gemäß des arriba erreicht werden.

Eine medikamentöse Therapie mit Statinen soll erst eingeleitet werden, wenn das absolute Risiko, innerhalb der nächsten 10 Jahre einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, über 20% liegt (Ludt et al., 2017). Dies entspricht auch den gesetzlichen Vorgaben in Deutschland, nach denen ab einem 20-prozentigen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten 10 Jahren eine Statintherapie von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen wird. Zudem soll eine Statintherapie initiiert werden, wenn das absolute 10-Jahres-Risiko für einen Schlaganfall oder Herzinfarkt zwischen 10 und 20% liegt, jedoch ein hohes relatives Risiko durch ein erhöhtes Alter des Patienten hinzukommt. Auch bei weiteren hohen relativen Risikofaktoren kann im Ausnahmefall eine Statintherapie bereits bei einem 10-Jahres-Risiko unter 20% begonnen werden (Ludt et al., 2017).

Ein wichtiger Unterschied zur ESC/EAS-Leitlinie liegt darin, dass die DEGAM die alleinige Nutzung von Statinen empfiehlt und sowohl von der alleinigen Verwendung von anderen Präparaten als auch von einer Kombinationstherapie in Verbindung mit Statinen abrät. Als einzige Option nennt die Leitlinie bei einer Statinunverträglichkeit die Wirkstoffgruppe der Fibrate, die dann ebenfalls als Monotherapie erwogen werden sollen. Außerdem empfiehlt die DEGAM im Gegenzug zur ESC/EAS keine Dosistitration hin zu einem bestimmten Wert, den das LDL-Cholesterin erfüllen soll, sondern eine Fixdosistherapie mit 20-40mg Statin pro Tag, je nach verwendetem Statin. Dabei muss aber beachtet werden, dass die DEGAM-Leitlinie nur primärpräventiv zu verstehen ist, also alle Patienten, die nach dieser Leitlinie behandelt werden, noch kein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben (Ludt et al., 2017).

### **1.4.3 Empfehlungen der Leitlinien für ältere Personen**

Für ältere Personen ist die Indikation zur medikamentösen Therapie nicht so eindeutig wie für jüngere. Dies liegt einerseits daran, dass der Anteil der älteren Menschen an randomisiert-kontrollierten Studien zur Statintherapie bei Hypercholesterinämie gering (Strandberg et al., 2014, Armitage et al., 2019), sodass sich die Erkenntnisse für ältere Patienten vor allem auf Subgruppenanalysen beziehen, die aus größeren Studien hervorgegangen sind (Lewis et al., 1998, Hunt et al., 2001), und auf die Ergebnisse einer Studie, die ausschließlich an einer älteren Population durchgeführt wurde (Shepherd et al., 2002). Außerdem ist aufgrund von Multimorbiditäten und damit einhergehenden Multimedikationen bei älteren Patienten der Einsatz von Statinen genauer abzuwägen als bei jüngeren. Besonderes Augenmerk muss hierbei auf Medikamente gelegt werden, die das Cytochrom-P450-System beeinflussen. Da die meisten Statine hepatisch über CYP3A4 oder CYP2C9 metabolisiert werden, ist besondere Vorsicht geboten, wenn ein Patient weitere Medikamente einnimmt, die diese Enzyme beeinflussen (Rittger et al., 2022, Ruscica et al., 2018).

Dennoch empfiehlt die ESC/EAS-Leitlinie den Einsatz von Statinen anhand desselben Therapiealgorithmus wie für jüngere. Um mögliche Arzneimittelinteraktionen zu vermeiden und Nebenwirkungen der Statine rechtzeitig abzufangen, wird empfohlen, mit einer niedrigen Dosierung zu starten und schleichend zu steigern. Für unter 75-jährige sollen Statine ebenso wie oben beschrieben zur Primärprävention verwendet werden, dieser Einsatz sollte für Patienten über 75 nur erwogen werden, wenn sie ein hohes oder sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen (Mach et al., 2020).

In der ESC-Leitlinie ist zusätzlich vorgegeben, dass bei über 70-Jährigen eine primärpräventive Therapie mit Statinen begonnen werden kann, wenn das kardiovaskuläre Risiko dies erfordert (Visseren et al., 2021).

Diesen Empfehlungen schließt sich die DGN/DSG-Leitlinie grundsätzlich an. Als Sekundärprophylaxe wird eine Statingabe auch bei älteren Patienten, die in dieser Leitlinie als über 65-jährige definiert werden, empfohlen, und bei

Komorbiditäten kann ein Einschleichen eines Statins erwogen werden (Hamann et al., 2022).

Auch die DEGAM-Leitlinie sieht vor, die Empfehlungen für jüngere Patienten weitestgehend auf die ältere Population zu übertragen. Die Entscheidung für oder gegen die Initiierung einer Therapie mit Statinen sollte anhand der Lebenserwartung in Bezug auf die kommenden 10 Jahre getroffen werden (Ludt et al., 2017). Der arriba ist jedoch nur bis zum Alter von 82 validiert. Auch gemäß der DEGAM soll die Dosierung im Alter gemäß der Nieren- und restlichen Körperfunktionen angepasst werden (Ludt et al., 2017).

Das Konsensuspapier der DGK und DGGG (Rittger et al., 2022), die sich ebenfalls an den ESC/EAS-Leitlinien orientiert, gibt vor, dass für ältere Patienten über 70 Jahren zu unterscheiden ist, ob es sich bei der lipidsenkenden Medikation um eine primär-oder sekundärpräventive Maßnahme handelt. Im Falle einer primärpräventiven Maßnahme kann bei vorhandenen Risikofaktoren für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses die Einnahme eines Statins erwogen werden (Rittger et al., 2022). Soll im Rahmen der Sekundärprävention das Wiederauftreten eines kardiovaskulären Ereignisses verhindert werden oder ist eine koronare Herzerkrankung bekannt, soll dem Therapiealgorithmus der ESC/EAS-Leitlinie gefolgt werden (Rittger et al., 2022).

## **1.5 Stand der Forschung**

Erhöhte Cholesterin- und Triglyceridwerte im Blut wurden vielfach in Verbindung mit kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt und Schlaganfall gebracht (FERENCE et al., 2017, Goldstein and Brown, 2015, Ginsberg et al., 2021, Pirillo et al., 2022, Grundy et al., 2019, Sandesara et al., 2019, Freiberg et al., 2008, Nordestgaard et al., 2007). Aus diesem Grund werden Statine als lipidsenkende Medikation regelmäßig verschrieben (Heart Protection Study Collaborative, 2002) und sind fester Bestandteil vieler Leitlinien zu den Themen Dyslipidämien und kardiovaskuläre Prävention (Mach et al., 2020, Visseren et al., 2021, Ludt et al., 2017, Hamann et al., 2022). Besonderes Augenmerk liegt dabei auf der

Senkung des LDL-Cholesterins, dem eine besonders atherogene Wirkung zugeschrieben wird (Mach et al., 2020, Visseren et al., 2021). In einer Metaanalyse von 27 randomisiert-kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass kein signifikanter Unterschied zwischen der Wirkung von Statinen auf Frauen und auf Männer vorliegt (Collaboration, 2015). Diese Daten sind für jüngere Patienten unter 70 sehr eindeutig und vielfach validiert und anerkannt. Jedoch sieht die Datenlage für ältere Patienten, bei denen ein Großteil der kardiovaskulären Ereignisse auftritt, anders aus. In großen, randomisiert-kontrollierten Studien wurden nur wenige ältere Patienten mit eingeschlossen (Hunt et al., 2001, Lewis et al., 1998), und nur wenige Autoren, wie zum Beispiel Iversen et al. (2009), Sniderman et al. (2016) und Anum and Adera (2004) berichten über die Zusammenhänge von erhöhten Lipidwerten und CV-Ereignissen in älteren Populationen. Aufgrund der geringen Datenlage herrscht Unsicherheit hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens bei älteren Patienten mit Hypercholesterinämie unter primär- und sekundärpräventiven Gesichtspunkten (Rittger et al., 2022). Eine neue Metaanalyse konnte jedoch auch in der Altersgruppe der über 75-jährigen eine relative Risikoreduktion von bis zu 20% nachweisen, wenn der LDL-Cholesterin-Wert um nur 1 mmol/L gesenkt wurde. (Armitage et al., 2019). Mit STAREE (Statins in Reducing Events in the Elderly) (Zoungas et al., 2023) und PREVENTABLE (Pragmatic evaluation of events and benefits of lipid lowering in older adults) (Joseph et al., 2023) sind derzeit randomisierte Placebo-kontrollierte Studie über die Auswirkungen einer Statintherapie in einer älteren Population am Laufen, deren Ergebnisse von der Wissenschaft hoffnungsvoll erwartet werden. STAREE plante ursprünglich, 18.000 Patienten von 2015 bis 2021 zu rekrutieren, was aufgrund von COVID-19 angepasst wurde, sodass die Probandenzahl reduziert und die Rekrutierungszeit um 18 Monate verlängert wurde (Zoungas et al., 2023). Als geschätzte Effektstärken wurden 20,2% in Bezug auf den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse oder kardiovaskuläre Mortalität und 14,5% in Bezug auf den Endpunkt behinderungsfreies Überleben angegeben (Zoungas et al., 2023). Die Studie ist bis Dezember 2025 geplant, bis dahin wird mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren gerechnet (Zoungas et al., 2023). Für die

PREVENTABLE-Studie wurden die ersten Probanden ab September 2020 rekrutiert, und die Rekrutierungsphase wurde von ursprünglich zwei Jahren auf 54 Monate verlängert (Joseph et al., 2023). Insgesamt sollen 20.000 Probanden (basierend auf einer vermuteten Effektstärke der Statine von 20%) mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 6 Jahren in die Studie eingeschlossen werden (Joseph et al., 2023). Da sich beide Studien noch in der Nachbeobachtungsphase befinden, wird noch einige Zeit vergehen, bis Ergebnisse dieser Studien veröffentlicht werden können.

## **1.6 Fragestellungen und Zielsetzungen dieser Arbeit**

Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterin- und Blutfettwerten und den Endpunkten Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall genauer zu untersuchen. Dafür verwende ich Probandendaten der Berlin Initiative Studie (BIS), einer populationsbasierten Kohortenstudie bei älteren Menschen.

In dieser Arbeit möchte ich folgende Fragestellungen beantworten:

1. Wie beeinflusst in der betrachteten Studienpopulation von über 70-jährigen die Höhe der Cholesterin- und Triglyceridwerte das Auftreten von Herzinfarkten und Schlaganfällen sowie die Mortalität?
2. Welche Rolle spielen lipidsenkende Medikamente für das Risiko, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden oder für das Risiko, zu versterben?

Das Ziel dieser Arbeit ist es, anhand dieser Fragestellungen zu beurteilen, inwiefern eine Statintherapie im Alter sinnvoll ist und inwiefern erhöhte Cholesterin- und Triglyceridwerte im Alter einen wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die Daten für diese Studie wurden im Rahmen der Berlin Initiative Studie unter Leitung von Prof. Dr. med. Elke Schäffner, M. Sc., und PD Dr. med. Natalie Ebert, MPH, erhoben (Schäffner et al., 2010). Ein Ziel der BIS war es, zu analysieren, ob die bisher existierenden und im klinischen Alltag verwendeten GFR-Formeln, wie zum Beispiel die MDRD-Formel, die Cockcroft-Gault-Formel und die CKD-EPI-Formel auch für die ältere Bevölkerung ( $\geq 70$  Jahre) die Nierenleistung adäquat widerspiegeln, und eine neue Formel zu entwickeln, die die GFR für die betrachtete Altersgruppe nicht systematisch unterschätzt (Schäffner et al., 2012). Ein weiteres Ziel der BIS war der Aufbau einer Langzeitkohorte an Probanden über 70 Jahren, die weitere Aussagen über den Einfluss verschiedener Faktoren im Alter ermöglichen sollten. Ich orientiere mich in dieser Arbeit an dem zweiten Teil der BIS-Studie; Ziel dieser Arbeit ist es, in der betrachteten Kohorte den Einfluss von verschiedenen Lipidwerten auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Tod zu analysieren

#### 2.1.1 Endpunkte

In dieser Arbeit betrachte ich folgende primäre Endpunkte, codiert durch die internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (ICD), Version 10:

- Tod aus jeglicher Ursache
- Schlaganfall, sowohl tödlich als auch nicht tödlich
  - ICD-10-Code I61x: intrazerebrale Blutung
  - ICD-10-Code I63x: Hirninfarkt
  - ICD-10-Code I64x: Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
- Herzinfarkt, sowohl tödlich als auch nicht tödlich
  - ICD-10-Code I21x: Akuter Myokardinfarkt

Beim Endpunkt Tod wird nicht näher unterschieden, ob es sich um ein Versterben als Folge eines kardiovaskulären Ereignisses handelt oder nicht.

### **2.1.2 Expositionsvariablen**

Ich werde in dieser Arbeit den Einfluss von folgenden Variablen auf die oben genannten Endpunkte betrachten:

- Gesamtcholesterin
- LDL-Cholesterin
- HDL-Cholesterin
- Non-HDL-Cholesterin
- Remnant-Cholesterin
- Triglyceride

## **2.2 Datenerhebung**

### **2.2.1 Teilnehmerrekrutierung der BIS-Studie**

Für die BIS wurden Teilnehmer und Teilnehmerinnen ab einem Alter von 70 Jahren rekrutiert. Die Teilnehmerrekrutierung erfolgte durch die Berliner Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK) Nordost, die 2010 fast die Hälfte aller über 70-jährigen in Berlin versichert hat. Aus dieser Versichertengruppe, die die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie erfüllten, wurde zufällig eine Gruppe von möglichen Studienteilnehmern ausgewählt, denen ein Einladungsbrief zukommen gelassen wurde (Schaeffner et al., 2010). Das Ziel war es, 2000 Probanden für die Studie zu gewinnen; da aber nicht von einer 100%-igen Rücklaufquote ausgegangen werden konnte, wurden von der AOK über 10000 Einladungsschreiben per Post verschickt (Schaeffner et al., 2010). Diese boten den möglichen Probanden eine kostenlose Nierenuntersuchung an, die an jenem der 13 möglichen Standorte wahrgenommen werden konnte, der für den Probanden am günstigsten lag (Schaeffner et al., 2010).

Alle Probanden wurden über die Studienteilnahme ausführlich aufgeklärt und stimmten der Teilnahme zu. Die Daten wurden pseudonymisiert erhoben und gespeichert, und die Studienergebnisse wurden den Probanden postalisch mitgeteilt (Schaeffner et al., 2010).

## 2.2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Für die BIS-Studie wurden folgende Einschlusskriterien definiert (Schaeffner et al., 2010):

- Alter  $\geq$  70 Jahre
- Versichert bei der AOK
- Informierte Einwilligung zur Studienteilnahme

Als Ausschlusskriterien wurden folgende Punkte definiert (Schaeffner et al., 2010):

- Dialysebehandlung
- Geplante oder bereits erfolgte Nierentransplantation

## 2.2.3 Studienprotokoll

Die BIS basiert auf zwei verschiedenen Ansätzen: einem Querschnittsstudienarm und einem longitudinalen Studienarm. Dies bedeutet, dass die Probanden nicht nur zu einem Termin für die Querschnittsstudie an der BIS teilnahmen, sondern für den longitudinalen Arm auch mehrfach über den Zeitraum mehrerer Jahre. Ursprünglich planten Schaeffner et al. (2010) nur eine zusätzliche Follow-Up-Messung zwei Jahre nach der Baseline-Messung zu Beginn durchzuführen, aber letztlich wurden bis zu vier konsekutive Follow-Up-Messungen im Abstand von etwa zwei Jahren durchgeführt. Die erste Messung fand im November 2009 statt, die letzte Messung wurde am 29.10.2019 durchgeführt. Der für diese Studie betrachtete Datensatz beinhaltet jedoch zusätzlich Daten epidemiologischer Natur, die bis zum 31.07.2022 in den Datensatz eingepflegt wurden. Sowohl die Baseline- als auch die Follow-Up-Messungen wurden nach demselben Studienprotokoll, das im Folgenden beschrieben wird, und nur durch qualifiziertes medizinisches Personal durchgeführt.

### 2.2.3.1 Fragebogen

Ein Teil des Studienprotokolls bestand aus einem Fragebogen, den die Probanden am Computer ausfüllen sollten. Hierbei wurden demographische Angaben wie Geschlecht, Geburtstag, Nationalität und Ethnie einerseits und

andererseits auch Lebensstilinformationen wie der Familienstand und die Wohnverhältnisse, Tabak- und Alkoholkonsum aktuell und in der Vergangenheit sowie sportliche Aktivität abgefragt. Außerdem wurde die medizinische Vorgeschichte mit Fokus auf kardiovaskulären Ereignissen genauer beleuchtet, jedoch wurden auch nephrologische, neurologische und urologische Auffälligkeiten erfragt. Die Probanden wurden gebeten, anzugeben, ob und wenn ja, welche, Medikamente sie einnehmen und ob die Einnahme zuverlässig erfolgt oder nicht. Auch Fragen hinsichtlich der Sozialanamnese wurden im Rahmen des Fragebogens beantwortet.

#### *2.2.3.2 Laboruntersuchungen*

Allen Teilnehmern wurde im Rahmen der BIS bei jeder Visite Blut abgenommen und sie wurden gebeten, eine Urinprobe abzugeben. Mit diesen Proben wurden Laboruntersuchungen durchgeführt, um diverse Parameter zu bestimmen.

#### *2.2.3.3 Körperliche Untersuchung*

Bei jeder Messung wurde bei den Probanden eine kurze körperliche Untersuchung durchgeführt. Diese fand standardisiert mit den gleichen Geräten an allen Studienstandorten statt. Es wurden Herzfrequenz und Blutdruck sowie Körpergewicht und Körpergröße erhoben, um daraus den Body Mass Index (BMI) zu bestimmen, außerdem das Taille-Hüfte-Verhältnis gemessen und berechnet.

### **2.3 Datenverarbeitung**

Für diese Arbeit wurden einerseits der BIS-Datensatz, abgerufen im November 2022, und andererseits zusätzliche Gesundheitsdaten der AOK mit Einträgen ab dem 19.05.2005 verwendet. Als Cut-Off-Datum für diese Arbeit wurde der 31.07.2022 festgesetzt, das heißt, dass nur solche Ereignisse Eingang in diese Arbeit fanden, die vor dem 31.07.2022 stattfanden.

### 2.3.1 Erstellung des BIS-Datensatzes

Aus dem gesamten Datensatz der BIS, der 778 Variablen umfasst, wurden folgende Variablen für diese Arbeit ausgelesen:

- Probandennummer und ID
- Visiten-ID
- Visitendatum
- Visitennummer und Visitentyp (Hauptuntersuchung oder Abschlussdokumentation)
- Geburtsjahr und Alter
- Tod (ja/nein) und Todesdatum
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Blutwerte (Einheiten in Klammern)
  - Gesamtcholesterin (mg/dL)
  - Triglyceride (mg/dL)
  - HDL-Cholesterin (mg/dL)
  - LDL-Cholesterin (mg/dL)
  - CRP (mg/L)
  - HbA<sub>1</sub>C (mmol/molHb)
- Urinwerte
  - Albumin (mg/L)
  - Kreatinin (mg/dL)
- Medikamente
  - Einnahme von Lipidsenkern (ja/nein)
- Rauchverhalten
  - Raucht der Proband zum Zeitpunkt der Visite? (ja/nein)
  - Hat der Proband jemals für mindestens ein Jahr täglich geraucht? (ja/nein)
- Alkoholkonsum (ja/nein) und Häufigkeit des Alkoholkonsums
- Epidemiologische Daten
  - Bewegung (wie oft pro Woche bewegt sich der Proband mehr als 30 Minuten)

- Einkommen
- Ergebnisse der körperlichen Untersuchung
  - Blutdruck systolisch als Mittelwert von zwei Messungen
  - Blutdruck diastolisch als Mittelwert von zwei Messungen
  - BMI als Zahl und BMI-Kategorie ( $<30 \text{ kg/m}^2 / \geq 30 \text{ kg/m}^2$ )
- Vorerkrankungen
  - Diabetes mellitus
  - Arterieller Bluthochdruck, hierzu auch systolische und diastolische Blutdruckmessungen
- Selbstberichtete kardiovaskuläre Ereignisse: der Proband gibt in der Visite an, ob seit der letzten Visite eine Erkrankung neu aufgetreten ist
  - Herzinfarkt und Datum des Herzinfarktes
  - Schlaganfall und Datum des Schlaganfalles
- eGFR berechnet mithilfe der BIS2-Formel.

Zusätzlich wurden folgende Variablen aus den bereits vorhandenen Daten berechnet:

- Logarithmierte Werte der Triglyceridwerte (mg/dL)
- Non-HDL-Cholesterin, berechnet als Gesamtcholesterin minus HDL-Cholesterin (mg/dL)
- Remnant-Cholesterin, berechnet als Non-HDL-Cholesterin minus LDL-Cholesterin (mg/dL)
- Gruppenbildung von zuvor definierten Variablen
  - Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Non-HDL-Cholesterin, Remnant-Cholesterin und logarithmierte Triglyceride in Quartilen
  - Alkoholkonsum: weniger als einmal im Monat, einmal im Monat bis 2 Mal pro Woche, öfter als 2 Mal pro Woche
  - Bewegung: weniger als einmal pro Woche, 1-5 Mal pro Woche, mehr als 5 Mal pro Woche
  - Systolischer Blutdruck:  $<90 \text{ mmHg}$ ,  $\geq 210 \text{ mmHg}$ , dazwischen in 10er Schritten

- Albuminurie (ja/nein): Berechnung des Quotienten aus Albumin und Kreatinin im Urin, es wird unterschieden, ob ein Proband einen Quotienten von  $<30$  („nein“) oder  $\geq 30$  („ja“) hat
- Alter zentriert (Alter in Jahren abzüglich des Mittelwertes) und quadriert.

### 2.3.2 AOK-Datensatz

Der AOK-Datensatz, der für diese Arbeit verwendet wurde, enthält alle Diagnosen, die die AOK für alle Probanden im Zeitraum vom 19.05.2005 bis zum 31.07.2022 registriert hat, sofern die Probanden bei der AOK versichert waren. Zu Studienbeginn waren alle Probanden bei der AOK versichert, im Laufe der Visiten haben einige Probanden die Krankenkasse gewechselt, sodass die Daten der AOK in Bezug auf diese Probanden teilweise unvollständig sind.

Der Datensatz der AOK, der für diese Arbeit verwendet wird, umfasst folgende Variablen:

- Probandennummer der Probanden in der BIS-Studie
- Diagnosen
  - ICD-10-Code der Diagnose
  - Bezeichnung der Diagnose gemäß ICD-10-Code
  - Quelle der Diagnose (ambulant/stationär)
  - Start- und Enddatum der Diagnose
- Datum der ersten Visite in der BIS-Studie

Im AOK-Datensatz wurden alle für diese Arbeit relevanten Diagnosen herausgefiltert, also alle Herzinfarkte und Schlaganfälle. Es wurde unterschieden, ob ein CV-Ereignis vor oder nach der ersten Visite auftrat. Folgende ICD-10-Codes wurden verwendet, wobei das nachgestellte x bedeutet, dass alle Unter-codes verwendet wurden:

- Herzinfarkt vor der ersten Visite: ICD-10-Codes I21x, I22x, I25.2x, I23x,
- Herzinfarkt nach der ersten Visite: ICD-10-Codes I21x,
- Schlaganfall vor der ersten Visite: ICD-10-Codes I61x, I63x, I64x, I69.1, I69.2, I69.3, I69.4,
- Schlaganfall nach der ersten Visite: ICD-10-Codes I61x, I63x, I64x.

Jene Codes, die nur für Ereignisse vor der ersten Visite betrachtet werden (I22x, I25.2x, I23x, I69.1-4), definieren rezidivierende Ereignisse oder Folgen des Ereignisses.

### 2.3.3 Zusammenführen der beiden Datensätze

Für die nachfolgenden Analysen wurden die beiden Datensätze (BIS-Datensatz und AOK-Datensatz) zusammengeführt. Dazu wurden die Diagnosen im AOK-Datensatz herausgefiltert, die für diese Arbeit relevant sind (siehe oben), und im Anschluss wurden die Variablen des AOK-Datensatzes als Variablen zum BIS-Datensatz hinzugefügt.

Zum Abgleichen der kardiovaskulären Ereignisse (CV-Ereignisse) beider Datensätze wurde der Algorithmus aus Tabelle 1 verwendet. Hierfür wurde betrachtet, ob für einen Probanden ein Schlaganfall oder Herzinfarkt bei der AOK registriert wurde und ob er bei einer nachfolgenden BIS-Visite selbstständig einen Schlaganfall oder Herzinfarkt berichtet hat. Sofern in einem der beiden Datensätze ein Herzinfarkt oder Schlaganfall registriert wurde, wurde dieser auch im kombinierten Endpunkt berücksichtigt. Im Falle von fehlenden Werten gibt der untenstehende Algorithmus Aufschluss darüber, wie der kombinierte Endpunkt entsteht.

*Tabelle 1: Algorithmus zum Verknüpfen der CV-Ereignisse vom BIS- und AOK-Datensatz*

<b>Schlaganfall bzw. Herzinfarkt nach AOK-Daten</b>	<b>Schlaganfall bzw. Herzinfarkt selbstberichtet in BIS</b>	<b>Kombiniert</b>
Ja	Ja	Ja
Ja	Nein	Ja
Ja	Fehlend	Ja
Nein	Ja	Ja
Nein	Nein	Nein
Nein	Fehlend	Fehlend
Fehlend	Ja	Ja
Fehlend	Nein	Nein
Fehlend	Fehlend	Fehlend

Um zu bestimmen, bei welchen Probanden davon ausgegangen werden kann, dass mindestens ein CV-Ereignis eintrat, wird der Algorithmus in Tabelle 2

verwendet. Hierbei werden die Ergebnisse für die Endpunkte Herzinfarkt und Schlaganfall jeweils gemäß Tabelle 1 bestimmt und miteinander verglichen, um so zu bestimmen, ob der Proband zu der Gruppe zählt, die ein CV-Ereignis erlitten haben. Auch hier gilt, dass, wenn ein Proband nach Tabelle 1 einen Herzinfarkt oder Schlaganfall vermerkt hat, dies auch als CV-Ereignis zählt.

*Tabelle 2: Algorithmus zum Verknüpfen von Schlaganfällen und Herzinfarkten nach dem Algorithmus aus Tabelle 1*

<b>Schlaganfall kombiniert nach Tabelle 1</b>	<b>Herzinfarkt kombiniert nach Tabelle 1</b>	<b>CV-Ereignis kombiniert</b>
Ja	Ja	Ja
Ja	Nein	Ja
Ja	Fehlend	Ja
Nein	Ja	Ja
Nein	Nein	Nein
Nein	Fehlend	Fehlend
Fehlend	Ja	Ja
Fehlend	Nein	Fehlend
Fehlend	Fehlend	Fehlend

Diese Algorithmen wurden sowohl für CV-Ereignisse vor als auch nach der ersten Visite durchgeführt, sodass insgesamt sechs neue Variablen entstanden (Herzinfarkte, Schlaganfälle und CV-Ereignisse insgesamt vor und nach der ersten Visite). Diese wurden jeweils noch mit ihren Datumsangaben aus dem jeweiligen Datensatz versehen.

Als Zensierungsdatum wurde ebenfalls der 31.07.2022 festgelegt. Der Eintrittszeitpunkt der Probanden in die Kohorte ist das Datum ihrer ersten Visite, und die Probanden wurden bis zum Zensierungsdatum (31.07.2022) oder bis zum Eintreten eines Endpunktes betrachtet, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat.

## **2.4 Statistische Analysen**

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS (Version 29.0; IBM Corp, Armonk, NY) und R (Version 3.4.2; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) durchgeführt. Ein Ergebnis wird als signifikant bezeichnet, wenn der

zweiseitige p-Wert <0,05 ist. In diesem Fall kennzeichne ich den p-Wert mit \*. Ein p-Wert von <0,01 wird mit \*\* und <0,001 mit \*\*\* versehen.

Um dem Problem des multiplen Testens entgegenzuwirken, wurde mithilfe der Bonferroni-Korrektur eine Anpassung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Da in dieser Arbeit, wie oben beschrieben, für 6 Variablen (Gesamtcholesterin, LDL-, HDL-, Non-HDL-, Remnant-Cholesterin und Triglyceride) getestet wird, ergibt sich als Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau

$$\alpha_{adj} = \frac{\alpha}{6} = \frac{0,05}{6} \approx 0,008.$$

In den Ergebnissen wird an den entsprechenden Stellen angegeben, ob die berechneten Modelle auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant sind.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf Überlebensanalysen. Diese wurden als Baseline-Analysen und als Analysen mit zeitabhängigen Kovariablen durchgeführt. Für die Baseline-Analyse wurden nur der jeweils erste Besuch jedes Probanden berücksichtigt, und bei der Analyse mit zeitabhängigen Kovariablen wurde der zeitliche Verlauf der einzelnen Probanden über bis zu vier Messungen untersucht.

Für alle Baseline-Analysen wurde der Datensatz aggregiert, da die betrachteten Endpunkte erst im Verlauf der BIS-Studie auftraten. Der so entstandene Datensatz enthält alle Werte des ersten Abnahmedatums sowie die Information über die drei Endpunkte und deren Datum, die nach den Algorithmen in Abschnitt 2.3.3 bestimmt wurden.

#### **2.4.1 Kaplan-Meier-Analysen**

Als eine Art der Überlebensanalysen bei Baseline wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Hierbei wurde einerseits das Gesamtüberleben der Studienkohorte betrachtet als auch die Überlebenskurven bestimmter Gruppen aufgetrennt nach Fettwerten bei Baseline. Für die Kaplan-Meier-Analysen wurden die oben beschriebenen Expositionsvariablen Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Non-HDL-Cholesterin, Remnant-Cholesterin und

Triglyceride in Quartilen aufgeteilt verwendet und deren Einfluss auf die drei Endpunkte Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt berechnet.

#### **2.4.2 Cox-Regressionen**

Die zweite Art der Überlebensanalysen stellen Cox proportional Hazard-Modelle dar. Diese wurden sowohl als Baseline-Analysen als auch als Analysen mit zeitabhängigen Kovariablen durchgeführt. Für die Cox-Regressionen wurden im Gegensatz zu den Kaplan-Meier-Analysen die Lipidvariablen nicht kategorisiert, sondern als kontinuierliche Variablen betrachtet. Auch hier wurde das Überleben bezüglich der einzelnen Endpunkte (Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt) unter Einfluss der Expositionsvariablen Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Non-HDL-Cholesterin, Remnant-Cholesterin und Triglyceride berechnet. Für alle Cox-Regressionsmodelle wurden jene Probanden ausgeschlossen, die ein vorangegangenes kardiovaskuläres Ereignis aufwiesen. Welche Ereignisse hier eingeschlossen sind, hängt vom betrachteten Endpunkt ab. Wird eine Analyse mit Endpunkt Schlaganfall durchgeführt, werden jene Teilnehmer ausgeschlossen, die vor Studienbeginn bereits einen Schlaganfall hatten. Analog werden bei Analysen mit Endpunkt Herzinfarkt Probanden ausgeschlossen, bei denen vor Studienbeginn ein Herzinfarkt auftrat. Wird eine Analyse mit Endpunkt Tod durchgeführt, werden alle Teilnehmer ausgeschlossen, bei denen vor Studieneintritt ein Schlaganfall und/oder ein Herzinfarkt auftrat. Für die Analysen zu Baseline wurden einerseits unadjustierte, univariate Modelle berechnet, die nur die betrachtete Lipidvariable enthalten, und andererseits wurden Analysen durchgeführt, in denen für folgende Variablen adjustiert wurde:

- Alter
- Geschlecht: männlich codiert mit 0, weiblich codiert mit 1
- Einkommen: <1000€, 1000-2000€, >2000€
- BMI-Kategorien: BMI<30 kg/m<sup>2</sup>, BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>
- CRP in mg/L
- Rauchen: Wurde jemals für mindestens ein Jahr täglich geraucht?  
Nein codiert mit 0, ja codiert mit 1

- Alkoholkonsum: weniger als einmal im Monat, einmal im Monat bis zweimal pro Woche, mehr als zweimal pro Woche
- Bewegung von mehr als 30 Minuten: weniger als einmal pro Woche, einmal pro Woche bis 5 Mal pro Woche, mehr als 5 Mal pro Woche
- Albuminurie: Albumin/Kreatinin-Quotient < 30 mg/g (nein, 0) oder ≥ 30 mg/g (ja, 1)
- Systolischer Blutdruck: Mittelwert aus zwei Messungen, Einteilung in 10er Schritten
- Diabetes mellitus: nein (0), ja (1)
- eGFR in mL/min/1,73m<sup>2</sup>, berechnet mit der BIS2-Fomel (Schaeffner et al., 2012)
- Einnahme von Lipidsenkern: nein (0), ja (1). Hierzu zählen Statine und Fibrate, kodiert mit den Codes der anatomisch-chemischen Klassifikation (ATC-Codes) C10A und C10B.

Der Variableneinschluss erfolgte mittels einer vorwärts gerichteten Likelihood Ratio (LR), hierbei wurden signifikante Variablen eingeschlossen, und das resultierende Modell wurde in einem zweiten Schritt verifiziert. Dabei galt als Cut-off-Wert für den Einschluss einer Variable  $p_{in}=0,05$  und für den darauffolgenden Ausschluss  $p_{out}=0,10$ .

Ebenso erfolgte das Vorgehen bei den zeitabhängigen Cox proportional Hazard-Modellen. Für diese Modelle wurden alle Lipidvariablen sowie einige Confoundervariablen als zeitabhängige Variablen berechnet, die in die entsprechenden Modelle integriert werden konnten. Auch hier wurden unadjustierte und adjustierte Modelle berechnet. Adjustiert wurde für die oben genannten Confounder, wobei die Variablen Alter, Geschlecht und Einkommen zeitunabhängig betrachtet wurden und die Variablen BMI, CRP, Rauchen, Alkoholkonsum, Bewegung, Albuminurie, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, eGFR und Lipidsenker als zeitabhängige Kovariablen berechnet und in die Analysen integriert wurden. Wie zuvor beschrieben erfolgte auch für die Überlebensanalysen mit zeitabhängigen Kovariablen der Variableneinschluss

mittels Vorwärts-LR ( $p_{in}=0,05$ ) und anschließend eine Bestätigung des Modells ( $p_{out}=0,10$ ).

Für die Berechnung der Hazard Ratios in Cox-Regressionsmodellen wurde die Formel, die Klein and Moeschberger (2003) beschrieben haben, zugrunde gelegt:

$$h(t|\mathbf{Z}) = h_0(t) \exp\left(\sum_{k=1}^p b_k Z_k\right),$$

wobei  $h(t|\mathbf{Z})$  die Hazard ratio für ein Individuum zu einem Zeitpunkt  $t$  ausgehend von einem Vektor  $\mathbf{Z} = (Z_1, \dots, Z_p)$  ist.  $Z_1, \dots, Z_p$  bezeichnet hier die Werte der verschiedenen, in das Modell einfließenden Kovariablen und  $(b_1, \dots, b_p)$  einen Parametervektor für das betrachtete Individuum. Für die Betrachtung der Modelle mit zeitabhängigen Kovariablen wurde dieselbe Formel benutzt, jedoch werden die Variablen im Vektor  $\mathbf{Z} = (Z_1, \dots, Z_p)$  zeitabhängig betrachtet, es gilt also  $\mathbf{Z}(t) = (Z_1(t), \dots, Z_p(t))$  und somit resultiert als Formel der Hazard Ratio

$$h(t|\mathbf{Z}(t)) = h_0(t) \exp\left(\sum_{k=1}^p b_k Z_k(t)\right).$$

In einer ex-post Analyse wurde geprüft, welche Effekte (Hazard Ratios) mit einer Power von 80% bei einem Signifikanzniveau von 0.05 nachgewiesen werden konnten. Diese Effekte hängen von der Anzahl an Ereignissen ab und gelten für einen Gruppenvergleich mit gleich großen Gruppen (Median-Split). Für die Cox-Regressionsmodelle wurden, nachdem, wie oben beschrieben, Probanden ausgeschlossen wurden, die bereits einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten haben, 765 Todesfälle, 238 Schlaganfälle und 182 Herzinfarkte zugrunde gelegt. Dadurch ergaben sich in der ex-post-Analyse Effekte von 1,225 für den Endpunkt Tod, 1,440 für den Endpunkt Schlaganfall und 1,515 für den Endpunkt Herzinfarkt.

## 2.5 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche für diese Arbeit erfolgte mithilfe von den Datenbanken Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) und Google scholar

(<https://scholar.google.de>). Es wurden folgende Suchbegriffe verwendet: Atherosclerosis, Berlin Initiative Study, Cholesterol, Triglycerides, Low-density-lipoprotein cholesterol, High-density-lipoprotein cholesterol, Non-high-density-lipoprotein cholesterol, Remnant cholesterol, Statins, HMG-CoA reductase, Ezetimibe, PCSK9-Inhibitors, Fibrates, PPAR- $\alpha$ , Myocardial Infarction, Stroke, Mortality, Albuminuria, Glomerular filtration rate, Guidelines, Cardiovascular events, Cardiovascular disease.

## **2.6 Ethikvotum**

Der Ethikantrag Nr. EA2/009/08 vom 05.10.2009 wurde vom Ethikkomitee der Charité angenommen. Diese Arbeit läuft ebenfalls unter diesem Ethikvotum, welches vom Ethikkomitee der Universitätsklinik Tübingen akzeptiert wurde.

### **3 Ergebnisse**

Im folgenden Kapitel werde ich die Ergebnisse meiner Analysen für diese Arbeit vorstellen. Große Teile dieser Ergebnisse werden von mir gemeinsam mit Prof. Dr. Uwe Tietge (Karolinska Institut, Stockholm) in geteilter Erstautorenschaft publiziert.

#### **3.1 Demographische Beschreibung der Studienpopulation**

2069 Probanden wurden zwischen dem 25.11.2009 und dem 30.06.2011 in die Berlin Initiative Studie eingeschlossen. An der ersten Folgeuntersuchung, die jeweils ca. 2 Jahre nach der Erstuntersuchung zwischen dem 12.12.2011 und dem 02.12.2013 stattfand, nahmen 1699 Probanden teil, und bei der 2., 3. und 4. Folgeuntersuchung verblieben jeweils 1440, 1166 und 934 Teilnehmer. Die zweiten Folgeuntersuchungen fanden im Zeitraum vom 15.01.2014 bis zum 16.09.2015 statt, die dritten Follow-Up (FU)-Untersuchungen vom 07.01.2016 bis 14.10.2017, und die letzten FU-Untersuchungen fanden vom 04.01.2018 bis zum 29.10.2019 statt. Es wurden jedoch auch nach der letzten Untersuchung weiterhin Krankenkassendaten der AOK registriert und in diese Studie mit einbezogen. Als willkürliches Datum, bis zu dem Daten, die über die Probanden bekannt sind, für diese Analyse berücksichtigt wurden, wurde der 31.07.2022 festgelegt. Einige Kennzahlen und Laborwerte aller Probanden zu jeder Visite sind in Tabelle 3 dargestellt. In diesem Abschnitt wird vorrangig die Baseline-Untersuchung betrachtet, die Beschreibung der darauf folgenden Untersuchungen erfolgt in Abschnitt 3.3. Die Beschreibung der Kohorte sowohl zu Baseline als auch bei den Follow-Up-Visiten wird Bestandteil der Publikation von Prof. Tietge und mir sein.

Tabelle 3: Beschreibung der Studienpopulation zu Baseline und zu den vier Follow-Up (FU)-Untersuchungen

	<b>Baseline (N=2069)</b>	<b>FU 1 (N=1699)</b>	<b>FU 2 (N=1440)</b>	<b>FU 3 (N=1166)</b>	<b>FU 4 (N=934)</b>
<b>Alter, Mittelwert (Spannbreite)</b>	80,4 (69,8- 99,8)	81,9 (72,0- 102,1)	83,1 (73,8- 102,4)	84,4 (75,7- 101,6)	85,7 (77,8- 102,0)
<b>Weibliches Geschlecht, n (%)</b>	1088 (52,6)	906 (53,3)	778 (54,0)	641 (55,0)	533 (57,1)
<b>Einkommen, € (%)</b>					
• <1000	574 (27,7)	450 (26,5)	324 (22,5)	200 (17,2)	172 (18,4)
• 1000-1999	1071 (51,8)	994 (58,5)	854 (59,3)	637 (54,6)	501 (53,6)
• ≥2000	117 (5,7)	95 (5,6)	115 (8,0)	107 (9,2)	103 (11,0)
<b>Rauchen jemals, n (%)</b>	1023 (49,4)	799 (47,0)	678 (47,1)	531 (45,5)	425 (45,5)
<b>Alkoholkonsum, n (%)</b>					
• Weniger als einmal im Monat	914 (44,2)	782 (46,0)	742 (51,5)	685 (58,7)	283 (30,3)
• Einmal im Monat bis zweimal pro Woche	724 (35,0)	603 (35,5)	449 (31,2)	296 (25,4)	442 (47,3)
• Mehr als zwei mal pro Woche	414 (20,0)	298 (17,5)	247 (17,2)	177 (15,2)	204 (21,8)
<b>Bewegung ≥ 30 min, n (%)</b>					
• Unter 1 Mal pro Woche	527 (25,5)	534 (31,4)	760 (52,8)	551 (47,3)	283 (30,3)
• 1-5 Mal pro Woche	961 (46,4)	833 (49,0)	526 (36,5)	443 (38,0)	442 (47,3)
• Mehr als 5 Mal pro Woche	576 (27,8)	309 (18,2)	153 (10,6)	168 (14,4)	204 (21,8)
<b>Bluthochdruck, n (%)</b>	1904 (92,0)	1560 (91,8)	1329 (92,3)	1062 (91,1)	850 (91,0)
<b>Mittlerer systolischer Blutdruck, mmHg (Spannweite)</b>	145,5 (74- 245)	142,9 (78- 219)	143,5 (69,5- 235)	140,5 (70,5- 240)	139,3 (79,5- 224,5)
<b>Mittlerer diastolischer Blutdruck, mmHg (Spannweite)</b>	81,3 (43,5-149)	79,5 (40-132,5)	79,5 (37,5-131)	78,8 (45-138)	77,3 (45-131,5)
<b>Diabetes mellitus, n (%)</b>	539 (26,1)	382 (22,5)	348 (24,2)	278 (23,8)	208 (22,3)
<b>BMI, n (%)</b>					
• ≥30kg/m <sup>2</sup>	546 (26,4)	399 (23,5)	348 (24,2)	255 (21,9)	177 (19,0)
• <30 kg/m <sup>2</sup>	1522 (73,6)	1276 (75,1)	1076 (74,7)	891 (76,4)	746 (79,9)
<b>Lipidsenker, n (%)</b>	779 (37,7)	656 (38,6)	547 (38,0)	454 (38,9)	387 (41,4)
<b>Mittleres Gesamtcholesterin, mg/dL (Spannweite)</b>	212,2 (93,3- 438,5)	210,6 (83,7- 449,9)	211,6 (76,0- 453,0)	204,7 (74,0- 457,0)	195,9 (77,0- 444,0)
<b>Mittleres LDL- Cholesterin, mg/dL (Spannweite)</b>	125,4 (30,3- 345,8)	120,9 (27,0- 351,7)	123,5 (24,0- 377,0)	122,5 (28,0- 364,0)	119,8 (31,0- 389,0)
<b>Mittleres HDL- Cholesterin, mg/dL (Spannweite)</b>	58,1 (18,2- 151,1)	58,8 (21,7- 134,0)	60,7 (6,0- 141,0)	58,9 (6,0- 138,0)	57,5 (19,0- 160,0)
<b>Mittleres Non-HDL- Cholesterin, mg/dL (Spannweite)</b>	154,1 (34,9- 375,2)	151,8 (33,0- 373,9)	150,8 (29,0- 396,0)	144,9 (44,0- 387,0)	138,3 (42,0- 378,0)

	<b>Baseline (N=2069)</b>	<b>FU 1 (N=1699)</b>	<b>FU 2 (N=1440)</b>	<b>FU 3 (N=1166)</b>	<b>FU 4 (N=934)</b>
<b>Mittleres Remnant Cholesterin, mg/dL (Spannweite)</b>	28,7 (-13,8- 188,8)	30,8 (-7,0- 153,0)	27,4 (-9,0- 300,0)	22,3 (-9,0- 109,0)	18,5 (-31,0- 104,0)
<b>Mittlere Triglyceride, mg/dL (Spannweite)</b>	162,3 (37,4- 1156,0)	164,0 (33,0- 1232,0)	172,3 (29,0- 1187,0)	168,8 (37,0- 783,0)	162,9 (42,0- 945,0)
<b>Mittleres Serumalbumin, g/L (Spannweite)</b>	39,9 (28,2-51,9)	38,7 (25,1-56,2)	39,9 (22,4-51,4)	40,1 (22,0-52,0)	40,3 (23,0-52,0)
<b>Albuminurie, n (%)</b>	529 (25,6)	427 (25,1)	413 (28,7)	307 (26,3)	245 (26,2)
<b>Mediane CRP-Level, mg/L (Spannweite)</b>	1,80 (0,10- 127,6)	1,58 (0,10- 74,2)	1,63 (0,10- 256,0)	1,80 (0,30- 252,0)	1,80 (0,30- 171,0)
<b>Mittlere eGFR BIS2, mL/min/1.73m<sup>2</sup> (Spannweite)</b>	58,1 (12,9- 113,5)	55,5 (9,2- 107,0)	51,4 (13,2- 102,9)	50,2 (12,9- 99,5)	48,3 (13,7- 101,0)

Das mittlere Alter in der Studienpopulation zu Studienbeginn betrug 80 Jahre, wobei der jüngste Proband 69 und der älteste Proband 99 Jahre alt war. Das durchschnittliche Alter der weiblichen Probandinnen lag mit 79,9 Jahren dabei etwas niedriger als das der männlichen Probanden, welches bei 80,9 Jahren lag. In Abbildung 1 ist die Altersverteilung in der Studienpopulation dargestellt. Von den 2069 Studienteilnehmern waren 1088, also 52,6% weiblich und 981 (47,4%) männlich. Zu Studienbeginn nahmen 37,7%, also 779 Probanden lipidsenkende Medikation (Statine oder Fibrate) ein.

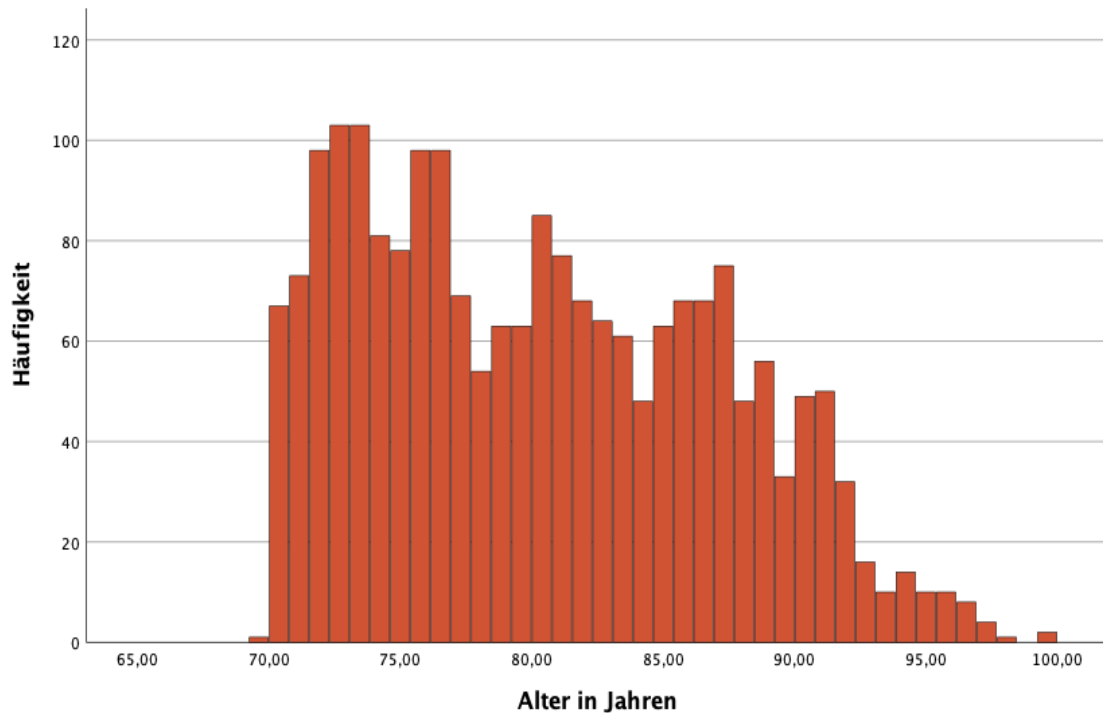


Abbildung 1: Altersverteilung der BIS-Population bei der Baseline-Visite zwischen 2009 und 2011

Die Verteilung der verschiedenen betrachteten Lipidvariablen bei Studienbeginn ist in Abbildung 2 gezeigt. Das Gesamtcholesterin lag durchschnittlich bei 212,2 mg/dL, das LDL-Cholesterin bei 125,4 mg/dL und das HDL-Cholesterin bei 58,1 mg/dL. Das Non-HDL-Cholesterin, das aus Gesamtcholesterin abzüglich des HDL-Cholesterins berechnet wurde, lag bei durchschnittlich 154,1 mg/dL und das durchschnittliche Remnant-Cholesterin, berechnet aus dem Gesamtcholesterinwert abzüglich des HDL- und LDL-Cholesterin war 28,7 mg/dL. Dabei liegt der niedrigste Wert des Remnant-Cholesterins bei -13,8 mg/dL, und der höchste bei 188,8 mg/dL. Negative Werte ergeben sich an dieser Stelle dadurch, dass die Werte rechnerisch und nicht labortechnisch erzeugt wurden. Der Mittelwert der Triglyceride liegt bei 162,1 mg/dL mit einer sehr großen Spannweite von 37,4-1156,0 mg/dL. Für die nachfolgenden Analysen wurden jedoch logarithmierte Werte der Triglyceride (zur Basis 10) betrachtet, hier liegt der Mittelwert bei 2,15 mg/dL mit einer Spannweite von 1,57-3,06 mg/dL.

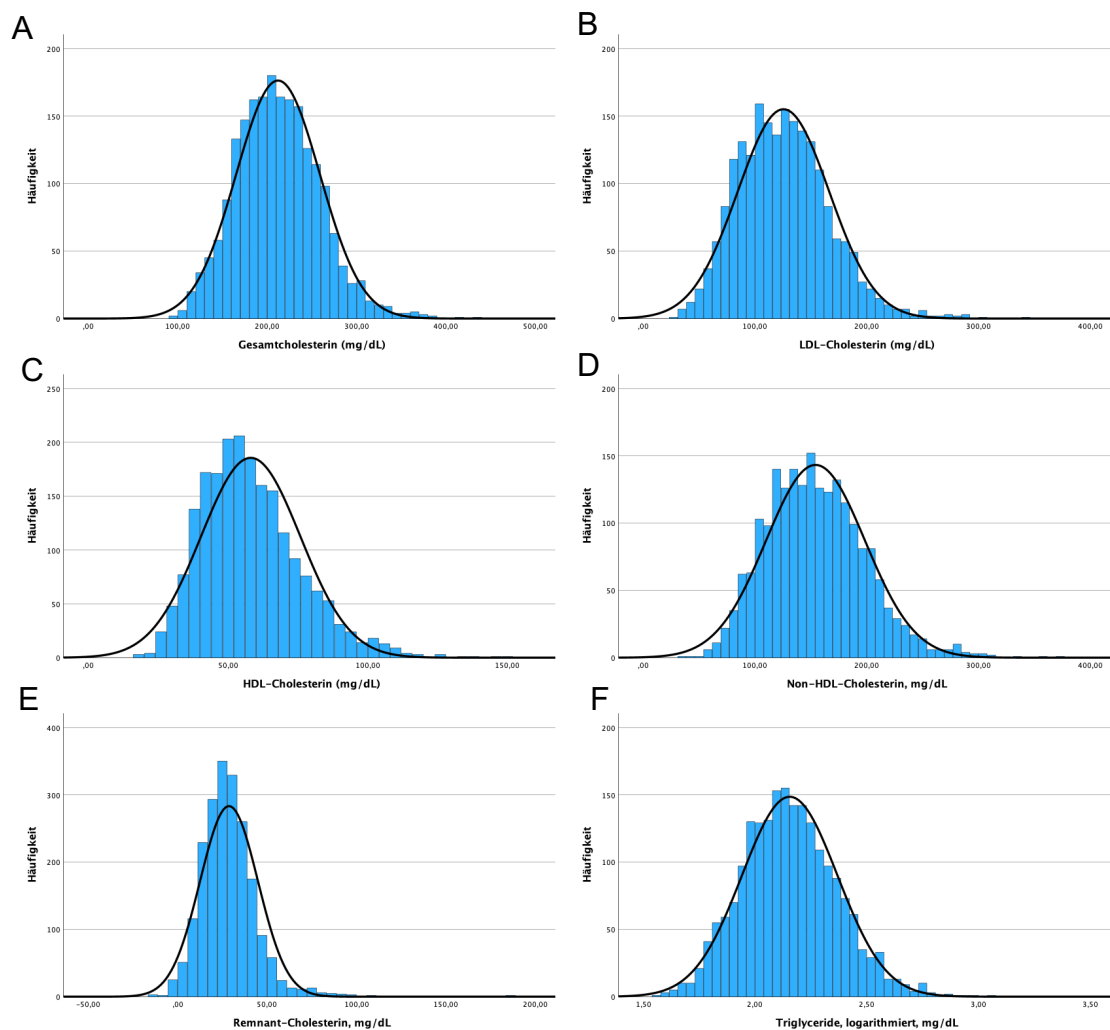


Abbildung 2: Verteilung der Lipidwerte bei Baseline. Histogramm mit eingeblendeter Normalverteilungskurve. A: Gesamtcholesterin, B: LDL-Cholesterin, C: HDL-Cholesterin, D: Non-HDL-Cholesterin, E: Remnant-Cholesterin, F: Triglyceride, logarithmiert. Alle Werte sind in mg/dL angegeben. Die Höhe der Balken gibt die absolute Häufigkeit des auf der x-Achse angegebenen Wertes an.

Abbildung 3 zeigt die Höhe der sechs Lipidwerte in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Hierbei zeigt sich, dass zu Baseline die Werte des Gesamt-, LDL-, HDL- und Non-HDL-Cholesterin bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen in allen Altersstufen höher lagen als bei den gleichaltrigen Männern. Beim Remnant-Cholesterin und bei den Triglyceriden lässt sich eine solche Tendenz nicht erkennen. Insgesamt ist jedoch auch erkennbar, dass das

Gesamtcholesterin, das LDL-, Non-HDL- und Remanent-Cholesterin sowie die Triglyceride bei den bei Baseline älteren Probanden eher niedrigere Werte annehmen als bei den jüngeren Teilnehmern. Beim HDL-Cholesterin ist eher ein Trend zu erkennen, dass die älteren Probanden ein höheres HDL-Cholesterin aufweisen. Bei den älteren Probanden nimmt das 95%-Konfidenzintervall stark zu, da die Teilnehmerzahlen in den hohen Altersgruppen bei Baseline niedriger sind als in den niedrigeren Altersbereichen und dadurch die Ausreißer mehr ins Gewicht fallen.

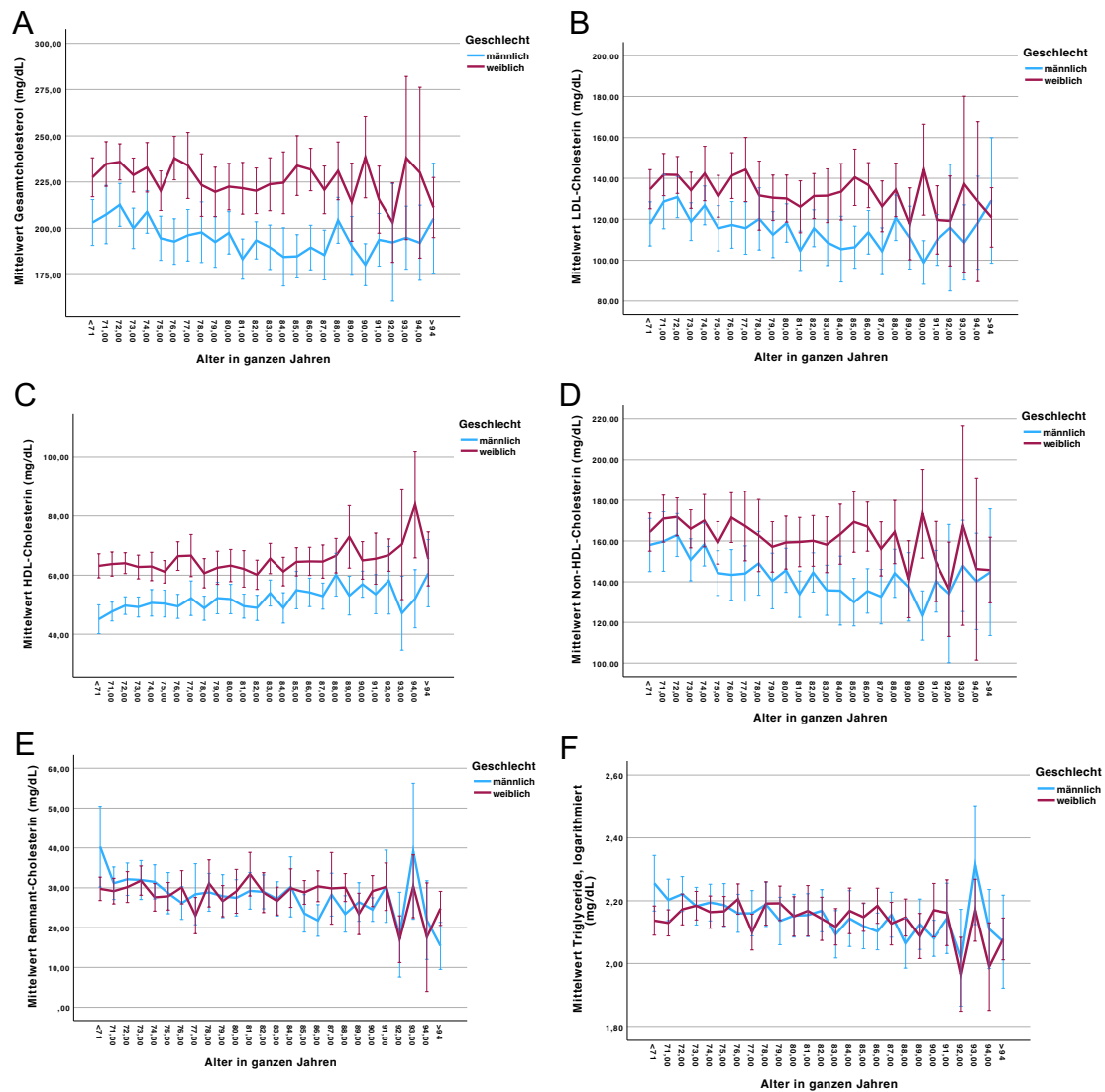


Abbildung 3: Lipidwerte bei Baseline in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. Die durchgezogene Linie stellt den Mittelwert des jeweiligen Lipidwertes bei einem bestimmten Alter dar, die Whiskers sind das 95%-Konfidenzintervall. A: Gesamtcholesterin, B: LDL-Cholesterin, C: HDL-Cholesterin, D: Non-HDL-Cholesterin, E: Remnant-Cholesterin, F: Triglyceride, logarithmiert. Alle Werte sind in mg/dL angegeben.

Zu Beginn der BIS-Studie lag die durchschnittliche geschätzte GFR, berechnet mit der BIS2-Formel (Schaeffner et al., 2012), bei 58,1 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, wobei die Spannweite von 12,9 bis 113,5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> reichte. Der Median des C-reaktiven Proteins lag bei 1,80 mg/L. Die Verteilung der eGFR und des CRP bei Baseline ist in Abbildung 4 und Abbildung 5 dargestellt.

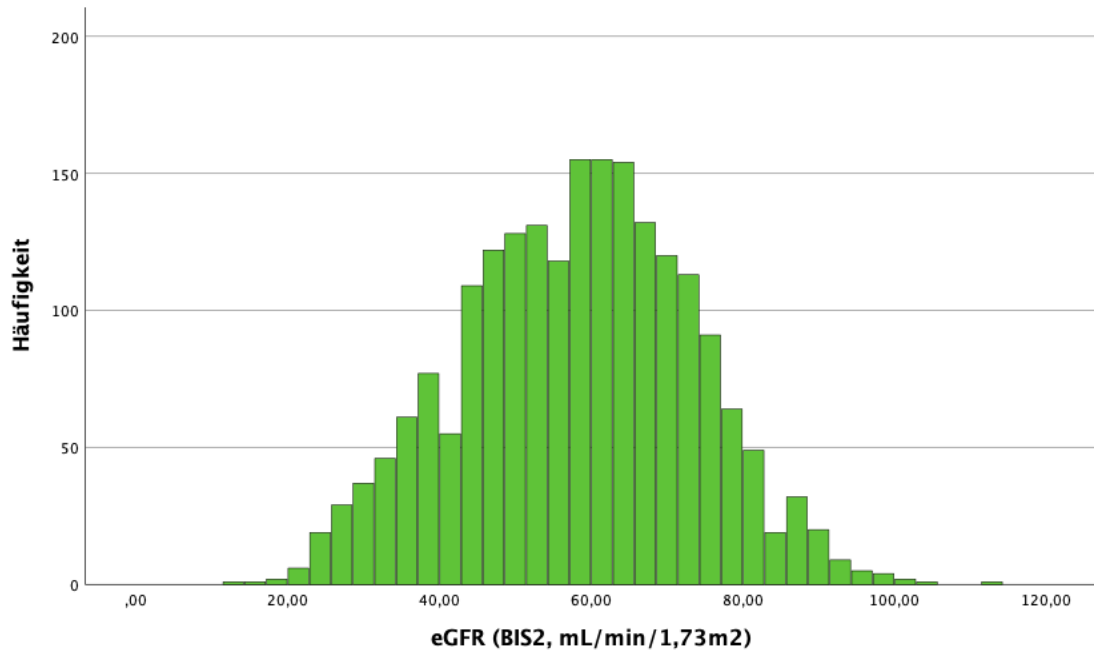


Abbildung 4: Verteilung der Höhe der eGFR-Werte der BIS-Kohorte, gemessen mit der BIS2-Formel, bei der Baseline-Visite. Die Balken geben die absolute Häufigkeit des auf der x-Achse dargestellten Wertes dar.

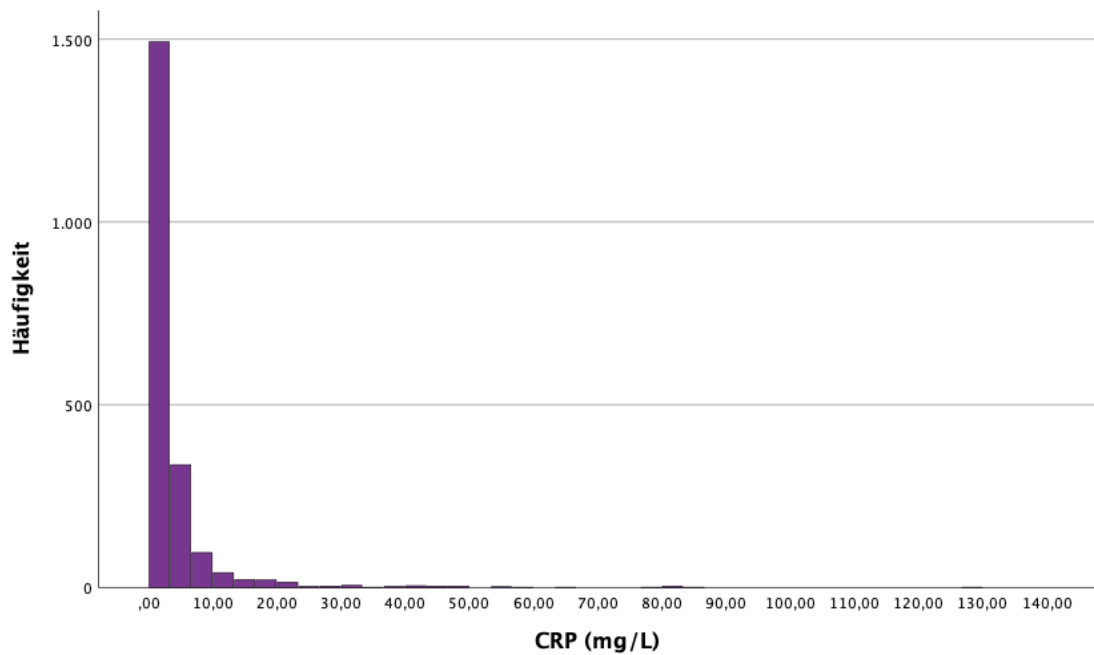


Abbildung 5: Verteilung der Höhe des C-reaktiven Proteins (CRP) der BIS-Kohorte, gemessen in mg/L, bei der Baseline-Visite

Knapp die Hälfte der Probanden (49,4%) gab an, jemals geraucht zu haben, 26,4% hatten einen BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> und bei 25,6% ergab sich ein errechneter Albumin-Kreatinin-Quotient von über 30. Bei 1904 der 2069 Probanden (92%) war ein arterieller Hypertonus als Vorerkrankung bekannt, und an Diabetes mellitus litten zu Studienbeginn 26,1% der Probanden.

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der Endpunkte Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt sowie über kardiovaskuläre Ereignisse vor Studienbeginn. Insgesamt sind bis zum 31.07.2022 1198 Probanden (35,2%) verstorben, außerdem traten 299 Schlaganfälle (bei 14,5% der Probanden) und 256 Herzinfarkte (12,4% der Probanden) auf. Hierbei ist zu beachten, dass für einen einzelnen Probanden mehrere Endpunkte registriert werden können, jedoch jeder Endpunkt nur einmal, es wird also jeweils nur der erste Schlaganfall und Herzinfarkt nach Studienbeginn gezählt. Separat gewertet wurden solche Schlaganfälle und Herzinfarkte, die vor Baseline eintraten. Es hatten vor Studienbeginn 277 Probanden (13,4%) einen Schlaganfall erlitten, bei 365 Studienteilnehmern (17,6%) trat bereits ein Herzinfarkt auf und 555 Probanden (26,8%) wiesen einen Schlaganfall und/oder einen Herzinfarkt vor Studienbeginn auf. Da einige Probanden vor Studienbeginn sowohl einen Schlaganfall als auch einen Herzinfarkt erlitten, summieren sich die Zahlen nicht direkt auf. In der Gruppe derer, die im Beobachtungszeitraum weder starben noch einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten, lag die Quote der CV-Ereignisse deutlich niedriger, nämlich bei 14,5%, wobei sie in allen drei Endpunkt-Gruppen deutlich höher lag. Von allen Probanden, die im Studienverlauf starben, erlebten 34,4% vor Baseline ein CV-Ereignis, dabei ereignete sich bei 16,5% ein Schlaganfall und 23,4% ein Herzinfarkt. Von den Probanden, die im Studienverlauf einen Schlaganfall bzw. Herzinfarkt erlitten, traten vor Baseline bei 32,1% bzw. 39,1% CV-Ereignisse auf, die Quote an Schlaganfällen vor Baseline lag bei 19,4% bzw. 18,0% und die Quote an Herzinfarkten lag bei 19,1% bzw. 27,7%. Hierbei fällt auf, dass die Quote an vorherigen Schlaganfällen bzw. Herzinfarkten in jeweils der Gruppe am größten ist, die später erneut einen Schlaganfall bzw. Herzinfarkt erlitten. Die Verteilung der Ereignisse vor Baseline je Endpunkt-Gruppe ist in Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 4: Demografische Beschreibung der Probanden je nach Endpunkt, welcher im Verlauf der Studie auftrat. In der Spalte „Endpunkt Tod“ ist jene Teilpopulation betrachtet, die im Verlauf der Studie oder bis zum 31.07.2022 (Cut-Off-Datum) verstirbt, und in den Spalten „Endpunkt Schlaganfall“ und „Endpunkt Herzinfarkt“ sind jene Probanden enthalten, die bis zum Cut-Off-Datum einen Schlaganfall oder Herzinfarkt erleben. In der Spalte „kein Endpunkt“ findet sich Information zu jenen Probanden, die bis zum Cut-Off-Datum weder versterben noch einen Herzinfarkt oder Schlaganfall erleben. Ist in der ersten Spalte „bei Baseline“ vermerkt, ist damit gemeint, dass der Inhalt der betreffenden Zeile die Werte der jeweiligen Gruppe zu Studieneintritt enthält, also die Werte im Zeitverlauf nicht berücksichtigt sind.

	<b>Gesamt</b>	<b>Kein Endpunkt</b>	<b>Endpunkt Tod</b>	<b>Endpunkt Schlaganfall</b>	<b>Endpunkt Herzinfarkt</b>
<b>Teilnehmer, n (%)</b>	2069	729 (35,2)	1198 (57,9)	299 (14,5)	256 (12,4)
<b>Mittleres Alter bei Baseline (Spannweite)</b>	80,4 (69,8-99,8)	76,5 (69,8-91,3)	83,2 (70,1-99,8)	81,1 (70,3-96,5)	81,4 (70,2-97,7)
<b>Weibliches Geschlecht, n (%)</b>	1088 (52,6)	469 (64,3)	543 (45,3)	153 (51,2)	114 (44,5)
<b>Kardiovaskuläres Ereignis vor Baseline, n (%)</b>					
• <b>Schlaganfall</b>	277 (13,4)	56 (7,7)	198 (16,5)	58 (19,4)	46 (18,0)
• <b>Herzinfarkt</b>	365 (17,6)	63 (8,6)	280 (23,4)	57 (19,1)	71 (27,7)
• <b>Kombiniert</b>	555 (26,8)	106 (14,5)	412 (34,4)	96 (32,1)	100 (39,1)
<b>Diabetes mellitus bei Baseline, n (%)</b>	539 (26,1)	147 (20,2)	367 (30,6)	88 (29,4)	80 (31,3)
<b>Albuminurie bei Baseline, n (%)</b>	529 (25,6)	100 (13,7)	402 (33,6)	87 (29,1)	85 (33,2)
<b>Mittlere eGFR BIS2 bei Baseline, mL/min/1.73m<sup>2</sup> (Spannweite)</b>	58,1 (12,9-113,5)	64,5 (24,1-102,0)	53,7 (12,9-113,5)	56,4 (20,5-94,4)	54,3 (20,0-92,4)
<b>Lipidsenker bei Baseline, n (%)</b>	779 (37,7)	238 (32,6)	499 (41,7)	117 (39,1)	121 (47,3)

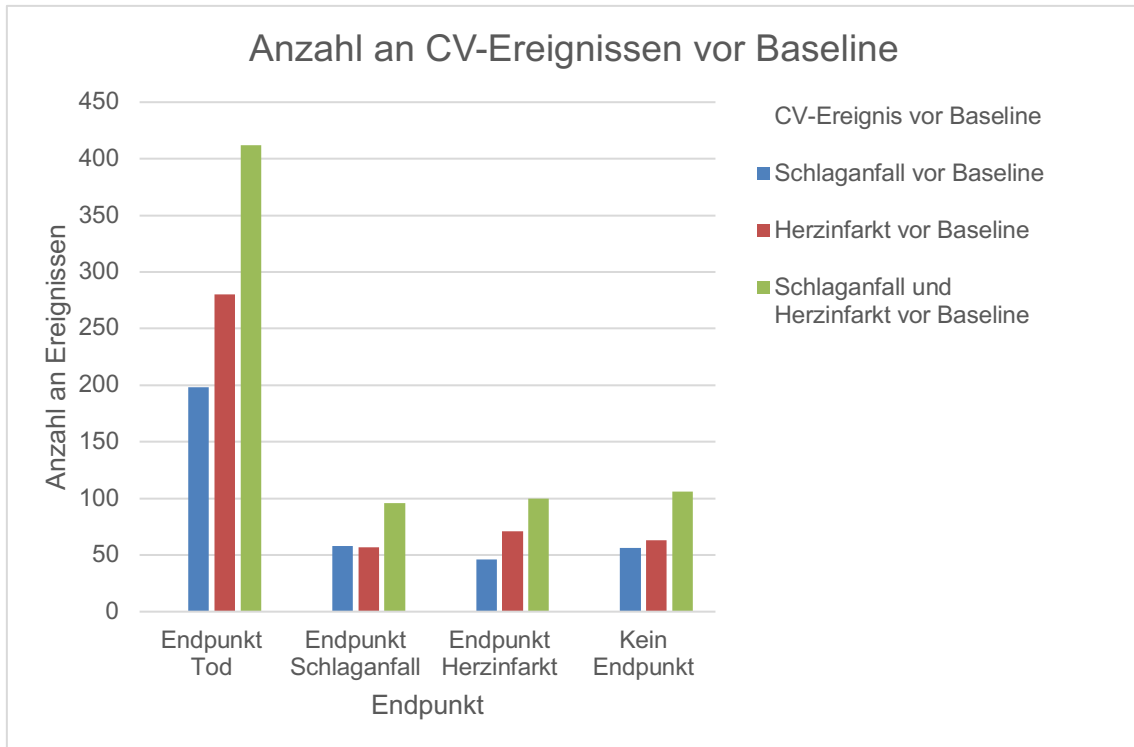


Abbildung 6: Verteilung der kardiovaskulären Ereignisse, die vor Studienbeginn auftraten, auf die Endpunkte, die sich im Laufe der Studie ereignete. Pro Endpunkt, der im Laufe der Studie auftritt (x-Achse) ist dargestellt, wie viele dieser Probanden bereits vor Studieneintritt einen Schlaganfall (blauer Balken) oder einen Herzinfarkt (roter Balken) erlitten haben. Der grüne Balken gibt jeweils die Anzahl an Probanden an, bei denen sich mindestens eins der beiden Ereignisse vor Baseline ereignete.

### 3.2 Überlebensanalysen ohne zeitabhängige Kovariablen

Dieser Abschnitt widmet sich Modellen, aus denen die Überlebenswahrscheinlichkeit je nach Höhe der Cholesterin- und Triglyceridwerte bezüglich der drei Endpunkte Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt hervorgeht. Die Häufigkeit der Endpunkte und die Verteilung der verschiedenen Lipidwerte wurde bereits in Abschnitt 3.1 genauer untersucht. Für die folgenden Modelle wurden die Lipidwerte in Quartile aufgeteilt. Das 1. Quartil einer jeden Lipidvariable enthält dabei die Probanden mit den niedrigsten Lipidwerten, bis hin zur 25. Perzentile, das 2. Quartil enthält dann jene Probanden, deren jeweilige Lipidwerte zwischen der 25. und 50. Perzentile liegen. Die Probanden, die dem 3. Quartil zugeordnet werden können, haben Lipidwerte zwischen der

50. und 75. Perzentile einer Lipidvariable und im 4. Quartil finden sich die höchsten Lipidwerte. Die Quartilsgrenzen sind in Tabelle 5 zu sehen.

*Tabelle 5: Quartilsgrenzen für die verschiedenen Lipidwerte. Die 25. Perzentile gibt den Wert an, bei dem 25% aller Probanden den entsprechenden Lipidwert bei Baseline unterhalb und 75% oberhalb der 25. Perzentile aufweisen. Die 50% Perzentile beschreibt den Median des jeweiligen Lipidwertes. Unterhalb der 75. Perzentile liegen 75% der Lipidwerte, und 25% der Probanden weisen zu Baseline höhere Werte als die 75. Perzentile auf.*

	<b>25. Perzentile</b>	<b>50. Perzentile</b>	<b>75. Perzentile</b>
<b>Gesamtcholesterin</b>	178,5 mg/dL	209,8 mg/dL	241,8 mg/dL
<b>LDL-Cholesterin</b>	95,4 mg/dL	123,3 mg/dL	151,6 mg/dL
<b>HDL-Cholesterin</b>	45,0 mg/dL	55,8 mg/dL	68,1 mg/dL
<b>Non-HDL-Cholesterin</b>	122,0 mg/dL	150,8 mg/dL	182,1 mg/dL
<b>Remnant-Cholesterin</b>	18,7 mg/dL	27,3 mg/dL	36,6 mg/dL
<b>Triglyceride, logarithmiert</b>	2,00 mg/dL	2,15 mg/dL	2,29 mg/dL

Abbildung 7 zeigt die Anzahl an Ereignissen, die in Abschnitt 3.1 beschrieben wurden, in Abhängigkeit der Lipidwerte, aufgeteilt in Quartile, zeigt also die Häufigkeit der Endpunkte in jedem Quartil auf. Dabei sieht man bereits, dass die meisten Todesfälle jeweils in dem Probandenkollektiv auftreten, die dem 1. Quartil eines jeden Lipidwertes zugeordnet werden. Für das Gesamtcholesterin, das LDL-, Non-HDL- und Remnant-Cholesterin zeigt sich eine durchgehend absteigende Sterbehäufigkeit für die vier Quartile. Dieser Eindruck setzt sich beim HDL-Cholesterin und den Triglyceriden sowie bei Betrachtung der Endpunkte Schlaganfall und Herzinfarkte nicht fort. Inwiefern sich die Tendenzen in Bezug auf den Endpunkt Tod bestätigen und ob auch für die Endpunkte Schlaganfall und Herzinfarkt signifikante Ergebnisse resultieren, werden die nachfolgend dargestellten Kaplan-Meier- und Cox-Überlebensanalysen zeigen.

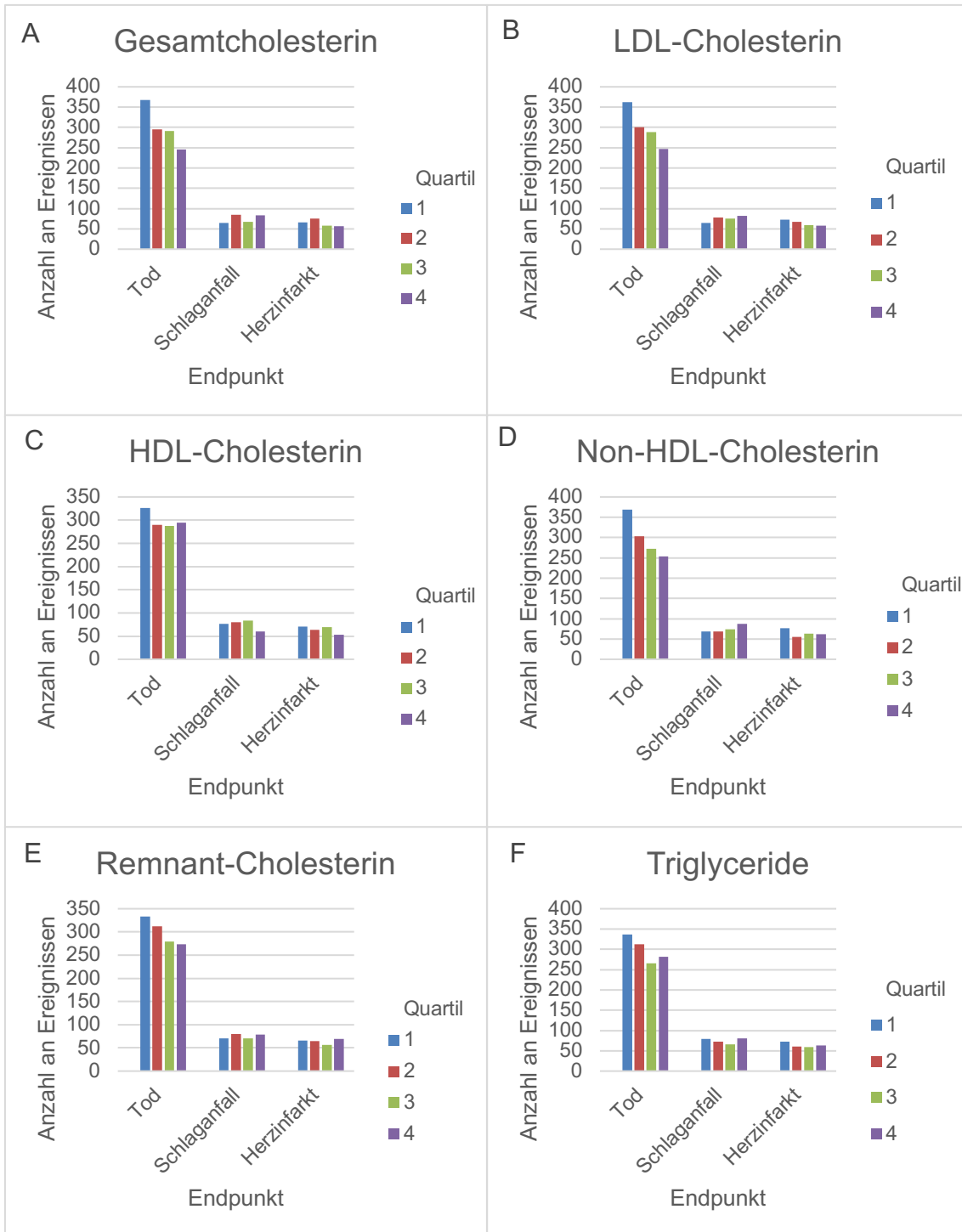


Abbildung 7: Anzahl der Endpunkte in jedem Quartil der einzelnen Lipidwerte. Für die 6 betrachteten Lipidwerte (A: Gesamtcholesterin, B: LDL-Cholesterin, C: HDL-Cholesterin, D: Non-HDL-Cholesterin, E: Remnant-Cholesterin, F: Triglyceride) ist dargestellt, wie viele Todesfälle, Schlaganfälle und Herzinfarkte sich in der BIS-Kohorte ereigneten. Dabei ist die Kohorte für die einzelnen Lipidwerte aufgeteilt nach Höhe der Lipidwerte zu Baseline, die Quartilsgrenzen sind in Tabelle 5 dargestellt. Die blauen Balken geben die Anzahl der Ereignisse in jener Kohorte an, die dem 1. Quartil eines Lipidwertes zugehörig sind, die roten Balken repräsentieren die Anzahl der Ereignisse im 2. Quartil, die grünen Balken jene des 3. Quartils und die lilanen Balken stellen die Anzahl der Ereignisse im letzten Quartil dar.

### 3.2.1 Kaplan-Meier-Analysen

Als erste Art der Überlebensanalysen wurden Kaplan-Meier-Analysen für alle drei Endpunkte, Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt sowie für die sechs Expositionsvariablen, Gesamtcholesterin, LDL-, HDL-, Non-HDL- und Remnant-Cholesterin sowie für Triglyceride durchgeführt, sodass sich eine Gesamtzahl von 18 Analysen ergab. Die Lipidwerte wurden in vier Quartile aufgeteilt (siehe Tabelle 5), deren Überlebenskurven in Abbildung 8, Abbildung 9 und Abbildung 10 zu sehen sind.

#### 3.2.1.1 Kumulatives Überleben

Abbildung 8 zeigt die Überlebensgraphen für die einzelnen Lipidwerte aufgeteilt in Quartile. Es ergibt sich in der Probandengruppe, deren Gesamtcholesterinwerte im ersten Quartil liegen, ein mittleres Überleben von 7,79 Jahren, und insgesamt versterben von den 516 Probanden in dieser Gruppe 367. Die mittleren Überlebenszeiten steigen mit den jeweiligen Quartilen auf, sodass im zweiten Quartil die mittlere Überlebenszeit bereits bei 9,20 Jahren, im 3. Quartil bei 9,22 und im vierten Quartil bei 9,93 Jahren liegt. Es sind in den diesen Quartilen zugeordneten Teilnehmergruppen auch weniger Probanden verstorben, nämlich 295 im 2. Quartil, 291 im 3. Quartil und 245 im 4. Quartil.

Ähnliche Tendenzen zeigen sich auch beim LDL-Cholesterin. Während die mittlere Überlebenszeit bei den Probanden im 1. LDL-Cholesterin-Quartil bei 7,98 Jahren liegt, steigt sie im 2., 3. und 4. Quartil auf 9,08, 9,16 und 9,92 Jahre an. Die absolute Anzahl an verstorbenen Probanden ist im 1. Quartil am höchsten, hier sind 362 Studienteilnehmer verstorben, und im 4. Quartil mit 247 verstorbenen Probanden am niedrigsten. Im 2. und 3. Quartil verstarben 300 bzw. 289 Probanden.

Beim HDL-Cholesterin zeigte sich die gleiche Reihenfolge der Quartile, auch wenn die Abstände hier weniger groß waren. Als mittlere Überlebenszeiten ergaben sich in den den vier Quartilen zugehörigen Gruppen aufsteigend 8,80 Jahre, 9,04, 9,13 und 9,16 Jahre. Mehr Verstorbene, insgesamt 369, gab es

wieder in der Gruppe, deren HDL-Cholesterinwerte im 1. Quartil lagen. In den folgenden Quartilen verstarben 303, 272 und 254 Probanden.

Die Probanden in den vier Quartilen des Non-HDL-Cholesterins zeigen ähnliche Überlebenszeiten wie bereits beim Gesamt- und LDL-Cholesterin. So liegt die mittlere Überlebenszeit derjenigen Probanden mit den niedrigsten Non-HDL-Cholesterinwerten bei 7,77 Jahren, im nächsten Quartil liegt die Überlebenszeit schon bei 9,07 Jahren, und im 3. und 4. Quartil liegen die Überlebenszeiten bei 9,50 und 9,80 Jahren. Diese Tendenz spiegelt sich erneut auch in den Todesfallzahlen der einzelnen Quartile wider. Von insgesamt 1198 Todesfällen ereigneten sich 369 in der Gruppe der Probanden, deren Non-HDL-Cholesterinwerte im 1. Quartil lagen, 303 in der Gruppe, die dem 2. Quartil angehörte und 272 und 254 in den Gruppen der letzten beiden Quartile.

Beim Remnant-Cholesterin ist kein ganz so klarer richtungsweisender Effekt auszumachen wie bei den vorherigen Lipidvariablen. Zwar zeigt sich nach wie vor das höchste Überleben in der Gruppe, die die höchsten Remnant-Cholesterinwerte aufweisen und das niedrigste in der Gruppe mit den niedrigsten Werten, jedoch liegen die den einzelnen Quartilen angehörigen Gruppen enger beieinander, was sich auch graphisch gut erkennen lässt. Die mittleren Überlebenszeiten für die Gruppen an Probanden, deren Remnant-Cholesterinwerte im 1., 2., 3. und 4. Quartil liegen, liegen bei 8,38, 8,86, 9,15 und 9,31 Jahren und die Anzahl an Todesfällen in den jeweiligen Gruppen liegt bei 333, 312, 279 und 274 Ereignissen.

Zu guter Letzt wird noch der Einfluss der Triglyceride auf den Endpunkt Tod betrachtet. Auch hier lässt sich beobachten, dass in der Probandengruppe, die Triglyceridwerte im 1. Quartil aufwiesen, mehr Teilnehmer verstarben und dass diese Gruppe insgesamt die kürzeste mittlere Überlebenszeit aufwies. So lag hier die mittlere Überlebenszeit bei 8,25 Jahren bei 337 Todesfällen, in den Gruppen, die den darauffolgenden Quartilen zugeordnet werden können, lag die mittlere Überlebenszeit bei 8,81, 9,44 und 9,66 Jahren. Hier liegen die Gruppen, die dem 3. und 4. Triglyceridquartil zugeordnet werden können, sehr eng zusammen, was sich auch darin widerspiegelt, dass im 4. Quartil mehr

Todesfälle auftraten als im 3. (282 vs. 266). In der Teilnehmergruppe, die dem 2. Quartil zuzuordnen ist, traten 312 Todesfälle auf.

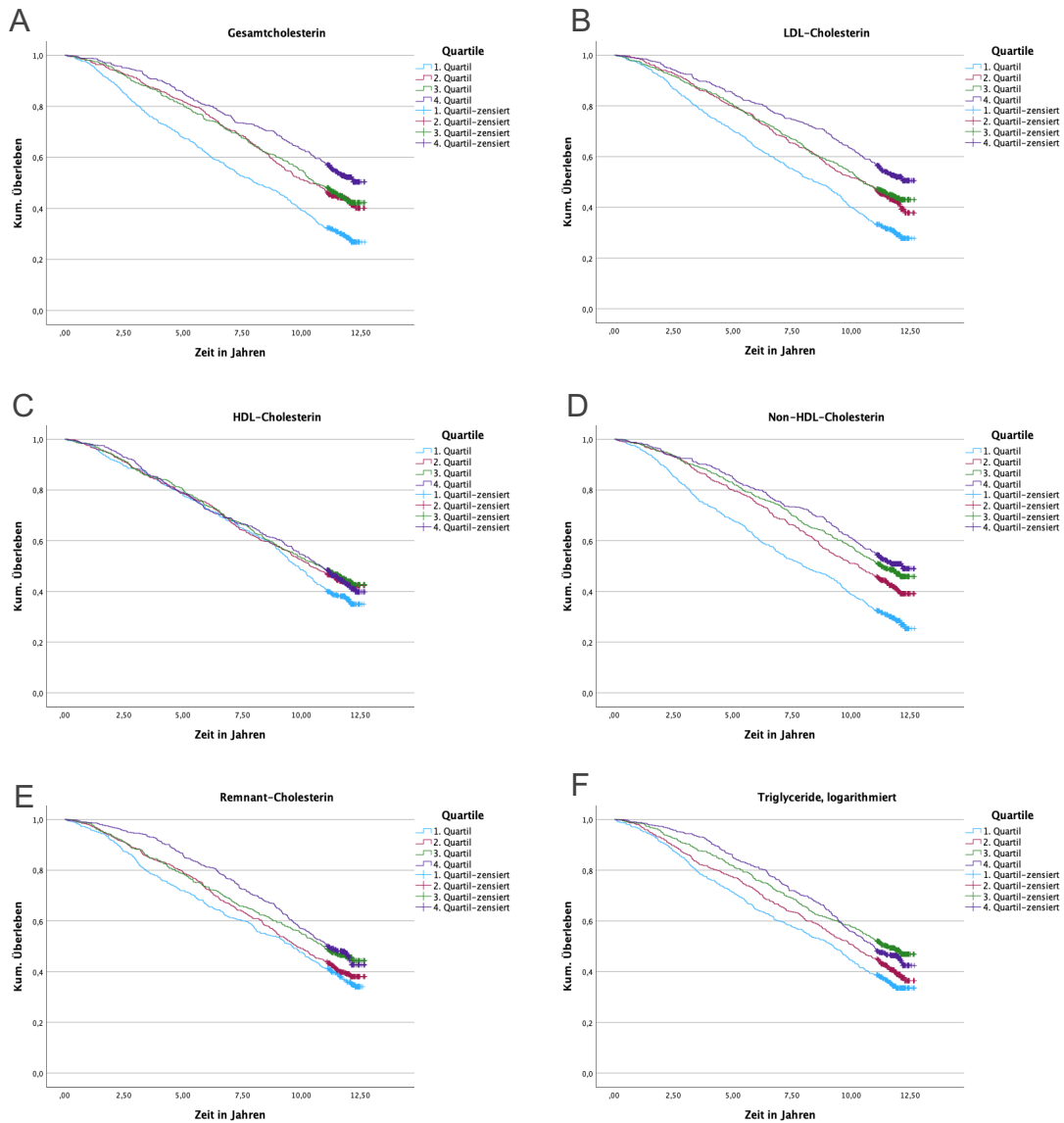


Abbildung 8: Graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Analysen mit Endpunkt Tod, dargestellt für die Quartile der 6 Lipidwerte. A: Gesamtcholesterin, B: LDL-Cholesterin, C: HDL-Cholesterin, D: Non-HDL-Cholesterin, E: Remnant-Cholesterin, F: Triglyceride. Die Überlebenskurven geben an, wie viel Prozent der Kohorte zu der jeweiligen Zeit nach Studieneintritt noch lebte. Senkrechte Striche zeigen eine Zensierung an. Die unterschiedlichen farbigen Linien repräsentieren die unterschiedlichen Quartile der Lipidwerte zu Baseline. Hellblau: erstes Quartil, rot: 2. Quartil, grün: drittes Quartil, lila: 4. Quartil.

### 3.2.1.2 Schlaganfallfreies Überleben

Im nächsten Abschnitt betrachte ich Kaplan-Meier-Überlebensanalysen bezogen auf den Endpunkt Schlaganfall. Relevant ist hier also die mittlere Zeit, bis zu der ein Schlaganfall eintritt, und die dadurch resultierende kumulative Schlaganfallfreiheit. Insgesamt ereigneten sich 299 Schlaganfälle nach Baseline.

Es sind in Bezug auf das schlaganfallfreie Überleben keine so klaren Tendenzen abzulesen wie beim Gesamtüberleben im vorangegangenen Abschnitt. Es fällt jedoch auf, dass bei allen Lipidvariablen außer dem HDL-Cholesterin die Überlebenszeit in der Gruppe an Probanden am geringsten ist, die dem 4. Quartil des jeweiligen Fettwertes angehören.

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Überlebensanalysen bezogen auf den Endpunkt Schlaganfall sind in Abbildung 9 und Tabelle 6 dargestellt.

*Tabelle 6: Anzahl an Schlaganfällen und schlaganfallfreies Überleben in den einzelnen Quartilen der Lipidvariablen. Das schlaganfallfreie Überleben gibt die Zeit in Jahren an, zu der ein Proband, der einem entsprechenden Quartil an Lipidwerten zu Baseline zugeordnet werden kann, durchschnittlich einen Schlaganfall erlebt.*

Lipidvariable	Anzahl von Ereignissen (n)	Mittleres schlaganfallfreies Überleben (Jahre)
Gesamtcholesterin		
1. Quartil	64	11,64
2. Quartil	85	11,52
3. Quartil	67	11,74
4. Quartil	83	11,50
LDL-Cholesterin		
1. Quartil	64	11,62
2. Quartil	78	11,64
3. Quartil	75	11,58
4. Quartil	82	11,60
HDL-Cholesterin		
1. Quartil	76	11,63
2. Quartil	80	11,58
3. Quartil	83	11,44
4. Quartil	60	11,76
Non-HDL-Cholesterin		
1. Quartil	69	11,54
2. Quartil	69	11,73
3. Quartil	74	11,63
4. Quartil	87	11,50
Remnant-Cholesterin		
1. Quartil	70	11,61
2. Quartil	80	11,52
3. Quartil	70	11,68
4. Quartil	79	11,58
Triglyceride		
1. Quartil	79	11,43
2. Quartil	73	11,64
3. Quartil	66	11,78
4. Quartil	81	11,55

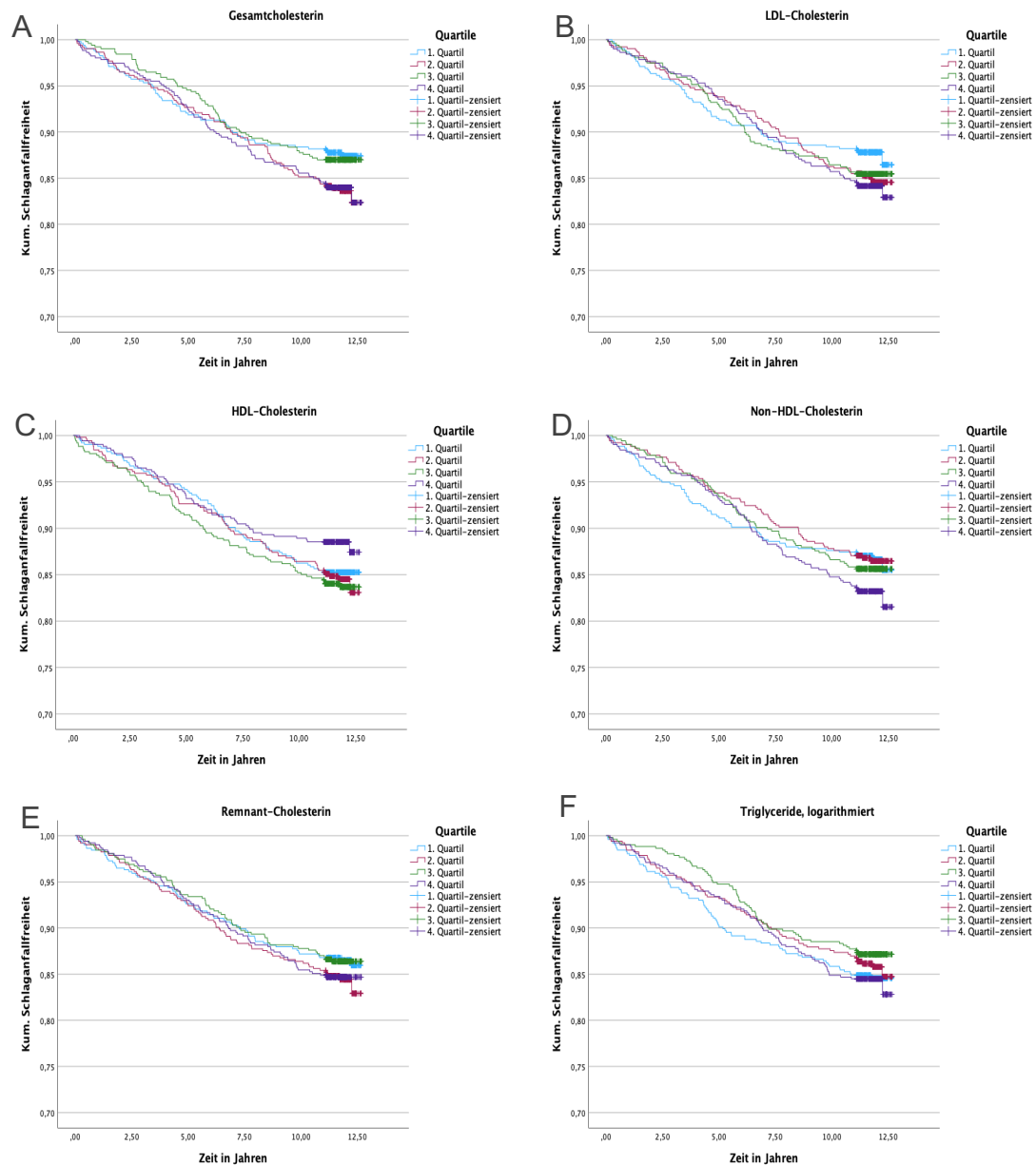


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Analysen mit Endpunkt Schlaganfall, dargestellt für die Quartile der 6 Lipidwerte. A: Gesamtcholesterin, B: LDL-Cholesterin, C: HDL-Cholesterin, D: Non-HDL-Cholesterin, E: Remnant-Cholesterin, F: Triglyceride, logarithmiert. Die Überlebenskurven geben an, wie viel Prozent der Kohorte zu der jeweiligen Zeit nach Studieneintritt noch keinen Schlaganfall erlitten hat. Senkrechte Striche zeigen eine Zensurierung an. Die unterschiedlichen farbigen Linien repräsentieren die unterschiedlichen Quartile der Lipidwerte zu Baseline. Hellblau: erstes Quartil, rot: 2. Quartil, grün: drittes Quartil, lila: 4. Quartil.

### 3.2.1.3 Herzinfarktfreies Überleben

Auch für den Endpunkt Herzinfarkt wurden Kaplan-Meier-Überlebensanalysen mit den sechs Lipidvariablen als Expositionsvariablen durchgeführt. In Abbildung 10 ist das kumulative herzinfarktfreie Überleben, also die Zeit bis zum Auftreten des ersten Herzinfarktes graphisch dargestellt. Es traten insgesamt 256 Herzinfarkte auf. Im Gegensatz zu den zwei vorherigen Endpunkten lässt sich keine Regelmäßigkeit in den herzinfarktfreien Überlebenszeiten und der Anzahl an Herzinfarkten in den Probandengruppen, die einem Quartil der sechs Lipidwerte zugeordnet werden, erkennen. Auffällig ist jedoch, dass im jeweils ersten Quartil, also in der Gruppe mit den niedrigsten Fettwerten, die Anzahl an Herzinfarkten recht hoch und beim LDL-, HDL-, Non-HDL-Cholesterin und den Triglyceriden sogar am höchsten ist. Für das LDL-, Non-HDL-Cholesterin und die Triglyceride ist in der Probandengruppe, deren Lipidwerte in diesem Quartil liegen, auch das mittlere Überleben am niedrigsten. Tabelle 7 stellt die Überlebenszeiten und Anzahl an Ereignissen in den jeweiligen Quartilen zusammengefasst dar.

*Tabelle 7: Anzahl an Herzinfarkten und herzinfarktfreies Überleben in den einzelnen Quartilen der Lipidvariablen. Das schlaganfallfreie Überleben gibt die Zeit in Jahren an, zu der ein Proband, der einem entsprechenden Quartil an Lipidwerten zu Baseline zugeordnet werden kann, durchschnittlich einen Herzinfarkt erlebt.*

Lipidvariable	Anzahl von Ereignissen (n)	Mittleres schlaganfallfreies Überleben (Jahre)
<b>Gesamtcholesterin</b>		
1. Quartil	66	11,64
2. Quartil	76	11,60
3. Quartil	58	11,86
4. Quartil	56	11,93
<b>LDL-Cholesterin</b>		
1. Quartil	72	11,59
2. Quartil	67	11,73
3. Quartil	59	11,87
4. Quartil	58	11,85
<b>HDL-Cholesterin</b>		
1. Quartil	71	11,71
2. Quartil	63	11,69
3. Quartil	69	11,67
4. Quartil	53	12,00
<b>Non-HDL-Cholesterin</b>		
1. Quartil	76	11,48
2. Quartil	55	11,89
3. Quartil	63	11,86
4. Quartil	62	11,79
<b>Remnant-Cholesterin</b>		
1. Quartil	66	11,61
2. Quartil	65	11,71
3. Quartil	56	11,90
4. Quartil	69	11,76
<b>Triglyceride</b>		
1. Quartil	73	11,52
2. Quartil	61	11,80
3. Quartil	59	11,86
4. Quartil	63	11,76

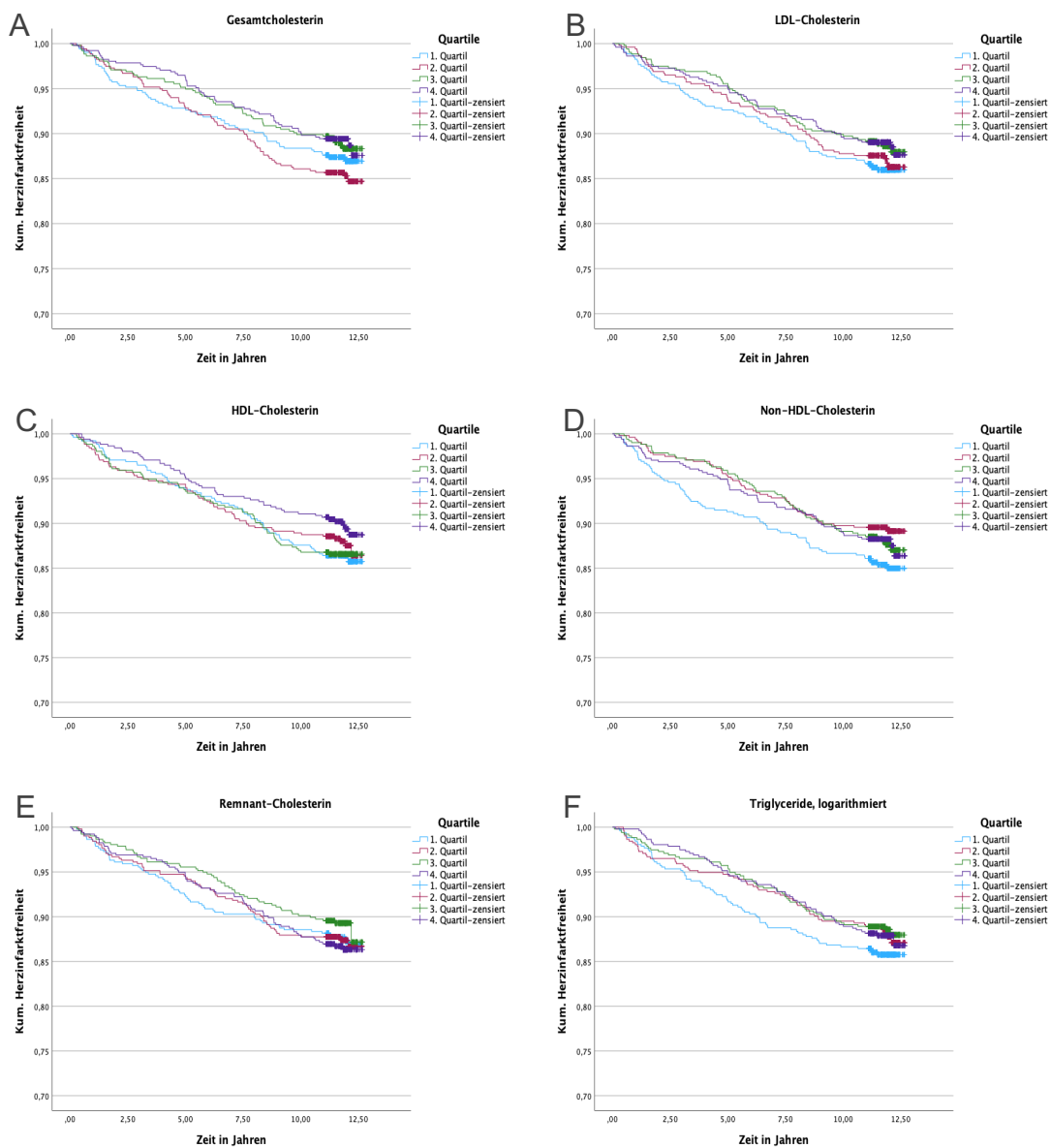


Abbildung 10: Graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Analysen mit Endpunkt Herzinfarkt, dargestellt für die Quartile der 6 Lipidwerte. A: Gesamtcholesterin, B: LDL-Cholesterin, C: HDL-Cholesterin, D: Non-HDL-Cholesterin, E: Remnant-Cholesterin, F: Triglyceride. Die Überlebenskurven geben an, wie viel Prozent der Kohorte zu der jeweiligen Zeit nach Studieneintritt noch keinen Herzinfarkt erlitten hat. Senkrechte Striche zeigen eine Zensurierung an. Die unterschiedlichen farbigen Linien repräsentieren die unterschiedlichen Quartile der Lipidwerte zu Baseline. Hellblau: erstes Quartil, rot: 2. Quartil, grün: drittes Quartil, lila: 4. Quartil.

### 3.2.2 Cox-Regressionen

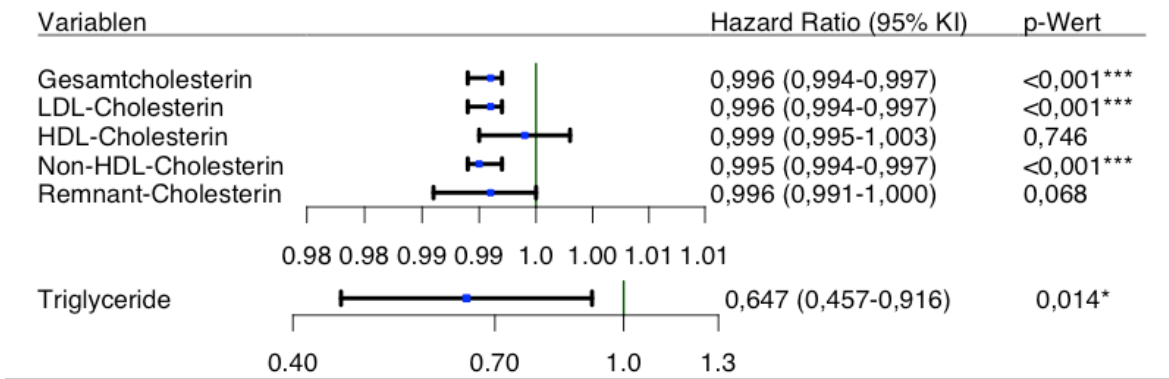
Als zweite Art der Überlebensanalyse wurden nun Cox-Regresionsmodelle berechnet. Dieser Abschnitt wird ebenfalls zentraler Bestandteil der Publikation von Prof. Tietge und mir sein. Wie in Abschnitt 2.4.2 beschrieben, wurden die Cox-Analysen ohne zeitabhängige Kovariablen jeweils unadjustiert und adjustiert für die oben beschriebenen Kovariablen durchgeführt. Für die Cox-Regresionsmodelle mit dem Endpunkt Tod wurden nur diejenigen Probanden betrachtet, die vor Studieneintritt keinen Herzinfarkt oder Schlaganfall erlitten haben, und für die Endpunkte Schlaganfall und Herzinfarkt wurden diejenigen Teilnehmer ausgeschlossen, die das jeweilige Ereignis schon vor Baseline erlebt haben. Dadurch ergaben sich insgesamt 765 berücksichtigte Todesfälle sowie 238 Schlaganfälle und 182 Herzinfarkte.

#### 3.2.2.1 Unadjustierte Cox-Regresionsmodelle

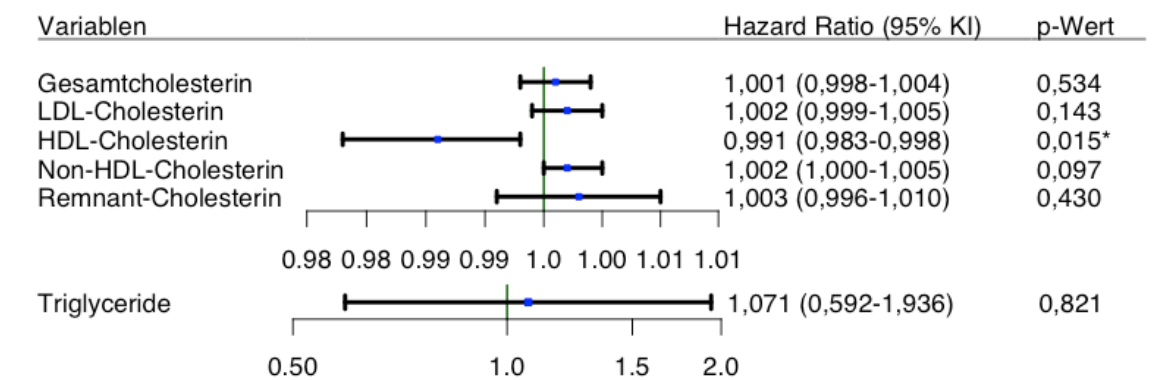
In Abbildung 11 sind die Ergebnisse der Cox-Regressionen mit Baseline-Werten und ohne Adjustierung für Confounder-Variablen als Forest-Plots dargestellt. Es zeigt sich für den Endpunkt Tod eine signifikante Risikoreduktion durch hohe Gesamtcholesterinwerte (Hazard Ratio [HR] 0,996,  $p < 0,001$ ), durch hohe LDL-Cholesterinwerte (HR 0,996,  $p < 0,001$ ) und durch hohes Non-HDL-Cholesterin (HR 0,995,  $p < 0,001$ ) sowie Triglyceride (HR 0,647,  $p = 0,014$ ). Nach Bonferroni-Korrektur sind die Ergebnisse für das Gesamtcholesterin, das LDL- und Non-HDL-Cholesterin weiterhin signifikant, jedoch nicht mehr das Modell für Triglyceride. Für die Variablen HDL-Cholesterin und Remnant-Cholesterin ergab sich kein signifikanter Effekt auf den Endpunkt Tod.

Auf den Endpunkt Schlaganfall hat nur das HDL-Cholesterin einen signifikanten Einfluss ( $p = 0,015$ ). Dabei ergibt sich ein protektiver Effekt von hohem HDL-Cholesterin (HR 0,991). Nach Bonferroni-Korrektur ist dieses Modell jedoch nicht mehr signifikant. Keiner der weiteren betrachteten Lipidwerte zu Baseline hat einen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt Schlaganfall. Ähnlich verhält es sich mit dem Einfluss der Lipidvariablen auf den Endpunkt Herzinfarkt. Hier konnte in keiner der Analysen ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden.

### Endpunkt Tod



### Endpunkt Schlaganfall



### Endpunkt Herzinfarkt

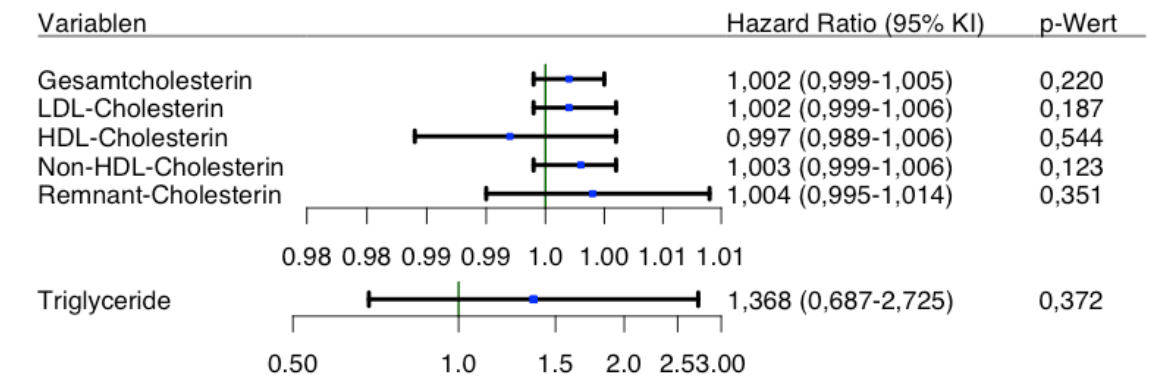


Abbildung 11: Forest-Plot der Cox-Regressionsmodelle zu Baseline ohne Einbezug von Confoundervariablen. Dargestellt sind die Hazard Ratios (HR) der univariaten Cox-Regressionsmodelle, in denen einer der Lipidwerte einem der Endpunkte gegenübergestellt wurde (blauer Punkt), mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) als Whiskers (schwarze Linien). Die HR gibt an, wie sich das Risiko, einen entsprechenden Endpunkt zu erleiden, ändert, wenn ein Lipidwert um 1 mg/dL erhöht wird. HR größer als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoerhöhung kommt, HR kleiner als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoreduktion kommt. Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art an. \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nach Bonferroni-Korrektur wird ein Ergebnis als signifikant angesehen, wenn der p-Wert kleiner als 0,008 ist.

### 3.2.2.2 *Adjustierte Cox-Regressionsmodelle*

Im darauffolgenden Schritt wurden die Modelle für die in Abschnitt 2.4 beschriebenen Variablen adjustiert. Für die Variable Alter wurde für jeden der drei Endpunkte separat überprüft, ob der Einfluss, den das Alter auf das Modell hat, linear oder quadratisch ist, und entsprechend in die Berechnung integriert. So wurde die Altersvariable als lineare Variable in die Analysen zu den Endpunkten Tod und Herzinfarkt einbezogen, und als um die 0 zentrierte und anschließend quadrierte Variable in die Analysen zum Endpunkt Schlaganfall.

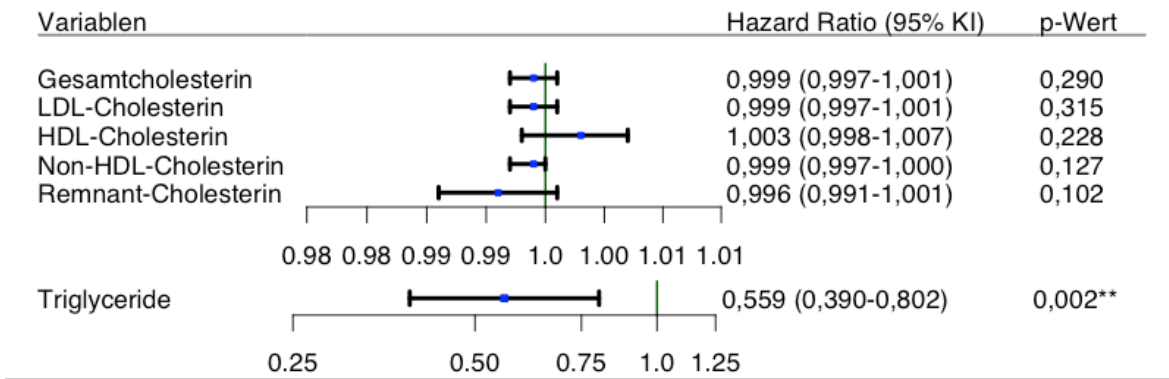
Abbildung 12 zeigt die Ergebnisse der adjustierten Cox proportional Hazard-Modelle ohne zeitabhängige Kovariablen. Bezogen auf den Endpunkt Tod ergeben hohe Triglyceridwerte ebenfalls wie im unadjustierten Modell eine signifikante Risikoreduktion, die in diesem Fall nach Bonferroni-Korrektur Bestand hat (HR 0,559,  $p=0,002$ ). Für alle Cholesterinwerte konnte jedoch im adjustierten Modell kein signifikanter Einfluss auf den Endpunkt Tod nachgewiesen werden. In die Analysen mit Endpunkt Tod eingeschlossen wurden als signifikante Confounder mit einer Hazard Ratio größer 1, also risikosteigernd, das Alter, Rauchen, Albuminurie und Diabetes mellitus, und mit einer Hazard Ratio kleiner 1, also protektiv auf das Mortalitätsrisiko, das weibliche Geschlecht und die eGFR. Zusätzlich floss die Bewegung als protektive Variable in das Modell der Triglyceride mit ein.

Auf den Endpunkt Schlaganfall übt nach Einbezug von Confounder-Variablen keine Expositionsvariable einen signifikanten Einfluss aus. Als signifikante Confounder-Variable fand nur das Einkommen mit einer HR größer als 1 Eingang in diese Modelle.

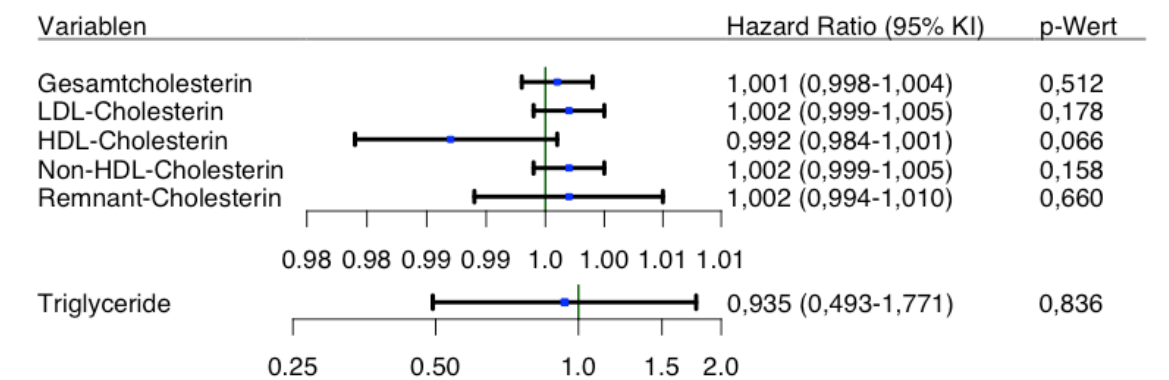
Unter Einbezug von Confoundervariablen ergab sich eine signifikante Risikosteigerung des Herzinfarkttrisikos durch hohe Gesamtcholesterinwerte (HR 1,006,  $p<0,001$ ), durch hohe LDL-Cholesterinwerte (HR 1,006,  $p<0,001$ ) sowie durch ein hohes Non-HDL-Cholesterin (HR 1,006,  $p=0,001$ ), die auch nach Bonferroni-Korrektur Bestand hatte. Es konnte kein signifikanter Einfluss von HDL-Cholesterin, Remnant-Cholesterin und den Triglyceriden bei Baseline unter Einbezug von Confounder-Variablen auf den Endpunkt Herzinfarkt

nachgewiesen werden. Adjustiert wurde hierbei in allen Modellen für das Alter (HR>1) und für die GFR (HR<1), und in den Analysen mit den Expositionsvariablen Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Non-HDL-Cholesterin zusätzlich für Geschlecht (HR<1) und Lipidsenker (HR>1).

### Endpunkt Tod



### Endpunkt Schlaganfall



### Endpunkt Herzinfarkt

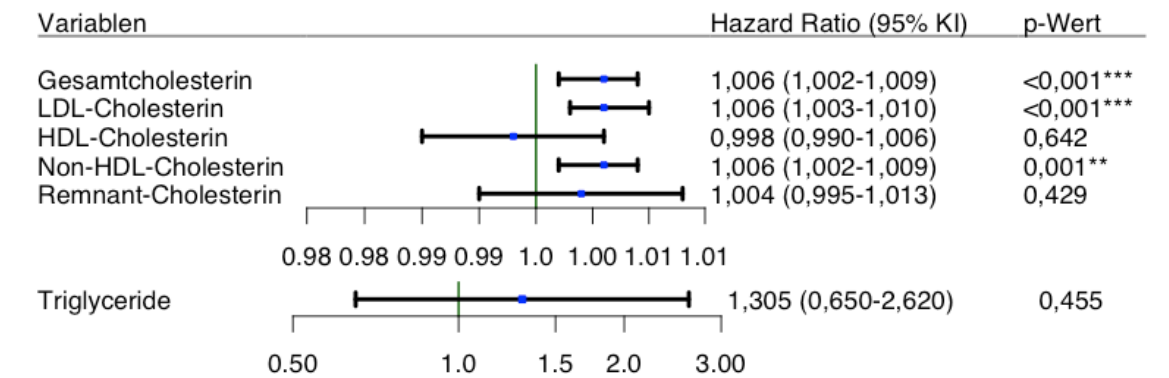


Abbildung 12: Forest-Plot der Cox-Regressionsmodelle zu Baseline mit Einbezug der Confounder-Variablen. Dargestellt sind die Hazard Ratios (HR) der multivariaten Cox-Regressionsmodelle, in denen einer der Lipidwerte einem der Endpunkte gegenübergestellt wurde (blauer Punkt), mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) als Whiskers (schwarze Linien). In die Analysen mit einbezogen wurden folgende Confounder-Variablen, falls sie signifikant waren ( $p_{in}=0.05$ ): Alter, Geschlecht, Einkommen, BMI-Kategorien, CRP, Rauchen, Alkoholkonsum, Albuminurie, Bewegung, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, eGFR, Lipidsenker. Die HR gibt an, wie sich das Risiko, einen entsprechenden Endpunkt zu erleiden, ändert, wenn ein Lipidwert um 1 mg/dL erhöht wird. HR größer als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoerhöhung kommt, HR kleiner als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoreduktion kommt. Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art an. \*:  $p<,05$ , \*\*:  $p<0.01$ , \*\*\*:  $p<0.001$ . Nach Bonferroni-Korrektur wird ein Ergebnis als signifikant angesehen, wenn der p-Wert kleiner als 0,008 ist.

### **3.3 Beschreibung der Laborwerte im Studienverlauf**

#### **3.3.1 Lipid- und Confoundervariablen im Zeitverlauf**

Im Rahmen der BIS-Studie wurden Teilnehmerdaten und deren Laborwerte nicht nur zu Studienbeginn, sondern auch im Zeitverlauf erhoben. Dieser Abschnitt widmet sich ebendiesem Zeitverlauf einiger der erhobenen Variablen. Die Werte dieser Variablen nicht nur bei der Baseline-Visite, sondern auch bei den darauffolgenden bis zu vier Follow-Up-Visiten sind bereits in Tabelle 3 dargestellt. Die in diesem Abschnitt vorgestellten Ergebnisse werden auch in der Publikation von Prof. Tietge und mir enthalten sein.

Bei Baseline beträgt das durchschnittliche Alter etwa 80 Jahre. Dieses steigert sich über die vier Visiten kontinuierlich, sodass bei der ersten Follow-Up-Visite, die ca. 2 Jahre später stattfand, das durchschnittliche Alter auch etwa zwei Jahre höher lag, nämlich bei 81,9 Jahren. Das Durchschnittsalter bei den folgenden drei Visiten lag bei jeweils 83,1, 84,4 und 85,7 Jahren. Ebenfalls nahm über die Visiten hinweg der Anteil der weiblichen Probandinnen an allen Studienteilnehmern zu. So lag der Frauenanteil bei Baseline noch bei 52,6%, stieg aber über 53,3%, 54,0% und 55,0% bei den folgenden Visiten bis hin zu 57,1% bei der vierten Follow-Up-Visite an. Das Einkommen der gesamten Kohorte unterlag ebenfalls einem Wandel im Laufe der Jahre. Während zu Studieneintritt der Anteil jener, die über 2000€ an Einkommen hatten, bei 5,7% lag, machte diese Gruppe bei der letzten Visite 11,0% aus, hingegen verkleinerte sich der Anteil jener, deren Einkommen unter 1000€ lag, von 27,7% auf 18,4%. Insgesamt nahm auch der Anteil der Raucher im Laufe der Visiten von 49,4% über 47% bis 45,5% ab, genauso wie der Anteil der Probanden, die einen BMI von über 30 kg/m<sup>2</sup> aufwiesen (36,4% zu Baseline, 19,0% beim vierten Follow-Up. Hinsichtlich des Alkoholkonsums und der Bewegung ist keine klare Tendenz zu erkennen. Über die Zeit konstant lag die Anzahl der Probanden, bei denen ein arterieller Hypertonus diagnostiziert war, bei etwa 91-92%, jedoch sanken sowohl der mittlere systolische (145,5 mmHg auf 139,3 mmHg) als auch der mittlere diastolische (81,3 mmHg auf 77,3 mmHg) Blutdruck kontinuierlich im Laufe der Visiten. Der Anteil derer, die einen

Diabetes mellitus diagnostiziert hatten, schwankte zwischen 22% und 26%, ohne eine klare Tendenz aufzuzeigen; der Anteil derer, die Lipidsenker einnahmen, nahm hingegen im Verlauf der Visiten zu, so lag dieser Anteil bei Baseline noch bei 37,7%, bei Follow-Up-Visite 2 schon bei 38,0% und bei der letzten Visite schließlich bei 41,4%.

In Abbildung 13 ist der Verlauf der Werte der sechs Expositionsvariablen, des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins, des HDL-Cholesterins, des Non-HDL-Cholesterins, des Remnant-Cholesterins und der Triglyceride über die fünf Visiten hinweg zu sehen. Dabei steht Visite 0 für die Baseline-Visite und Visiten 1-4 für die vier Follow-Up-Visiten. Sowohl die Grafiken in dieser Abbildung als auch die absoluten Werte in Tabelle 3 lassen erkennen, dass sowohl die Mittelwerte als auch die Verteilung der Lipide recht konstant bleiben; trotzdem lassen sich für einige der hier betrachteten Variablen gewisse Trends ableiten. So sinkt das mittlere Gesamtcholesterin im Verlauf der Visiten kontinuierlich von 212,2 mg/dL über 210,6 mg/dL, 211,6 mg/dL und 204,7 mg/dL auf 195,9 mg/dL, genauso wie das Non-HDL-Cholesterin, das von 154,1 mg/dL über 151,8 mg/dL, 150,8 mg/dL und 144,9 mg/dL auf 138,3 mg/dL sinkt. Das LDL- und Remnant-Cholesterin unterliegen in beiden Richtungen Schwankungen, schlussendlich liegen die Mittelwerte beider Variablen bei Visite 4 jedoch deutlich unter den Ausgangsmittelwerten (LDL-Cholesterin: 125,4 mg/dL bei Baseline, 119,8 mg/dL bei Visite 4, Remnant-Cholesterin: 28,7 mg/dL bei Baseline, 18,5 mg/dL bei Visite 4). Der Mittelwert der Triglyceride unduliert im Zeitverlauf um 162 mg/dL und der des HDL-Cholesterins um 58 mg/dL.

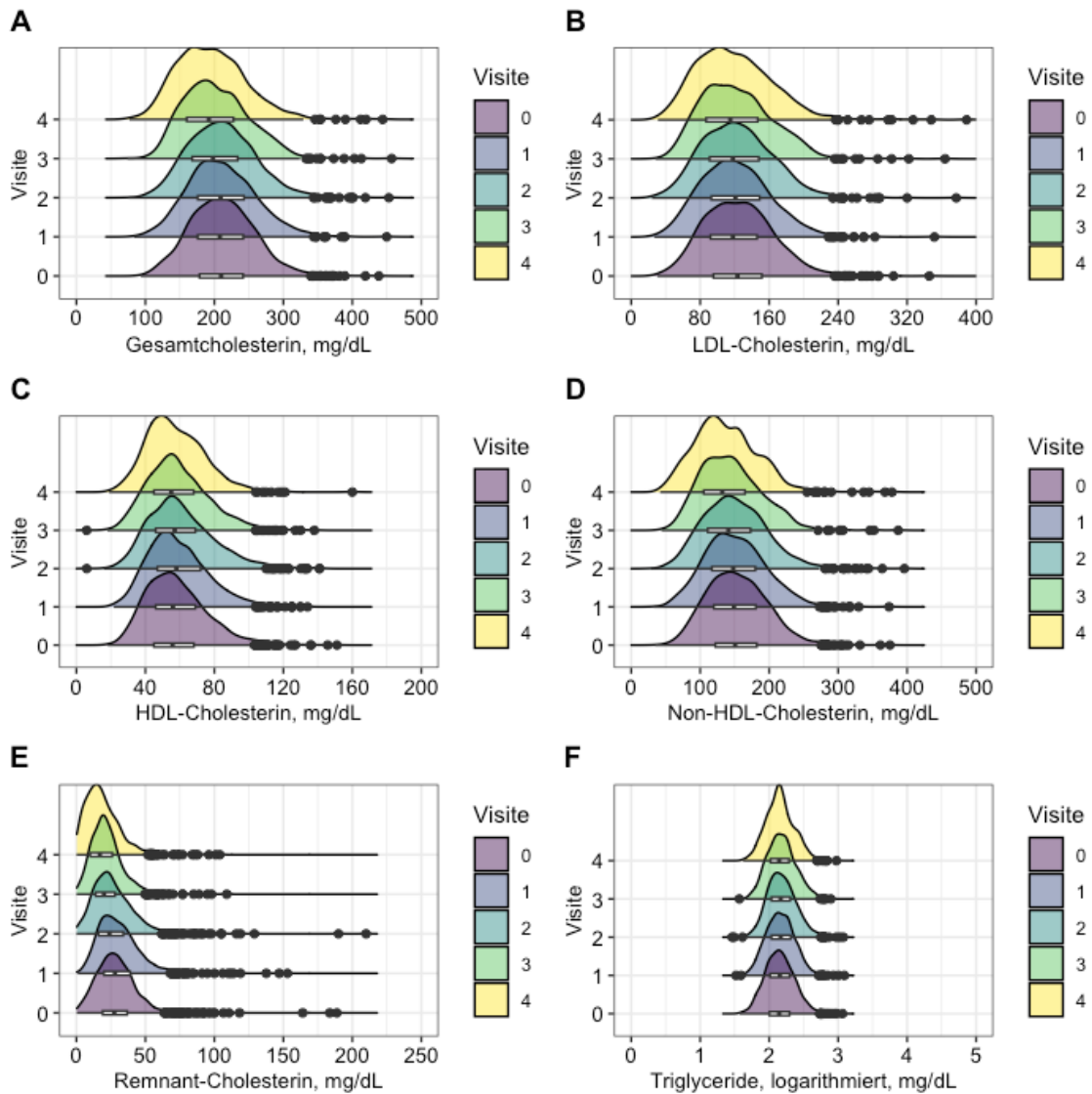


Abbildung 13: Verteilung der Lipidwerte bei der Baseline-Visite und über die 4 Follow-Up-Visiten hinweg. Die Höhe der Graphen zeigt dabei die Häufigkeit an, mit der der auf der x-Achse angezeigte Lipidwert auftritt. Die Farbe des Graphen zeigt an, zu welcher Visite diese Verteilung auftritt (Baseline-Visite ganz unten, dann aufsteigend bis hin zur 4. Follow-Up-Visite). A: Gesamtcholesterin, B: LDL-Cholesterin, C: HDL-Cholesterin, D: Non-HDL-Cholesterin, E: Remnant-Cholesterin, F: Triglyceride, logarithmiert. Alle Werte in mg/dL

Während das Serum-Albumin im Laufe der Visiten keine nennenswerten Schwankungen aufweist, schwankt der Anteil jener, die einen Albumin-Kreatinin-Quotienten von über 30 aufweisen, leicht zwischen 25,1% und 28,7%. Die mittlere eGFR, berechnet mit der BIS2-Formel, sinkt im Laufe der Visiten von 58,1 mL/min/1,73m<sup>2</sup> auf 48,3 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Das mediane CRP schwankt nur leicht und liegt sowohl bei Baseline als auch bei der dritten und vierten Follow-Up-Visite bei 1,80 mg/L.

### 3.3.2 Einfluss neu angesetzter Lipidsenker

Bei insgesamt 336 Probanden wurden im Studienverlauf Lipidsenker angesetzt, und bei 192 Probanden bestand diese Lipidsenkereinnahme über alle weiteren Visiten hinweg. Bei diesen Probanden zeigte sich eine Senkung aller in dieser Arbeit betrachteten Lipidwerte. So lag das durchschnittliche Gesamtcholesterin bei jenen Visiten, bei denen die 192 Probanden noch keine Lipidsenker einnahmen, bei durchschnittlich 229,1 mg/dL, und bei jenen Visiten, bei denen Lipidsenker eingenommen wurden, bei 169,2 mg/dL. Das LDL-Cholesterin sank von durchschnittlich 141,2 mg/dL auf durchschnittlich 90,7 mg/dL. Auch die HDL-Cholesterinwerte sanken bei jenen Probanden, die im Studienverlauf auf Lipidsenker eingestellt wurden, wenn auch nur leicht, von 58,1 mg/dL auf 55,7 mg/dL. Das durchschnittliche Non-HDL-Cholesterin sank von 171,0 mg/dL auf 113,5 mg/dL, das Remnant-Cholesterin lag vor Beginn der Lipidsenkereinnahme bei 29,8 mg/dL und danach bei 22,7 mg/dL und die Höhe der Triglyceridwerte sank bei den 192 Probanden, bei denen im Studienverlauf Lipidsenker angesetzt wurden, ebenfalls von durchschnittlich 178,3 mg/dL auf 155,6 mg/dL. Die Verteilung der Lipidwerte vor und nach Beginn der Lipidsenkereinnahme ist in Tabelle 8 dargestellt.

*Tabelle 8: Höhe der Lipidwerte vor und nach Beginn der Lipidsenkereinnahme. In dieser Tabelle werden nur jene 192 Probanden betrachtet, bei denen im Studienverlauf Lipidsenker angesetzt und nicht wieder abgesetzt wurden. Dargestellt sind die Mittelwerte und in Klammern die Spannweite der jeweiligen Lipidwerte vor Ansetzen der Lipidsenker und während der Lipidsenkereinnahme. Alle Werte sind in mg/dL angegeben.*

	<b>Vor Beginn der Lipidsenkereinnahme</b>	<b>Nach Beginn der Lipidsenkereinnahme</b>
<b>Gesamtcholesterin</b>	229,1 (132,4-372,7)	169,2 (82,0-303,0)
<b>LDL-Cholesterin</b>	141,2 (41,1-287,0)	90,7 (31,0-219,0)
<b>HDL-Cholesterin</b>	58,1 (25,5-132,0)	55,7 (16,0-121,0)
<b>Non-HDL- Cholesterin</b>	171,0 (61,0-331,8)	113,5 (42,0-233,0)
<b>Remnant- Cholesterin</b>	29,8 (-5,3-106,6)	22,7 (-5,0-110,0)
<b>Triglyceride</b>	178,3 (37,4-748,5)	155,6 (48,0-678,0)

### **3.4 Cox-Regressionen mit zeitabhängigen Kovariablen**

In diesem Abschnitt werden Überlebensanalysen in Form von Cox-Regressionen mit Einfluss von zeitabhängigen Kovariablen dargestellt. Auch die zeitabhängigen Cox proportional Hazard Modelle wurden erst ohne und anschließend mit Adjustierung für eingeschlossene Confounder-Variablen durchgeführt. Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, werden auch für die zeitabhängigen Cox proportional Hazard-Modelle jene Probanden ausgeschlossen, die bereits vor Baseline entsprechende kardiovaskuläre Ereignisse aufwiesen. Auch die Cox-Regressionen mit zeitabhängigen Kovariablen werden einen zentralen Bestandteil der Publikation von Prof. Tietge und mir darstellen.

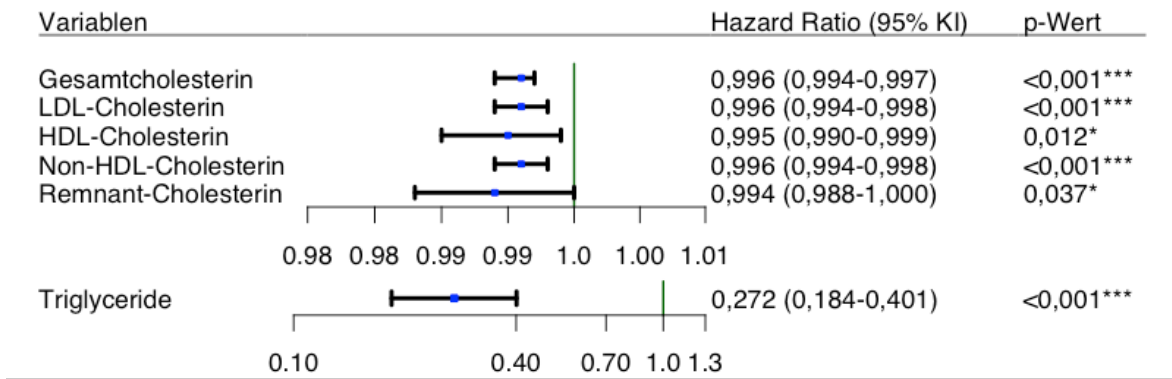
#### **3.4.1 Unadjustierte Cox-Regressionsmodelle**

Die Ergebnisse der unadjustierten Cox-Überlebensmodelle mit zeitabhängigen Lipidwerten sind in Abbildung 14 dargestellt. Bezogen auf den Endpunkt Tod ergibt sich für alle Lipidwerte, dass es durch hohe Lipidwerte zu einer Risikoreduktion kommt, diese also protektiv auf den Endpunkt Tod wirken. Diese Ergebnisse sind für die Variablen Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Non-HDL-Cholesterin (für alle drei Variablen HR 0,996,  $p < 0,001$ ) und Triglyceride (HR 0,272,  $p < 0,001$ ) hochgradig signifikant, aber auch das HDL-Cholesterin (HR 0,995,  $p = 0,012$ ) und Remnant-Cholesterin (HR 0,994,  $p = 0,037$ ) haben als zeitabhängige Variablen einen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt Tod. Letztere beiden Modelle sind jedoch nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant.

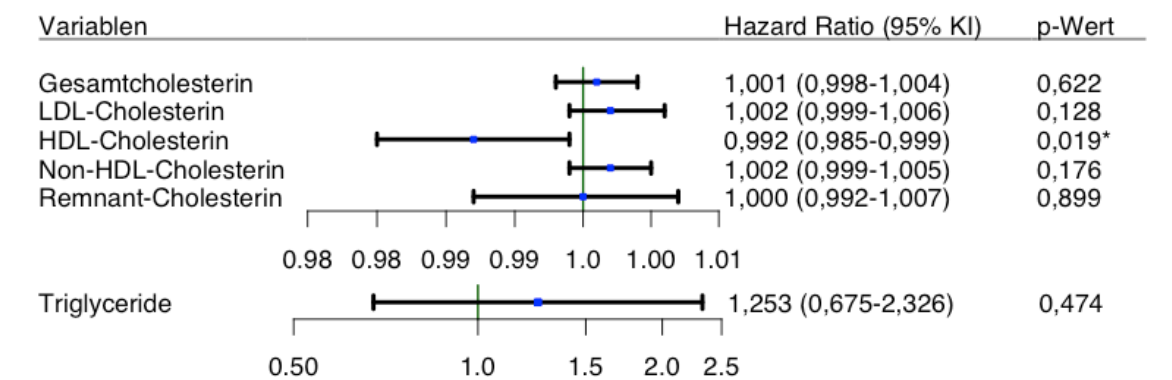
Ähnlich wie in den Analysen, in denen nur die Fettwerte zu Baseline betrachtet wurden, hat auch in den Modellen mit zeitabhängigen Lipidvariablen nur das HDL-Cholesterin einen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt Schlaganfall. Erneut führen hohe HDL-Cholesterinwerte hier zu einer Risikoreduktion (HR 0,992,  $p = 0,019$ ), die erneut nicht der Bonferroni-Korrektur standhält. Alle anderen zeitabhängigen Lipidvariablen haben keinen signifikanten Einfluss auf das Schlaganfallrisiko in der Studienpopulation.

Auf den Endpunkt Herzinfarkt hat, wie im zeitunabhängigen Fall, keine der betrachteten Lipidvariablen über den Zeitverlauf betrachtet einen signifikanten Einfluss.

### Endpunkt Tod



### Endpunkt Schlaganfall



### Endpunkt Herzinfarkt

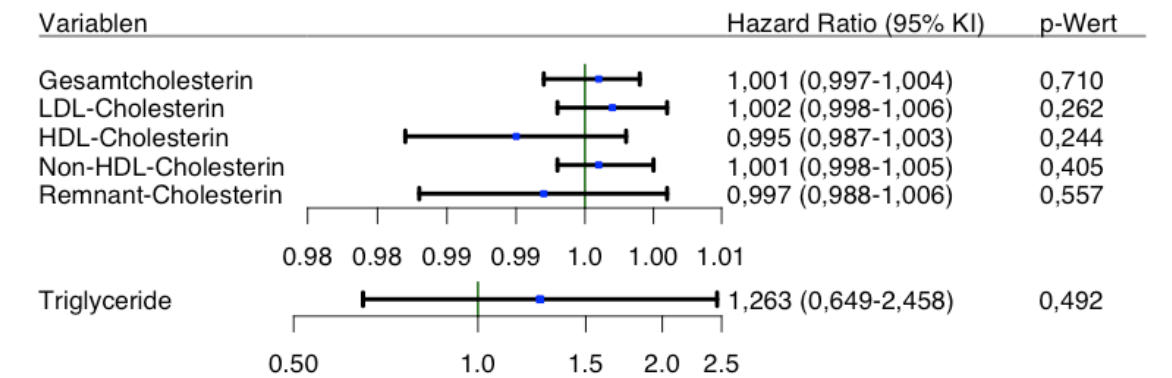


Abbildung 14: Forest-Plot der zeitabhängigen Cox-Regressionsmodelle, unadjustiert. Dargestellt sind die Hazard Ratios (HR) der univariaten Cox-Regressionsmodelle, in denen einer der Lipidwerte einem der Endpunkte gegenübergestellt wurde (blauer Punkt), mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) als Whiskers (schwarze Linien). Die Lipidvariablen wurden in diesen Modellen als zeitabhängige Kovariablen betrachtet. Die HR gibt an, wie sich das Risiko, einen entsprechenden Endpunkt zu erleiden, ändert, wenn ein Lipidwert um 1 mg/dL erhöht wird. HR größer als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoerhöhung kommt, HR kleiner als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoreduktion kommt. Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art an. \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nach Bonferroni-Korrektur wird ein Ergebnis als signifikant angesehen, wenn der p-Wert kleiner als 0,008 ist.

### 3.4.2 Adjustierte Cox-Regressionsmodelle

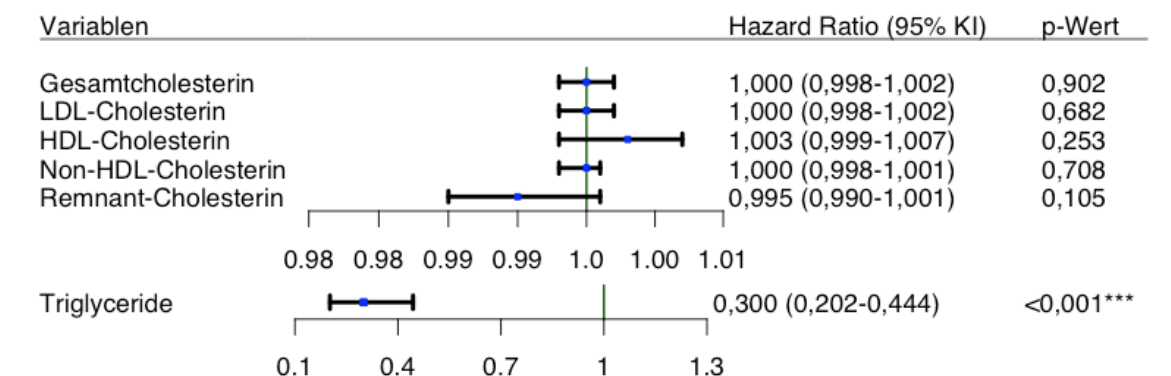
Im nächsten Schritt der Cox-Überlebensanalysen wurden nun die zeitabhängigen Lipidwerte gemeinsam mit Confoundern (teilweise auch in der zeitabhängigen Form) in Relation zu den Endpunkten gesetzt. Die Ergebnisse dieser Modelle lassen sich in Abbildung 15 ablesen. Ebenso wie im zeitunabhängigen Fall wurde das Alter für die Endpunkte Tod und Herzinfarkt als lineare Variable und für den Endpunkt Schlaganfall als um die 0 zentrierte und anschließend quadrierte Variable mit in die Analysen mit einbezogen.

Obwohl in den Modellen ohne Confoundervariablen alle zeitabhängigen Lipidwerte einen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt Tod hatten, verbleibt diese Risikoreduktion unter Einbezug der Confoundervariablen nur für die Triglyceride (HR 0,300,  $p < 0,001$ ). Erneut senken hohe Triglyceridwerte das Sterberisiko. Bei allen anderen Lipidvariablen konnte kein signifikanter Einfluss auf den Endpunkt Tod in die eine oder die andere Richtung nachgewiesen werden. Einbezogen wurden bei diesen Modellen als protektive Confoundervariablen mit einer Hazard Ratio kleiner als 1 das weibliche Geschlecht, Bewegung, systolischer Blutdruck und eGFR sowie als risikosteigernde Variablen das Alter, Albuminurie und Diabetes mellitus. In den Analysen mit den Expositionsvariablen Non-HDL-Cholesterin, Remnant-Cholesterin und Triglyceride wurde außerdem das Rauchen als risikosteigernd berücksichtigt. Hiervon wurden alle Variablen bis auf das Alter zeitabhängig betrachtet.

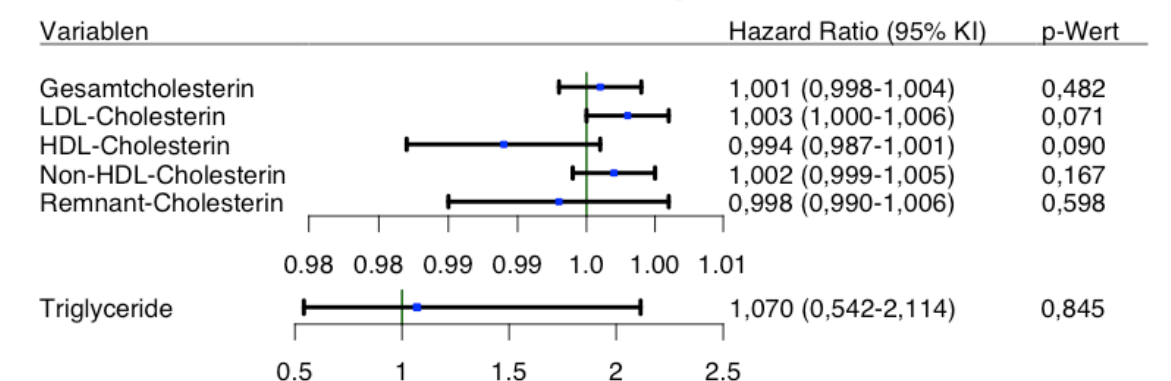
Auf die Endpunkte Schlaganfall hatte im adjustierten Modell keiner der betrachteten Lipidwerte einen signifikanten Einfluss. Auch auf den Endpunkt Herzinfarkt hat unter Einbezug von zeitabhängigen Confoundervariablen nur das LDL-Cholesterin einen signifikanten Einfluss ergeben ( $p = 0,048$ ), der jedoch nach Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant ausfällt. Dabei resultierte aus dem Modell eine Hazard Ratio von 1,004, sodass ein hohes LDL-Cholesterin hier das Auftreten von Herzinfarkten begünstigt. Bei allen anderen Lipidwerten konnte weder eine signifikante Risikosteigerung noch eine signifikante Risikoreduktion für das Auftreten von Herzinfarkten nachgewiesen werden.

In alle Analysen mit Endpunkt Schlaganfall außer in diejenige des Non-HDL-Cholesterins floss die eGFR (HR<1) mit ein. Für einige der Modelle wurden außerdem das Alter (quadriert), das Einkommen (HR>1), die Albuminurie (HR>1) und Bewegung (HR<1) als Confoundervariablen betrachtet. Die Modelle mit Endpunkt Herzinfarkt beinhalteten allesamt drei Confoundervariablen: weibliches Geschlecht (HR<1), CRP (HR>1) und eGFR (HR<1). Die Variablen Bewegung, Albuminurie, eGFR und CRP wurden hierbei im Zeitverlauf berücksichtigt.

### Endpunkt Tod



### Endpunkt Schlaganfall



### Endpunkt Herzinfarkt

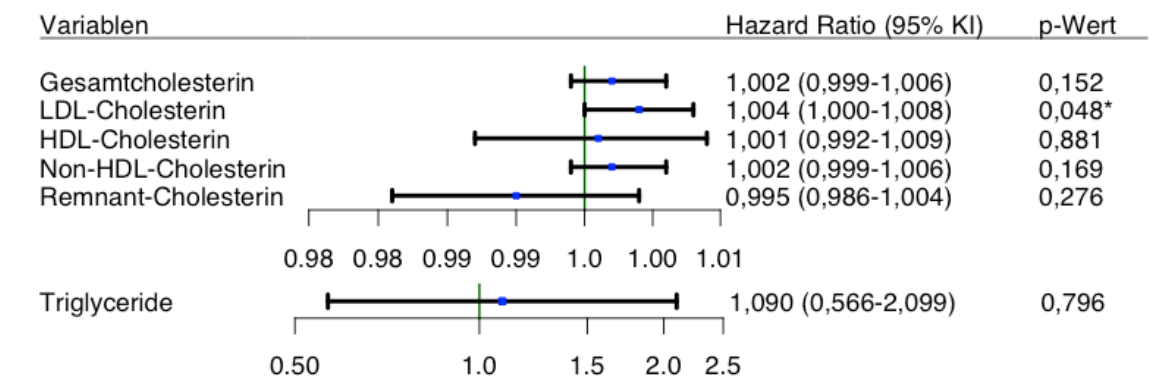


Abbildung 15: Forest-Plot der zeitabhängigen Cox-Regressionsmodelle adjustiert für zeitabhängige Confoundervariablen. Dargestellt sind die Hazard Ratios (HR) der multivariaten Cox-Regressionsmodelle, in denen einer der Lipidwerte einem der Endpunkte gegenübergestellt wurde (blauer Punkt), mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) als Whiskers (schwarze Linien). In die Analysen mit einbezogen wurden folgende Confounder-Variablen, falls sie signifikant waren ( $p_{in}=0.05$ ): Alter, Geschlecht, Einkommen, BMI-Kategorien, CRP, Rauchen, Alkoholkonsum, Albuminurie, Bewegung, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, eGFR, Lipidsenker. Die Lipidvariablen sowie alle Confounder-Variablen außer Geschlecht, Alter und Einkommen wurden in diesen Modellen als zeitabhängige Kovariablen betrachtet. Die HR gibt an, wie sich das Risiko, einen entsprechenden Endpunkt zu erleiden, ändert, wenn ein Lipidwert um 1 mg/dL erhöht wird. HR größer als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoerhöhung kommt, HR kleiner als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoreduktion kommt. Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art an. \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\*:  $p < 0,001$ . Nach Bonferroni-Korrektur wird ein Ergebnis als signifikant angesehen, wenn der p-Wert kleiner als 0,008 ist.

### 3.5 Cox-Regressionen der Confounder-Variablen

In einem letzten Schritt habe ich die Variablen betrachtet, die in den vorherigen Analysen als Confounder-Variablen betrachtet wurden, und nun deren eigenen Einfluss auf die drei Endpunkte Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt betrachtet. Dazu habe ich wieder Baseline-Analysen und Analysen mit einzelnen Confoundern als zeitabhängige Kovariablen jeweils als univariate Cox-Regressionsmodelle, also nur mit Einschluss jeweils einer Confoundervariable, durchgeführt.

#### 3.5.1 Baseline-Analysen

Die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionen mit den Werten der Confounder-Variablen zu Baseline sind für den Endpunkt Tod in Abbildung 16, für den Endpunkt Schlaganfall in Abbildung 17 und für den Endpunkt Herzinfarkt in Abbildung 18 in Form von Forest-Plots dargestellt.

Das Geschlecht der Probanden hatte einen signifikanten Einfluss auf den Endpunkt Tod ( $p$ -Wert  $<0,001$ ), nicht jedoch auf den Endpunkt Schlaganfall (0,325) und knapp auch nicht auf das Herzinfarkttrisiko (0,059). Es zeigte sich jedoch immer eine HR kleiner eins (Tod: HR 0,664, Schlaganfall: 0,880, Herzinfarkt: 0,756), was einen (nur auf den Endpunkt Tod signifikanten) protektiven Effekt des weiblichen Geschlechts zeigt, da „männlich“ mit 0 und „weiblich“ mit 1 codiert wurde. Somit war das Risiko von Frauen bei Baseline, zu sterben, geringer als das von vergleichbaren Männern.

Betrachten wir nun den BMI. Dieser wurde ebenfalls dichotom codiert, wobei die 0 für BMI-Werte unter  $30 \text{ kg/m}^2$  und die 1 für BMI-Werte über  $30 \text{ kg/m}^2$  stand. Diese Unterteilung in BMI-Kategorien hatte erneut nur auf den Endpunkt Tod einen signifikanten Einfluss ( $p=0,041$ ), wobei das Risiko von Probanden, die einen BMI über 30 hatten, zu sterben, geringer ausfiel (HR 0,841). Ein signifikanter Effekt auf die Endpunkte Herzinfarkt und Schlaganfall zeigte sich nicht.

Die Variable Einkommen wurde in drei Kategorien gruppiert, aufgeteilt nach einem monatlichen Einkommen  $<1000\text{€}$ ,  $1000\text{-}2000\text{€}$  und  $>2000\text{€}$ . Die

univariaten Cox-Analysen ergaben eine Risikoerhöhung von Probanden mit einem höheren Einkommen auf die Endpunkte Tod (HR 1,410,  $p < 0,001$ ) und Schlaganfall (HR 1,460,  $p = 0,002$ ). Es zeigte sich zwar auch eine Erhöhung des Herzinfarkttrisikos (HR 1,258), diese war jedoch nicht signifikant ( $p$ -Wert 0,099).

Die Variable Rauchen ist ebenfalls dichotom definiert, unterteilt darin, ob Probanden jemals für mindestens ein Jahr täglich geraucht haben (1) oder nicht (0). Es zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko von Rauchern, im Studienverlauf zu sterben (HR 1,406,  $p < 0,001$ ), jedoch ein nicht signifikanter Einfluss von Rauchen in der univariaten Analyse auf das Schlaganfall- (HR 0,853) oder Herzinfarkttrisiko (HR 1,186).

Die Confoundervariable Alkohol gibt an, ob Probanden zu Studienbeginn weniger als einmal im Monat, einmal im Monat bis zweimal pro Woche oder häufiger als zweimal pro Woche Alkohol tranken. Der Alkoholkonsum zu Baseline hatte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die drei Endpunkte. Ebenso verhält es sich mit dem C-reaktiven Protein, das keine signifikanten Resultate in der univariaten Analyse liefert.

Auch die Variable Bewegung wurde kategorisiert betrachtet: die Probanden sollten angeben, ob sie sich weniger als einmal pro Woche, ein- bis fünfmal pro Woche oder mehr als fünfmal pro Woche 30 Minuten oder mehr bewegten. Hierbei zeigte die Cox-Überlebensanalyse mit Werten zu Baseline einen protektiven Effekt von mehr Bewegung auf den Endpunkt Tod (HR 0,691,  $p < 0,001$ ), jedoch so gut wie keinen Einfluss auf das Herzinfarkt- oder Schlaganfallrisiko. Ebenso verhält es sich mit dem Vorliegen eines Diabetes mellitus, das zu Baseline das Risiko, im Verlauf der Studie zu versterben, deutlich (HR 1,506) und signifikant ( $p < 0,001$ ) erhöht. Auf die anderen beiden Endpunkte zeigte ein Diabetes jedoch keinen Einfluss.

Die für die Blutdruckvariable codierten Werte entstanden, indem aus zwei systolischen Blutdruckmessungen der Mittelwert genommen wurde. Die resultierenden Blutdruckwerte wurden in Zehnergruppen eingeteilt. Es fand sich jedoch in der univariaten Analyse weder ein Einfluss des Blutdrucks auf das

Todesrisiko noch auf die Auftretenswahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses, sprich eines Herzinfarktes oder eines Schlaganfalls.

Es wurde ebenfalls der Einfluss der beiden nephrologischen Variablen eGFR und Albuminurie auf die drei betrachteten Endpunkte berechnet. Die eGFR hat in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Endpunkte Tod und Herzinfarkt (in beiden Modellen  $p < 0,001$ ). Dabei hat eine hohe eGFR einen protektiven Effekt auf das Todes- (HR 0,962) und Herzinfarkt (HR 0,979). Auf das Schlaganfallrisiko hat die eGFR keinen signifikanten Effekt. Während das Vorhandensein einer Albuminurie zu Baseline risikoerhöhend auf den Endpunkt Tod (HR 2,180,  $p < 0,001$ ) und Herzinfarkt (HR 1,504,  $p = 0,011$ ) wirkte, zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf das Schlaganfallrisiko.

Als letzte Confounder-Variable wurde die Einnahme von lipidsenkender Medikation betrachtet. Diejenigen Probanden, die zu Baseline Lipidsenker einnahmen (codiert mit 1), hatten ein höheres Risiko (HR 1,193), zu versterben, als diejenigen, die keine Lipidsenker einnahmen (codiert mit 0). Auf den Endpunkt Herzinfarkt wirkte die Einnahme von Lipidsenkern ebenfalls risikoerhöhend (HR 1,347), was jedoch knapp nicht signifikant war ( $p = 0,051$ ). Auf den Endpunkt Schlaganfall (HR 1,053,  $p = 0,703$ ) hatte die Einnahme von Lipidsenkern bei Baseline in der univariaten Analysen keinen Effekt.

## Endpunkt Tod

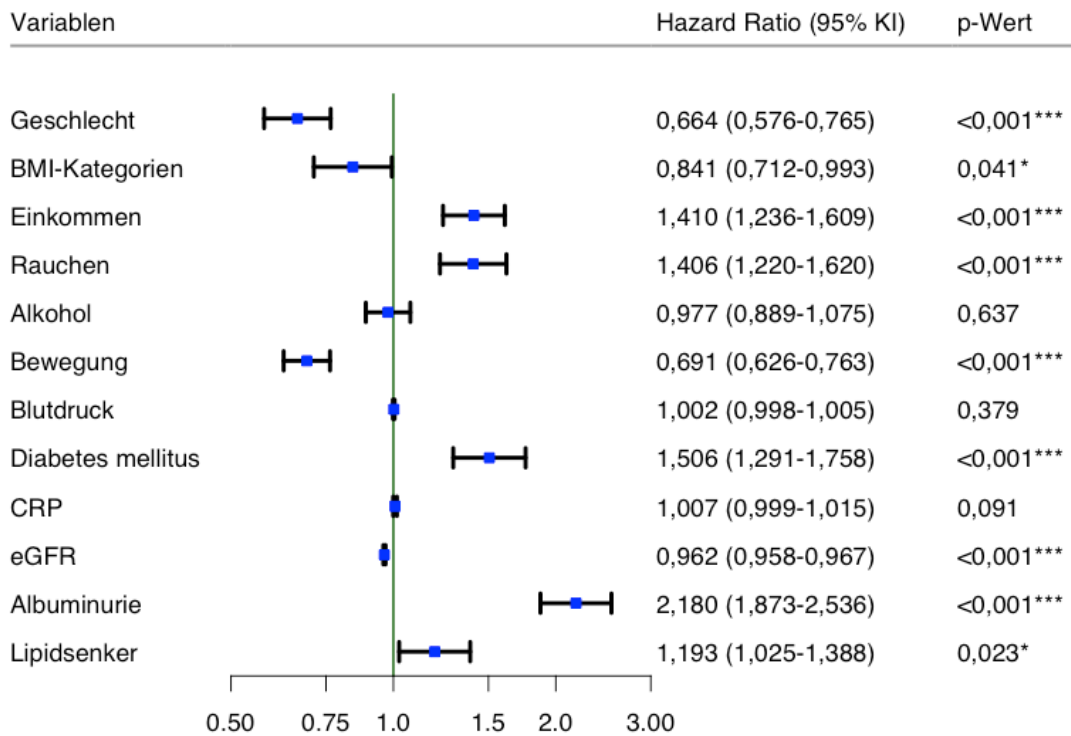


Abbildung 16: Forest-Plots der Cox-Regressionen mit Confounder-Variablen zu Baseline und dem Endpunkt Tod. Dargestellt sind die Hazard Ratios (HR) der univariaten Cox-Regressionen, in denen ein Confounder dem Endpunkt Tod gegenübergestellt wurde (blauer Punkt), mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) als Whiskers (schwarze Linien). Die HR gibt an, wie sich das Risiko, einen entsprechenden Endpunkt zu erleiden, ändert, wenn eine Confounder-Variable um eine Einheit erhöht wird oder wenn die Ausprägung „1“ (im Gegensatz zu „0“) auftritt. HR größer als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoerhöhung kommt, HR kleiner als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoreduktion kommt. Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art an. \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\*:  $p < 0,001$ .

## Endpunkt Schlaganfall

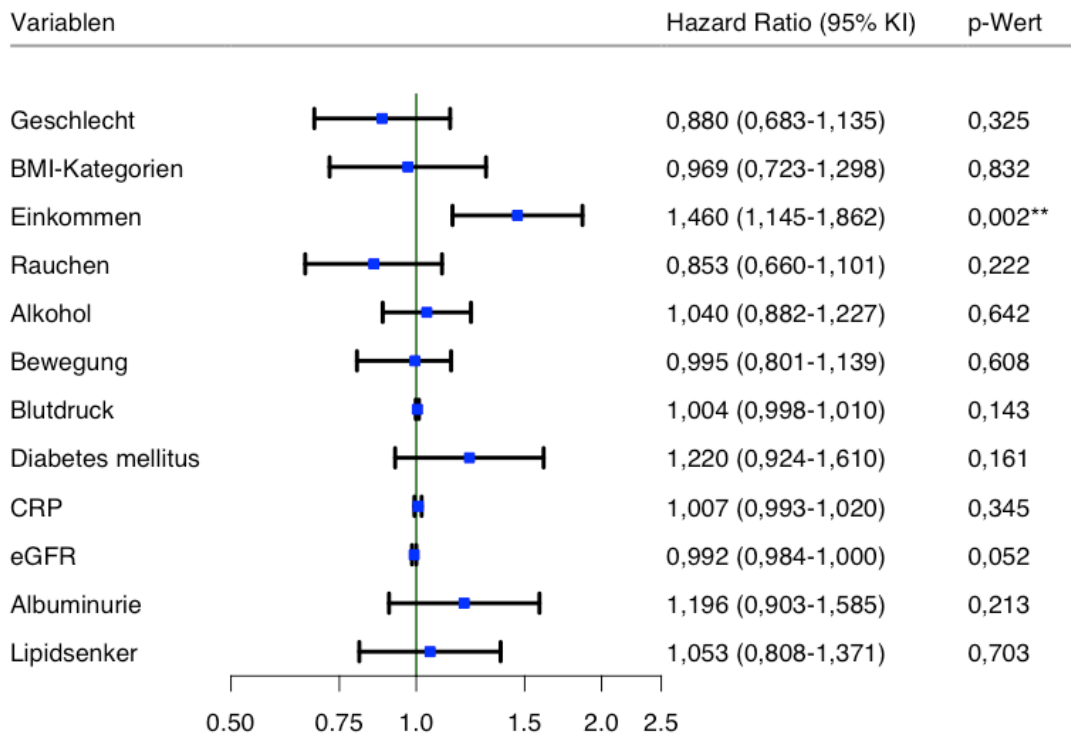


Abbildung 17: Forest-Plots der Cox-Regressionen mit Confounder-Variablen zu Baseline und dem Endpunkt Schlaganfall. Dargestellt sind die Hazard Ratios (HR) der univariaten Cox-Regreessionsmodelle, in denen ein Confounder dem Endpunkt Schlaganfall gegenübergestellt wurde (blauer Punkt), mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) als Whiskers (schwarze Linien). Die HR gibt an, wie sich das Risiko, einen entsprechenden Endpunkt zu erleiden, ändert, wenn eine Confounder-Variable um eine Einheit erhöht wird oder wenn die Ausprägung „1“ (im Gegensatz zu „0“) auftritt. HR größer als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoerhöhung kommt, HR kleiner als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoreduktion kommt. Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art an. \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\*:  $p < 0,001$ .

## Endpunkt Herzinfarkt

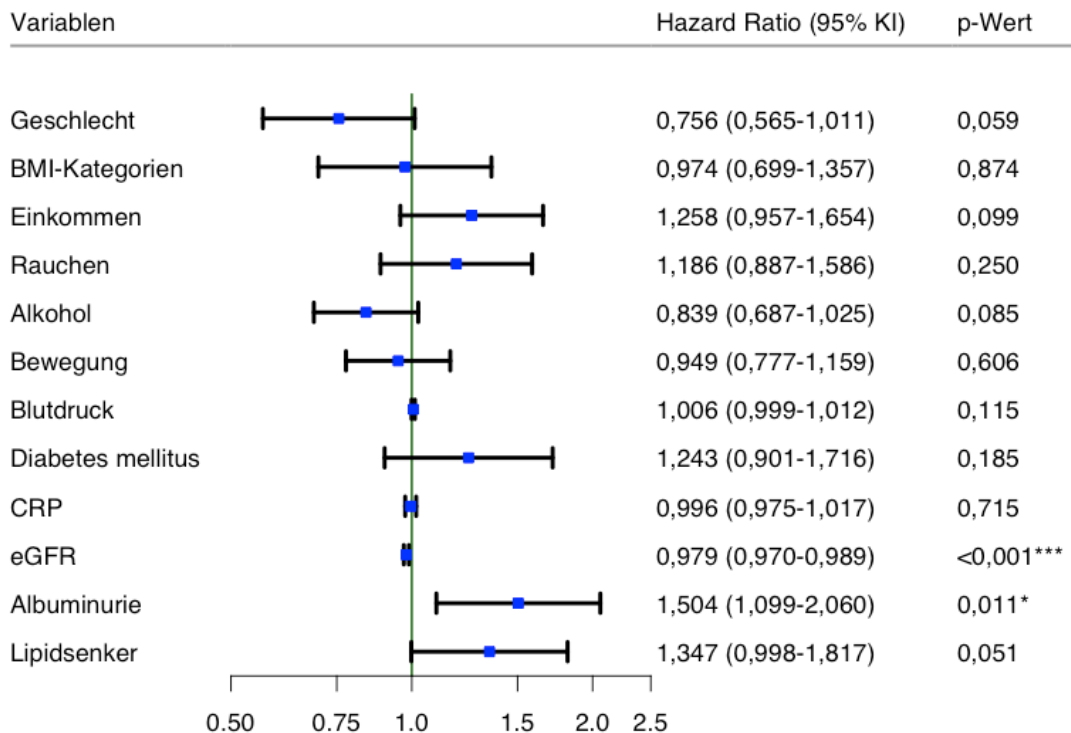


Abbildung 18: Forest-Plots der Cox-Regressionen mit Confounder-Variablen zu Baseline und dem Endpunkt Herzinfarkt. Dargestellt sind die Hazard Ratios (HR) der univariaten Cox-Regressionsmodelle, in denen ein Confounder dem Endpunkt Herzinfarkt gegenübergestellt wurde (blauer Punkt), mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) als Whiskers (schwarze Linien). Die HR gibt an, wie sich das Risiko, einen entsprechenden Endpunkt zu erleiden, ändert, wenn eine Confounder-Variable um eine Einheit erhöht wird oder wenn die Ausprägung „1“ (im Gegensatz zu „0“) auftritt. HR größer als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoerhöhung kommt, HR kleiner als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoreduktion kommt. Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art an. \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\*:  $p < 0,001$ .

### 3.5.2 Zeitabhängige Analysen

In einem zweiten Schritt wurden wieder, wie bereits in Abschnitt 3.4, einige Variablen, in diesem Fall die Confoundervariablen GFR, Albuminurie und Lipidsenker, als zeitabhängige Variablen betrachtet und hier deren Einfluss auf die drei Endpunkte in univariaten zeitabhängigen Cox-Regressionsmodellen betrachtet. Die Ergebnisse dieser zeitabhängigen Analysen sind als Forest-Plots in Abbildung 19 dargestellt.

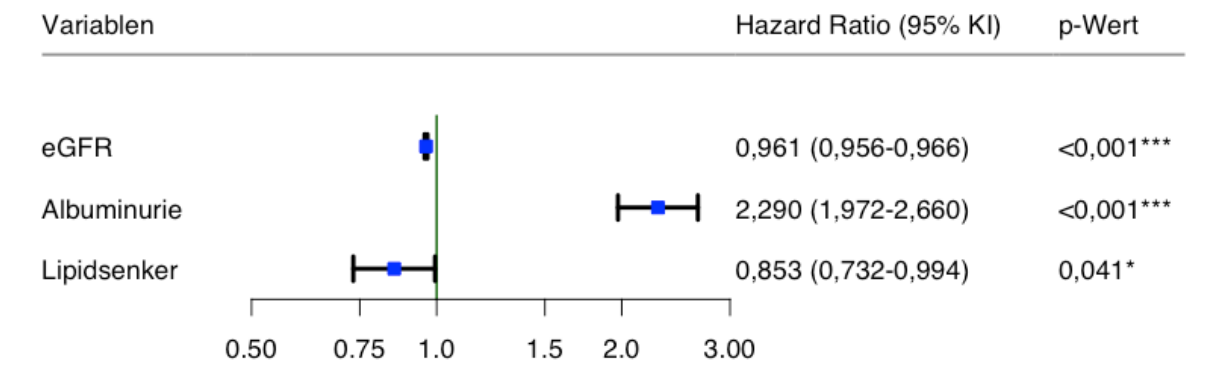
Hierbei ergab sich ein signifikanter Einfluss der eGFR auf alle drei Endpunkte ( $p < 0,001$  für Tod und Herzinfarkt,  $p = 0,003$  für Schlaganfall), wobei eine hohe

GFR, wie im zeitunabhängigen Fall, zu einer Risikoreduktion führte. Die Hazard Ratios für Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt lagen jeweils bei 0,961, 0,987 und 0,974.

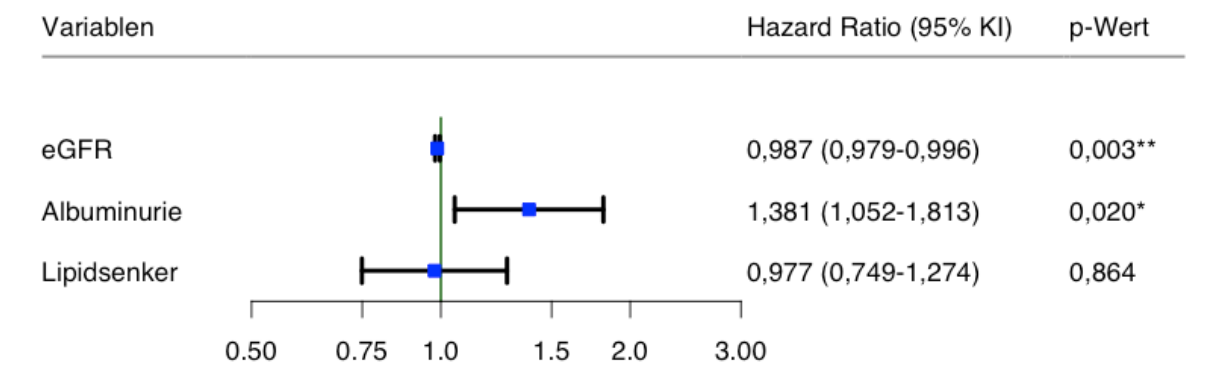
Die Albuminurie hat nach wie vor einen risikoerhöhenden Einfluss auf die Mortalität (HR 2,290,  $p < 0,001$ ), im Gegensatz zum nicht-zeitabhängigen Fall nun jedoch auch auf das Schlaganfallrisiko (HR 1,381,  $p = 0,020$ ). Auf das Herzinfarktisiko besteht im zeitabhängigen Fall kein signifikanter Einfluss mehr (HR 1,366,  $p = 0,054$ ).

Wird bei den Lipidsenkern mit einbezogen, ob diese im Verlauf der Studie neu an- oder abgesetzt werden, dreht sich der Einfluss der Lipidsenker auf das Sterbensrisiko um, sodass die Einnahme von Lipidsenkern nun knapp signifikant protektiv wirkt (HR 0,853,  $p = 0,041$ ). Auf die anderen beiden Endpunkte ergibt sich kein signifikanter Effekt (Schlaganfall: HR 0,997,  $p = 0,864$ , Herzinfarkt: HR 1,187,  $p = 0,268$ ).

### Endpunkt Tod



### Endpunkt Schlaganfall



### Endpunkt Herzinfarkt

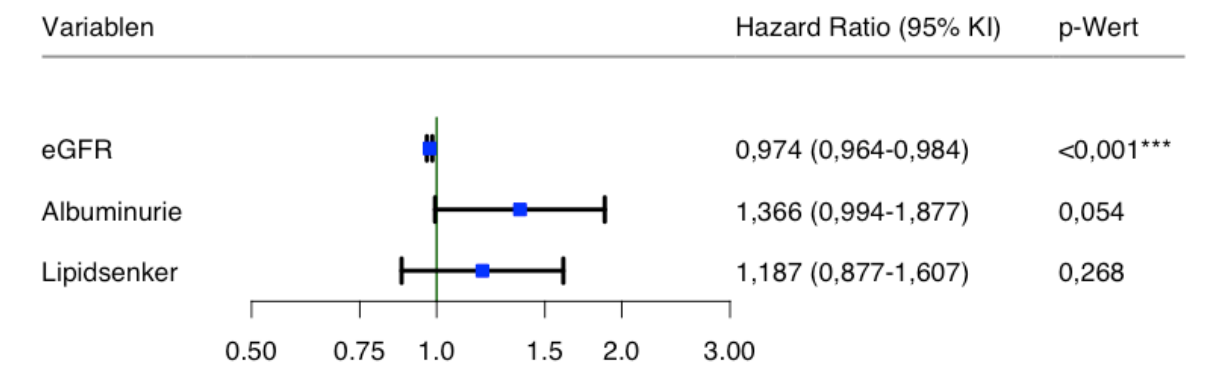


Abbildung 19: Forest-Plots der Cox-Regressionen mit zeitabhängigen Confounder-Variablen. Dargestellt sind die Hazard Ratios (HR) der univariaten Cox-Regressionsmodelle, in denen die Confounder eGFR, Albuminurie und Lipidsenker den drei Endpunkten gegenübergestellt wurde (blauer Punkt), mit dem 95%-Konfidenzintervall (KI) als Whiskers (schwarze Linien). Dabei wurden die Confounder-Variablen als zeitabhängige Kovariablen betrachtet. Die HR gibt an, wie sich das Risiko, einen entsprechenden Endpunkt zu erleiden, ändert, wenn eine Confounder-Variablen um eine Einheit erhöht wird oder wenn die Ausprägung „1“ (im Gegensatz zu „0“) auftritt. HR größer als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoerhöhung kommt, HR kleiner als 1 bedeuten, dass es zu einer Risikoreduktion kommt. Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art an. \*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ , \*\*\*:  $p < 0,001$ .

## **4 Diskussion**

### **4.1 Beschreibung der Ergebnisse**

In dieser Arbeit wurden die Daten von 2069 Probanden der Berlin Initiative Studie an bis zu fünf Studienterminen betrachtet. Es wurden Überlebensanalysen ausgehend von der Höhe verschiedener Lipidwerte sowohl zu Baseline als auch im Zeitverlauf, also unter Einbezug von zeitabhängigen Kovariablen, durchgeführt. Dabei wurde der Einfluss von den sechs Expositionsvariablen Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Non-HDL-Cholesterin, Remnant-Cholesterin und Triglyceriden, auf die drei Endpunkte Tod jeglicher Ursache, Schlaganfall und Herzinfarkt beurteilt. Adjustiert wurden die Modelle für die Confounder-Variablen Alter, Geschlecht, BMI-Kategorien, Rauchen, Alkohol, Bewegung, CRP, Albuminurie, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, GFR und der Einnahme von Lipidsenkern. In die Cox-Regressionen wurden nur jene Probanden eingeschlossen, die vor Studieneintritt kein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben (Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.2). Insgesamt konnte in wenigen der Modelle ein signifikanter Einfluss der Höhe der Lipidwerte auf das Risiko von kardiovaskulären und Mortalitätsereignissen nachgewiesen werden. Das Herzinfarkttrisiko wurde bei Betrachtung zu Baseline durch hohe Gesamtcholesterin-, LDL- und Non-HDL-Werte und durch hohe LDL-Cholesterinwerte im Zeitverlauf signifikant gesteigert. Alle anderen Analysen, die zu einem signifikanten Ergebnis kamen, zeigten eine Risikoreduktion durch erhöhte Lipidwerte für den jeweils betrachteten Endpunkt.

### **4.2 Diskussion der Variablen zu Baseline**

#### **4.2.1 Altersverteilung**

In dieser Arbeit wurden fast ausschließlich Probanden über 70 Jahren betrachtet, mit Ausnahme von 2 Probanden, die zur Baseline-Visite noch 69 Jahre alt waren. Viele Studien, die ich im Folgenden diskutieren werde, schlossen Probanden jeden Alters oder sogar nur bis hin zu einem bestimmten maximalen Alter ein. Es gibt jedoch auch einige Studien, die spezifisch auf den Zusammenhang von

Lipidwerten und CV-Ereignissen und Mortalität in älteren Probanden eingehen (Anum and Adera, 2004, Iversen et al., 2009, Tikhonoff et al., 2005, Krumholz et al., 1994, Sniderman et al., 2016). Auf diese Studien werde ich später ein besonderes Augenmerk legen.

## **4.2.2 Verteilung der Lipidwerte**

### *4.2.2.1 Vergleich mit Vorgaben in den Leitlinien*

Zu Baseline lag das Gesamtcholesterin der Probanden der BIS im Mittel bei etwa 212 mg/dL, das LDL-Cholesterin lag bei etwa 125 mg/dL und das HDL-Cholesterin bei 58 mg/dL. Non-HDL-Cholesterin, Remnant-Cholesterin und Triglyceride lagen bei durchschnittlich jeweils 154 mg/dL, 29 mg/dL und 162 mg/dL. In den Leitlinien (siehe Abschnitte 1.4.2 und 1.4.3) werden vor allem Empfehlungen für die Höhe des LDL-Cholesterins, Non-HDL-Cholesterins und der Triglyceride getroffen. Hinsichtlich der Höhe der LDL-Cholesterinwerte empfehlen Mach et al. (2020) in der ESC/EAS-Leitlinie je nach Risikokonstellation, das LDL-Cholesterin auf unter 116 mg/dL bei geringem kardiovaskulären Risiko, auf unter 100 mg/dL bei moderatem CV-Risiko, auf unter 70 mg/dL bei hohem und auf unter 55 mg/dL bei sehr hohem CV-Risiko zu senken. Der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert der in dieser Arbeit betrachteten Kohorte liegt somit über all diesen Empfehlungen. Betrachtet man zusätzlich die Quartile in Tabelle 5, sieht man direkt, dass 75% der Probanden sogar einen Wert von über 95 mg/dL haben, also nur die Zielsetzung bei niedrigem und moderatem CV-Risiko erreichen würden. Das Non-HDL-Cholesterin soll bei moderatem CV-Risiko auf unter 130 mg/dL, bei hohem CV-Risiko auf unter 100 mg/dL und bei sehr hohem CV-Risiko auf unter 85 mg/dL gesenkt werden (Mach et al., 2020). Erneut liegt der Durchschnittswert der BIS-Kohorte mit 154 mg/dL über allen von der Leitlinie gesetzten Zielwerten, und die 25. Perzentile, die bei 122 mg/dL liegt, erfüllt wieder nur die Vorgaben, die bei moderatem CV-Risiko gelten würden. Für die Triglyceride empfiehlt die Leitlinie eine Senkung auf unter 150 mg/dL, was logarithmiert 2,18 mg/dL entspricht. Dies wird immerhin von etwa 50% der Kohorte erreicht (Median: 141.3 mg/dL oder 2,15 mg/dL logarithmiert, siehe Tabelle 5). Insgesamt zeigt sich jedoch, dass in

der BIS-Kohorte die Lipidwerte in Bereichen liegen, in denen bei Vorliegen eines kardiovaskulären Risikoprofils laut Leitlinien eine Lipidsenkung angezeigt wäre. Jedoch muss auch bedacht werden, dass dadurch, dass die Population der BIS über 70 Jahre alt ist, die Empfehlungen der Leitlinien nicht uneingeschränkt gelten und dass beispielsweise das Konsensuspapier der DKG und DGGG (Rittger et al., 2022), das für diese Altersgruppe, also die über 70-jährigen, gilt, nur eine Erwägung von Lipidsenkern vorsieht, also eine schwächere Empfehlung ausspricht als die ESC/EAS-Leitlinie.

#### *4.2.2.2 Höhe der berechneten Lipidwerte*

Tabelle 3 zeigt die demographischen Daten und die Verteilung der verschiedenen in dieser Arbeit betrachteten Lipidwerte bei Baseline. Auffällig und daher an dieser Stelle zu erwähnen ist die Spannweite des Remnant-Cholesterins. Es zeigen sich nämlich negative Werte bis hin zu -31 mg/dL über alle Visiten hinweg. Hierbei ist zu beachten, dass das Remnant-Cholesterin rechnerisch aus dem Gesamtcholesterin, dem HDL-Cholesterin und dem LDL-Cholesterin bestimmt wurde. Diese drei Werte wurden im Zuge der BIS erhoben, unterliegen also gegebenenfalls labortechnischen Schwankungen. Außerdem ist es möglich, dass es eine gewisse Überschneidung zwischen dem LDL-Cholesterin und dem HDL-Cholesterin gibt, welche dann für die Berechnung des Remnant-Cholesterins doppelt ins Gewicht fällt. In der Literatur wird gegenwärtig viel diskutiert, ob die Erhebung des Remnant-Cholesterins mittels Rechnung oder mittels eines direkten labortechnischen Nachweises, welcher jedoch schwierig und teuer ist, zu bevorzugen ist (Sandesara et al., 2019, Nordestgaard, 2016, Varbo et al., 2015). All diese Überlegungen können jedoch für die Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit hintenangestellt werden, da die Hazard Ratio, die im Zuge der Cox-Regressionen berechnet wurde, ein Verhältnis angibt, um wie viel höher oder niedriger das momentane Risiko eines jeweiligen Endpunkts pro 1 mg/dL Änderung eines Lipidwertes ausfällt. Es handelt es sich somit um ein relatives Ergebnis, die Lage der absoluten Remnant-Cholesterinwerte ist also nicht ausschlaggebend. Wichtig ist auch, dass bei allen Probanden zu den jeweiligen Visiten die Labormessungen mit denselben Assays durchgeführt wurden, sodass die Messungen und auch die Berechnung des

Remnant-Cholesterins über die gesamte Studienkohorte hinweg konsistent sind und in dieser Hinsicht keine Variabilität zwischen den Probanden besteht. All diese Überlegungen treffen auch auf das Non-HDL-Cholesterin zu, welches, wie das Remnant-Cholesterin, aus labortechnisch bestimmten Werten berechnet wurde, nämlich als Differenz des Gesamtcholesterins und des HDL-Cholesterins. Auch wenn die Höhe der Non-HDL-Cholesterinwerte plausibel erscheint, lässt sich nicht ausschließen, dass es durch die Berechnung der Werte zu einer Verzerrung gekommen sein mag. In diesem Fall würden jedoch auch die oben genannten Gründe greifen, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich des Non-HDL-Cholesterins nicht beeinträchtigt ist.

#### **4.2.3 Anteil der Lipidsenkereinnahme**

In der BIS wurde zu jeder Visite erhoben, ob lipidsenkende Medikation genommen wurde, wobei hierunter die Einnahme von Statinen und Fibraten (ATC-Codes C10A und C10B) fiel. Eine internationale europäische Querschnittsstudie mit 5888 Probanden, die allesamt Lipidsenker zur Primär- oder Sekundärprävention einnahmen ergab, dass 94% der Teilnehmer Statine einnahmen und etwa 4% Fibrate. Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren wurden von 11% und 1% der Studienteilnehmer zur Lipidsenkung verwendet. Diese Anteile unterschieden sich kaum zwischen der Kohorte, die Lipidsenker zur Primärprävention einnahm, und jenen Probanden, die ein sekundärpräventives Ziel verfolgten (Ray et al., 2021). Dass sich die Prozentzahlen nicht auf 100% aufsummieren, kommt dadurch zustande, dass manche Probanden auch mehrere Präparate einnahmen. Diese Studie zeigt jedoch, dass mit den in der BIS aufgezeichneten Lipidsenkern ein Großteil der in Patienten zur Primär- und Sekundärprävention eingenommenen Medikation abgedeckt wird. Sundvall et al. (2022) zeigten in ihrer Querschnittsstudie, die an der gesamten schwedischen Population über 65 durchgeführt wurde, dass in der Kohorte der 65- bis 84-jährigen im Jahr 2009 etwa 23% Statine einnahmen, dieser Anteil stieg bis 2015 leicht auf 25%. In der Kohorte der über 85-jährigen lag der Anteil derer, die Statine einnahmen, deutlich niedriger bei 11% im Jahr 2009 und 16% im Jahr 2015. Im Vergleich zu diesen Daten lag die Prävalenz der Lipidsenkereinnahme in der BIS-Population deutlich höher: zu Baseline (2009-2011) nahmen 37,7%

der Probanden Statine oder Fibrate ein, im Verlauf der Studie stieg dieser Anteil auf bis zu 41,4% an.

### 4.3 Einfluss der Lipidwerte auf Mortalität, Schlaganfall und Herzinfarkt

Im folgenden Abschnitt werde ich die Ergebnisse dieser Arbeit in Bezug auf den Einfluss der Lipidwerte auf die betrachteten Endpunkte Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt diskutieren und in den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft einordnen. Die hierzu herangezogenen Studien sind in Tabelle 9 dargestellt.

*Tabelle 9: Studien, die für die Diskussion der verschiedenen Lipidwerte herangezogen wurden. SD= Standardabweichung, IQR= Interquartilsrange. Die Tendenz gibt an, wie sich das Risiko, einen Endpunkt zu erleiden, verändert, wenn die Höhe des jeweiligen Lipidwertes steigt. \*Die Altersverteilung unterscheidet sich für alle in dieser Metaanalyse betrachteten Studien. \*\*Das Alter wurde nur als Größe bestimmter Altersgruppen angegeben. \*\*\*Die Altersverteilung wurde nur für nach Höhe der betrachteten Lipidwerte unterteilte Gruppen angegeben.*

<b>Studie</b>	<b>Fallzahl, n</b>	<b>Alter in Jahren</b>	<b>Lipidwert</b>	<b>Tendenz</b>
<b>Lewington et al. (2007)</b>	892.337	Spannweite 40-89	Gesamt- cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Stampfer et al. (1991)</b>	14.916	Mittelwert 59,0 Spannweite 40-84	Gesamt- cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Jung et al. (2022)</b>	1.055.309	—*	Gesamt- cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Stamler et al. (2000)</b>	81.488	Spannweite 18- 39	Gesamt- cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Yi et al. (2019)</b>	12.845.017	Mittelwert 44,4 Spannweite 18-99	Gesamt- cholesterin	U-förmiger Zusammenhang
<b>Yi et al. (2018)</b>	503.340	Spannweite 40-80	Gesamt- cholesterin	U-förmiger Zusammenhang
<b>Anum and Adera (2004)</b>	Keine Angabe	Über 65	Gesamt- cholesterin	Risikoerhöhung bei über 65- jährigen, kein Einfluss bei über 80-jährigen
<b>Weverling-Rijnsburger et al. (1997)</b>	724	Median 89	Gesamt- cholesterin	Risikoerniedrigung

<b>Studie</b>	<b>Fallzahl, n</b>	<b>Alter in Jahren</b>	<b>Lipidwert</b>	<b>Tendenz</b>
<b>Liang et al. (2017)</b>	3.090	Mittelwert 73,3 SD 10,4	Gesamt- cholesterin	Risikoerniedrigung
<b>Iversen et al. (2009)</b>	10.476	Spannweite 40-93	Gesamt- cholesterin LDL- Cholesterin	Einfluss nimmt im Alter ab Einfluss im Alter nimmt ab
<b>Sniderman et al. (2016)</b>	20.758	— <sup>**</sup>	Gesamt- cholesterin Non-HDL- Cholesterin	Einfluss nimmt im Alter ab Einfluss nimmt im Alter ab
<b>Krumholz et al. (1994)</b>	997	Mittelwert 78,8 SD 5,9	Gesamt- cholesterin LDL- Cholesterin	Kein Einfluss Kein Einfluss
<b>Genser and Marz (2006)</b>	97.861	—	LDL- Cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Varbo et al. (2015)</b>	97.962	— <sup>***</sup>	LDL- Cholesterin Remnant- Cholesterin	U-förmiger Zusammenhang Risikoerhöhung
<b>Collaboration (2015)</b>	174.149	Frauen: Mittelwert 65,1 SD 9,1 Männer: Mittelwert 61,8 SD 9,5	LDL- Cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Boekholdt et al. (2012)</b>	62.154	— <sup>*</sup>	LDL- Cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Gaba et al. (2023)</b>	6.635	— <sup>***</sup>	LDL- Cholesterin Non-HDL- Cholesterin	Risikoerhöhung Risikoerhöhung
<b>Mortensen and Nordestgaard (2020)</b>	91.131	Median 56 IQR 47-65	LDL- Cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Ravnskov et al. (2016)</b>	68.094	Über 65	LDL- Cholesterin	Einfluss im Alter nimmt ab
<b>Tikhonoff et al. (2005)</b>	3.120	Mittelwert 73,8 SD 5,3	LDL- Cholesterin	Kein Einfluss
<b>Gordon et al. (1989)</b>	15.252	Spannweite 30-69	HDL- Cholesterin	Risikoerniedrigung
<b>Di Angelantonio et al. (2009)</b>	302.430	Mittelwert 59 SD 8	HDL- Cholesterin Non-HDL- Cholesterin Triglyceride	Risikoerniedrigung Risikoerhöhung Kein Einfluss
<b>Castelli et al. (1986)</b>	1.605	Mittelwert Männer: 61, Frauen: 62	HDL- Cholesterin	Risikoerniedrigung

<b>Studie</b>	<b>Fallzahl, n</b>	<b>Alter in Jahren</b>	<b>Lipidwert</b>	<b>Tendenz</b>
<b>Pekkanen et al. (1990)</b>	60.502	— <sup>***</sup>	HDL-Cholesterin	Risikoerniedrigung
<b>Ko et al. (2016)</b>	631.762	Mittelwert 57,2 SD 11,3	HDL-Cholesterin	U-förmiger Zusammenhang
<b>Madsen et al. (2017)</b>	116.508	Median (IQR): Männer: 58 (48-68) Frauen: 57 (47-67)	HDL-Cholesterin	U-förmiger Zusammenhang
<b>Trimarco et al. (2022)</b>	11.987	— <sup>***</sup>	HDL-Cholesterin	U-förmiger Zusammenhang
<b>Suh et al. (2022)</b>	2.152	— <sup>***</sup>	Non-HDL-Cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Johannesen et al. (2021)</b>	13.015	— <sup>***</sup>	Non-HDL-Cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Johannesen et al. (2022)</b>	104.618	Spannweite 20-100	Non-HDL-Cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Harari et al. (2017)</b>	4.832	Mittelwert 42,1 SD 12,1	Non-HDL-Cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Zeng et al. (2022)</b>	12.574	Mittelwert 44,29 SD 16,37	Non-HDL-Cholesterin	U-förmiger Zusammenhang
<b>Xiao et al. (2023a)</b>	621.164	Median 72, IQR 68-77	Non-HDL-Cholesterin	U-förmiger Zusammenhang
<b>Li et al. (2022)</b>	38.556	Spannweite 18-98	Remnant-Cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Wadström et al. (2023)</b>	87.192	Spannweite 20-69	Remnant-Cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Quispe et al. (2021)</b>	17.532	Mittelwert 52,3 SD 17,9	Remnant-Cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Castaner et al. (2020)</b>	6.901	Mittelwert 67,0 SD 6,17	Remnant-Cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Varbo et al. (2013)</b>	73.513	— <sup>*</sup>	Remnant-Cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Xiao et al. (2023b)</b>	4.680	Mittelwert 79,3 SD 2,5	Remnant-Cholesterin	Risikoerhöhung
<b>Freiberg et al. (2008)</b>	13.956	Spannweite 20-93	Triglyceride	Risikoerhöhung
<b>Stavenow and Kjellström (1999)</b>	12.510	Spannweite 46-49	Triglyceride	Risikoerhöhung
<b>Nordestgaard et al. (2007)</b>	13.981	Spannweite 20-93	Triglyceride	Risikoerhöhung
<b>Jeppesen et al. (1998)</b>	2.906	Mittelwert 63 Spannweite 53-74	Triglyceride	Risikoerhöhung
<b>Stensvold et al. (1993)</b>	49.593	Spannweite 35-49	Triglyceride	Risikoerhöhung
<b>Hokanson and Austin (1996)</b>	57.277	— <sup>*</sup>	Triglyceride	Risikoerhöhung

### 4.3.1 Gesamtcholesterin

Aufgrund der Rolle des Cholesterins in der Pathogenese der Atherosklerose (Abschnitt 1.2) erscheint es wahrscheinlich, dass erhöhte Cholesterinwerte zur Entstehung von Atherosklerose und atherosklerotisch bedingten Folgeerkrankungen wie Herzinfarkten und Schlaganfällen beitragen, und, da diese zu den häufigsten Todesursachen zählen (Diseases and Injuries, 2020), erhöhte Cholesterinwerte auch mit erhöhten Mortalitätsraten verbunden sind. Diese Hypothese wird, wie in den folgenden Abschnitten diskutiert wird, von zahlreichen Autoren unterstützt, während die Ergebnisse dieser Arbeit teilweise gegensätzliche Aussagen liefern.

Wird der Effekt des Gesamtcholesterins auf den Endpunkt Tod betrachtet, zeigten die Modelle dieser Arbeit eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos in den nicht-adjustierten Modellen sowohl mit den Cholesterinwerten zu Baseline als auch im Zeitverlauf (HR für beide Modelle 0,996), die jedoch an Signifikanz verloren, sobald für Kovariablen adjustiert wurde. Auf den Endpunkt Schlaganfall hatte das Gesamtcholesterin in keiner Analyse einen signifikanten Einfluss, und das Herzinfarktisiko wurde in dem Modell mit dem Gesamtcholesterin zu Baseline mit Einbezug von Confounder-Variablen gesteigert (HR 1,006). Bei der Betrachtung des Gesamtcholesterins im Zeitverlauf war das Modell jedoch nicht mehr signifikant. In der Literatur wurde vielfach ein erhöhtes Risiko für die drei hier betrachteten Endpunkte durch eine Erhöhung der Cholesterinwerte gezeigt (Lewington et al., 2007, Stampfer et al., 1991). In einer Metaanalyse wurden 8 Studien verglichen, die den Effekt vom Gesamtcholesterin auf Mortalität infolge von koronarer Herzerkrankung und kardiovaskuläre Mortalität darstellten, und es ergab sich eine kombinierte Hazard Ratio von 1,27 (Jung et al., 2022). Auch Stamler et al. (2000) zeigten bei erhöhten Gesamtcholesterinwerten ein erhöhtes Risiko für Gesamtmortalität und Mortalität infolge von koronaren Herzerkrankungen und Herzinfarkten. Andere Studien wiederum zeigten einen U-förmigen Zusammenhang von Gesamtcholesterinwerten und Mortalität (Yi et al., 2019) beziehungsweise Schlaganfällen (Yi et al., 2018). Besonderes Augenmerk muss auf das Alter der Probanden in der BIS-Kohorte gelegt werden, da diese fast ausschließlich über

70 Jahre alt sind. In Studien, die an über 70-jährigen durchgeführt wurden, zeigten sich widersprüchliche oder weniger aussagekräftige Ergebnisse als in jüngeren Populationen. So hatte die Erhöhung des Mortalitätsrisikos durch erhöhte Gesamtcholesterinwerte bei Lewington et al. (2007) auch in der Gruppe der 70- bis 89-jährigen Bestand. In der Studie von Anum and Adera (2004) ergab eine Erhöhung des Gesamtcholesterins in der Gruppe der über 65-jährigen zwar noch eine Risikoerhöhung für Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität, die aber in der Gruppe der über 80-jährigen nicht mehr Bestand hatte. Einige Studien zeigten, so wie die Ergebnisse dieser Arbeit, eine inverse Assoziation von Gesamtcholesterinwerten mit Mortalität, dass also erhöhte Cholesterinwerte das Überleben verlängern, was jedoch dadurch begründet wurde, dass in jenen Probandengruppen mit niedrigen Gesamtcholesterinwerten die Sterblichkeit aus nicht-kardiovaskulär bedingten Todesursachen erhöht war (Weverling-Rijnsburger et al., 1997, Liang et al., 2017). Iversen et al. (2009) und Sniderman et al. (2016) zeigten, dass der Einfluss des Gesamtcholesterins auf Herzinfarkte und koronare Herzerkrankungen im Alter abnimmt, und in der Studie von Krumholz et al. (1994) konnte kein signifikanter Effekt auf Mortalität oder Herzinfarkte nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit reihen sich also in die Studien, die an älteren Probanden durchgeführt wurden, ein, da das Gesamtcholesterin in einigen Modellen invers mit der Gesamtmortalität assoziiert war, was jedoch auch nicht-kardiovaskuläre Gründe haben könnte, und auf die Endpunkte Schlaganfall und Herzinfarkt meist kein signifikanter Einfluss in jegliche Richtung nachgewiesen werden konnte.

#### **4.3.2 LDL-Cholesterin**

Eine Erhöhung des LDL-Cholesteringehalts im Blut wird als eine der wichtigsten Ursachen für die Entstehung von Atherosklerose und somit als wichtiger Risikofaktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen angesehen (siehe Abschnitt 1.2). Daher empfehlen auch nationale und internationale Leitlinien, zur Senkung des kardiovaskulären Risikos die Blutlipide zu senken, und den Therapieerfolg an dem LDL-Cholesteringehalt im Blut fest zu machen

(Visseren et al., 2021, Mach et al., 2020, Ludt et al., 2017, Hamann et al., 2022, Rittger et al., 2022). Die Anzahl an Studien, die erhöhte LDL-Cholesterinwerte mit einem steigenden Risiko für CV-Ereignisse sowie mit einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos in Verbindung setzen, ist überwältigend. Genser and Marz (2006) kamen in ihrer Metaanalyse von 18 Studien mit über 116.000 Patienten zu dem Ergebnis, dass niedrige LDL-Cholesterinwerte mit einem niedrigeren Risiko für Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt assoziiert waren. So führte ein um 1 mmol/L (39 mg/dL) niedrigerer LDL-Cholesterinspiegel zu einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 15,4%, das Risiko eines nicht-tödlichen Herzinfarktes oder eines kardial bedingten Todes war um 25,2% geringer und die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalles war pro 1 mmol/L niedrigerem LDL-Cholesterin um 23,8% geringer. Auch andere Studien und Metaanalysen kamen zu dem Ergebnis, dass höhere LDL-Cholesterinspiegel im Blut mit einem erhöhten Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Gesamtmortalität assoziiert sind (Varbo et al., 2015, Collaboration, 2015, Boekholdt et al., 2012, Gaba et al., 2023). Die Studienlage in Patienten über 70 Jahren führt zu weniger homogenen Ergebnissen. In ihrer Auswertung der Copenhagen General Population Study, für die insgesamt über 90.000 Probanden rekrutiert wurden, betrachteten Mortensen and Nordestgaard (2020) über 13.000 Patienten in den Altersgruppen über 70 Jahren, die zuvor kein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben und zeigten für jene Gruppen in den adjustierten Modellen Hazard Ratios von 1,25 und 1,28 für das Auftreten von Herzinfarkten pro 1 mmol/L Steigerung des LDL-Cholesterinwertes. Es konnte jedoch auch mehrfach gezeigt werden, dass mit zunehmendem Alter der Einfluss des LDL-Cholesterins auf Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse abnimmt (Iversen et al., 2009, Ravnskov et al., 2016) und in der Gruppe der über 65 beziehungsweise 70-jährigen teilweise gar nicht mehr vorhanden ist (Tikhonoff et al., 2005, Krumholz et al., 1994). Die Ergebnisse dieser Arbeit passen zu letzterer Studienlage, da in dieser Arbeit eine Reduktion des Mortalitätsrisikos durch eine Erhöhung des LDL-Cholesterins (HR 0,996) signifikant nachgewiesen wurde. Dieses Ergebnis bestätigte sich auch, wenn das LDL-Cholesterin im Zeitverlauf betrachtet wurde; eine Erhöhung des LDL-Cholesterins bei einem Probanden über mehrere Visiten hinweg führte demnach

in der BIS-Kohorte ebenfalls zu einem geringeren Mortalitätsrisiko (HR 0,996, bezogen auf eine Änderung von 1 mg/dL). Es erscheint plausibel, dass die Ergebnisse dieser Arbeit zumindest zum Teil auf das Alter der Probanden zurückzuführen sind. Andererseits muss auch berücksichtigt werden, dass wir, wie auch Genser and Marz (2006) in ihrer Metaanalyse die Gesamtmortalität jeglicher Ursache betrachtet haben. Es ist also auch denkbar, dass in der Probandenkohorte dieser Arbeit jene Teilnehmer mit einem niedrigeren LDL-Cholesterin vermehrt an nicht kardiovaskulär bedingten Ursachen verstarben. Dies ist jedoch nur eine Vermutung, die sich anhand des Studiendesigns weder be- noch widerlegen lässt. Unter Einbezug von Confoundervariablen, die für mögliche Differenzen zwischen den Probanden adjustierten, ergab die Cox-Regression bei Baseline und im Zeitverlauf allerdings eine Risikoerhöhung für das Herzinfarktisiko (HR 1,006 bei Baseline, 1,004 im Zeitverlauf), was der aktuellen Studienlage eher entspricht und auch die Ergebnisse von Mortensen and Nordestgaard (2020) an älteren Probanden widerspiegelt.

#### **4.3.3 HDL-Cholesterin**

Das HDL-Cholesterin wird im Volksmund als das „gute“ Cholesterin bezeichnet (Kjeldsen et al., 2021) und übt an mehreren Stellen der Genese der Atherosklerose einen protektiven Effekt aus (siehe Abschnitt 1.2). Daher wurde auch lange angenommen, dass HDL-Cholesterinwerte invers korreliert sind mit erhöhten Risiken für kardiovaskuläre Ereignisse (Gordon et al., 1989, Di Angelantonio et al., 2009, Castelli et al., 1986, Pekkanen et al., 1990). Neuere Untersuchungen unterstützen diese Ansicht jedoch nur bedingt. So zeigten Ko et al. (2016) in ihrer großangelegten Beobachtungsstudie mit über 600.000 Probanden, dass zwar sehr niedrige HDL-Cholesterinwerte (unter 40 mg/dL) mit erhöhten Mortalitätsraten verbunden waren, jedoch zusätzlich auch sehr hohe HDL-Cholesterinspiegel (über 90 mg/dL) zu höheren Mortalitätsraten führten. Diesen U-förmigen Zusammenhang zeigten auch Madsen et al. (2017) in der Analyse von zwei prospektiven Kohortenstudien und Trimarco et al. (2022) in ihrer retrospektiven Analyse von fast 12000 Patienten mit arterieller Hypertension. Insgesamt ist also derzeit der Einfluss von HDL-Cholesterin auf Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse nicht eindeutig verstanden. Hierzu

passen auch die Ergebnisse dieser Arbeit. Auf die Endpunkte Mortalität und Herzinfarkt hat die Höhe des HDL-Cholesterins zu Studienbeginn keinen Einfluss, und auch der Verlauf des HDL-Cholesterins beeinträchtigt das Herzinfarkttrisiko nicht signifikant. Hingegen wirken hohe HDL-Cholesterinwerte zu Baseline und im Zeitverlauf, solange nicht für Confounder adjustiert wird, protektiv auf das Schlaganfall- und im Zeitverlauf auch auf das Mortalitätsrisiko (HR 0,991 und 0,992), was mit der ursprünglichen Auffassung des HDL-Cholesterins als „gutes“ Cholesterin übereinstimmt. Der U-förmige Einfluss des HDL-Cholesterins, den Madsen et al. (2017) und Ko et al. (2016) gezeigt haben, konnte auch in dieser Arbeit dargestellt werden, wie graphisch in Abbildung 7 sichtbar wird. Daher lässt sich zusammenfassend sagen, dass sich in Bezug auf das HDL-Cholesterin die Ergebnisse dieser Arbeit in den derzeitigen Kenntnisstand einreihen und somit die Frage nach der Rolle des HDL-Cholesterins in der kardiovaskulären Prävention weiterhin unklar bleibt.

#### **4.3.4 Non-HDL-Cholesterin**

Das Non-HDL-Cholesterin ist, wie das Remnant-Cholesterin, ein Wert, der aus gemessenen Laborwerten berechnet wird, in diesem Fall, wie der Name suggeriert, aus dem Gesamtcholesterin abzüglich des HDL-Cholesterins. Damit wird das vermeintlich „gute“ Cholesterin außen vor gelassen, jedoch wurde schon weiter oben diskutiert, dass die Klassifizierung des HDL-Cholesterins als gutes Cholesterin nicht mehr vollständig dem aktuellen Kenntnisstand entspricht. Trotzdem ist zu erwarten, dass sich der Einfluss des Non-HDL-Cholesterins auf die Mortalität und auf CV-Ereignisse ähnlich verhält wie der des Gesamtcholesterins oder auch des LDL-Cholesterins, einer gewichtigen Teilfraktion des Non-HDL-Cholesterins. Dies wurde auch in verschiedenen Studien und Metaanalysen bestätigt, in denen ein erhöhtes Non-HDL-Cholesterin mit einer Risikoerhöhung für die jeweiligen Endpunkte einherging (Suh et al., 2022, Gaba et al., 2023, Johannesen et al., 2021, Johannesen et al., 2022). So zeigte die Emerging Risk Factors Collaboration in ihrer Analyse eine HR von 1,56 mit Non-HDL-Cholesterin bezogen auf koronare Herzerkrankungen und eine HR von 1,12 für den Endpunkt Schlaganfall (Di Angelantonio et al., 2009). Harari et al. (2017) wiesen für Non-HDL-Cholesterinwerte über 190 mg/dL ebenfalls ein

signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,80), und im univariaten Modell auch für Gesamtmortalität nach, letzteres hatte jedoch nach Adjustierung keinen Bestand. Zeng et al. (2022) wiesen hingegen einen U-förmigen Einfluss des Non-HDL-Cholesterins auf die Mortalität nach, was auch von Xiao et al. (2023a) in ihrer populationsbasierten Kohortenstudie an Älteren (68 bis 77 Jahre) festgestellt wurde. Dass im Alter der Effekt des Non-HDL-Cholesterins wie auch der des LDL-Cholesterins abzunehmen scheint, zeigte auch eine weitere Studie (Sniderman et al., 2016), bei der die Odds Ratio des Einflusses vom Non-HDL-Cholesterin auf das kardiovaskuläre Risiko mit zunehmendem Alter abnimmt, jedoch bei der Gruppe der über 70-jährigen noch immer bei 1,08 liegt. Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen nur in geringen Teilen mit den hier dargestellten Publikationen überein, damit reihen sie sich aber in die Unsicherheit ein, die hinsichtlich des Einflusses von Non-HDL-Cholesterin gerade im Alter besteht. Der U-förmige Zusammenhang von Non-HDL-Cholesterin und Mortalität, den Zeng et al. (2022) und Xiao et al. (2023a) nachweisen konnten, lässt sich in Abbildung 7 nicht erkennen. Auf den Endpunkt Tod bezogen übt ein hohes Non-HDL-Cholesterin in den unadjustierten Modellen sogar einen protektiven Effekt aus (HR 0,995), welcher jedoch mit der Adjustierung für Kovariablen verloren geht. Zu Baseline und mit Adjustierung scheint ein hohes Non-HDL-Cholesterin das Herzinfarktrisiko zu erhöhen (HR 1,006), was wiederum der Studienlage entspricht, während das Non-HDL-Cholesterin auf das Schlaganfallrisiko in der BIS-Kohorte keinen signifikanten Einfluss ausübt. Insgesamt bleibt also die Rolle des Non-HDL-Cholesterins als Prädiktor für kardiovaskuläres Risiko im Alter nicht ganz eindeutig, diese Arbeit unterstreicht jedoch, dass das Non-HDL-Cholesterin im Alter nicht uneingeschränkt als Prädiktor für CV-Ereignisse eingesetzt werden kann.

#### **4.3.5 Remnant-Cholesterin**

Das Remnant-Cholesterin, welches sich hauptsächlich aus VLDL- und IDL-Cholesterin zusammensetzt, ist hauptsächlich in triglyceridreichen Lipoproteinen enthalten, sodass der Triglyceridgehalt im Blut klinisch als Surrogat für das Remnant-Cholesterin herangezogen wird (Sandesara et al., 2019, Wadström et al., 2023). Nordestgaard (2016) erklärt sogar, dass das Remnant-Cholesterin der

verlässlichere Parameter ist, da der Triglyceridgehalt in den triglyceridreichen Lipoproteinen stärkeren Schwankungen unterlegen ist.

Das Remnant-Cholesterin hat in meinen Analysen kaum einen signifikanten Einfluss auf die Endpunkte Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt gezeigt. Einzig in der univariaten, zeitabhängigen Analyse konnte das Remnant-Cholesterin einen protektiven Einfluss auf die Mortalität aufweisen (HR 0,994), es wurde also festgestellt, dass hohe Remnant-Cholesterinwerte in diesem Fall mit einem geringeren Risiko, zu sterben assoziiert sind; dieser Effekt war nach Bonferroni-Korrektur und nach Adjustierung nicht mehr signifikant. Viele Studien zeigten jedoch, dass hohe Remnant-Cholesterinwerte eher mit einem erhöhten Risiko für CV-Ereignisse und Mortalität assoziiert sind (Li et al., 2022, Nordestgaard, 2016, Wadström et al., 2023, Quispe et al., 2021). Castaner et al. (2020) wiesen in einer Population mit einem hohen kardiovaskulären Risiko eine Risikosteigerung für CV-Ereignisse durch erhöhtes Remnant-Cholesterin nach (HR 1,21), und in einer weiteren Arbeit führte ein Anstieg des Remnant-Cholesterins um 1 mmol/L, was 39 mg/dL entspricht, zu einem 2,8-fachen Risiko für Herzinfarkte (Varbo et al., 2013). Auch in der Studie von Varbo et al. (2015) ergaben sich für höhere Remnant-Cholesterin-Konzentrationen höhere Risiken für das Auftreten von Herzinfarkten und für die Gesamtmortalität. In dieser Studie lag die HR für einen Herzinfarkt in der Gruppe, die dem 20-40. Perzentil der Remnant-Cholesterinwerte zugeordnet werden konnte, noch bei 1,3, stieg jedoch über die Perzentile hinweg an, sodass in der Gruppe der 80.-100. Perzentile die HR bei 3,7 lag. Ein Anstieg des Mortalitätsrisikos bei Varbo et al. (2015) zeigte sich jedoch erst ab der 80. Perzentile. Wie auch bei den bisher betrachteten Lipidwerten darf auch beim Remnant-Cholesterin der Altersaspekt nicht außen vor gelassen werden, da in der BIS Probanden über 70 Jahren betrachtet wurden. Jedoch zeigten Xiao et al. (2023b) in ihrer retrospektiven, multizentrischen Kohortenstudie in Patienten über 75 Jahren eine Risikoerhöhung für CV-Ereignisse (HR 1,30). Im Vergleich hierzu bieten die Ergebnisse in der älteren Population dieser Arbeit wenig Anhaltspunkte, dass das Remnant-Cholesterin einen wesentlichen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko hätte.

#### 4.3.6 Triglyceride

Die Relevanz der Triglyceride in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität wird in der Literatur ähnlich beschrieben wie die des Remnant-Cholesterins, da sie beide Bestandteil der triglyceridreichen Lipoproteine sind (Sandeswara, Nordestgaard, 2016). Viele Studien konnten bei höheren Triglyceridwerten eine Risikoerhöhung für die Endpunkte Schlaganfall (Freiberg et al., 2008, Stavenow and Kjellström, 1999), Herzinfarkt (Nordestgaard et al., 2007, Jeppesen et al., 1998) und Tod (Nordestgaard et al., 2007, Stensvold et al., 1993) darstellen. In einer Metaanalyse mit insgesamt über 55.000 Probanden konnte ebenfalls ein erhöhtes relatives Risiko für CV-Ereignisse bei höheren Triglyceridwerten ermittelt werden (RR 1,76), was auch nach Adjustierung bestand hatte (Hokanson and Austin, 1996). Im Gegensatz hierzu konnte in der groß angelegten Studie der Emerging Risk Factors Collaboration (Di Angelantonio et al., 2009) kein signifikanter Einfluss von der Höhe der Triglyceride auf koronare Herzerkrankungen und Schlaganfälle nachgewiesen werden, woraufhin sich die Aufmerksamkeit von Triglyceriden als Risikofaktor für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen wegbewegte. Auch in dieser Arbeit konnten erhöhte Triglyceridwerte nicht als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität nachgewiesen werden. Auf die Endpunkte Schlaganfall und Herzinfarkt zeigte die Höhe der Triglyceride in keinem der von uns betrachteten Modelle einen signifikanten Einfluss. Das Mortalitätsrisiko sank jedoch im Gegensatz hierzu sogar in allen Modellen signifikant, so lag die HR in dem Modell, in dem die Höhe der Triglyceride im Zeitverlauf betrachtet wurden, und in dem für Kovariablen adjustiert wurde, bei 0,300 bei einem p-Wert unter 0,001. Dass sich der Wert der HR bei den Triglyceriden in anderen Bereichen bewegt als bei allen Cholesterinwerten (deutlich weiter entfernt von der 1), liegt daran, dass die Triglyceride vor Beginn der Analysen logarithmiert wurden, um eine annähernde Normalverteilung der Werte zu schaffen. Dies ist auch in den hier betrachteten Studien üblich (Di Angelantonio et al., 2009, Stensvold et al., 1993). Dadurch ist die Spannweite der Triglyceridwerte jedoch viel geringer, sodass eine Änderung um 1 logmg/dL zu einer zehnfach höheren Risikoverschiebung führt als die Änderung um 1 mg/dl (unlogarithmiert). Dies

präsentiert sich in den stark von der 1 abweichenden Hazard Ratios. Zusammenfassend betrachtet zeigt sich, dass der Einfluss der Triglyceride auf die in dieser Arbeit betrachteten Endpunkte dem des Remnant-Cholesterins ähnelt, was der Auffassung entspricht, dass Triglyceride als Surrogatparameter für die triglyceridreichen Lipoproteine und damit das Remnant-Cholesterin verwendet werden können. Ein signifikanter Einfluss der beiden Lipidwerte auf die in dieser Arbeit betrachteten Endpunkte konnte allerdings nur in wenigen Modellen nachgewiesen werden, wobei die Effektrichtung jeweils eine andere war als in der entsprechenden Literatur.

#### **4.3.7 Fazit zum Einfluss der Lipidwerte auf die Endpunkte**

Die Ergebnisse meiner Arbeit spiegeln nur zum Teil die in der Literatur häufig beschriebenen Assoziationen zwischen hohen Blutfettwerten und einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von Herzinfarkten und Schlaganfällen sowie eines erhöhten Mortalitätsrisikos wider. Hierfür ist der wahrscheinlich vorherrschende Grund, dass in der BIS nur Probanden über 70 Jahren betrachtet wurden, während die meisten Studien, in denen ein erhöhtes Risiko für die hier betrachteten Endpunkte durch erhöhte Lipidwerte hervorgerufen wurde, jüngere Probanden einschlossen. Es sind diverse Gründe denkbar, aufgrund derer der Höhe der Lipidwerte im Alter eine geringere Bedeutung zukommt. Auf den Endpunkt Tod bezogen muss in Betracht gezogen werden, dass in dieser Arbeit die Gesamtmortalität jeglicher Ursache, also insbesondere auch der Tod aus nicht-CV-bedingten Gründen, betrachtet wurde. Es wurde beispielsweise berichtet, dass erniedrigte Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinkonzentrationen mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert sind (Benn et al., 2011, Jacobs et al., 1992, Strasak et al., 2009), wodurch also das Mortalitätsrisiko in Populationen mit niedrigen Cholesterinwerten steigen könnte. Diese Hypothese wurde wiederum in einer großangelegten Metaanalyse widerlegt (Emberson et al., 2012). Andererseits können auch andere Vorerkrankungen, die die Lebenserwartung senken, wie beispielsweise Lungen- und Lebererkrankungen, zu erniedrigten Cholesterinspiegeln im Blut führen (Jacobs et al., 1992), und auch Liang et al. (2017) und Weverling-Rijnsburger et al. (1997) belegten, dass die erhöhte Mortalität in Probanden mit niedrigen

Cholesterinwerten nicht-kardiovaskuläre Ursachen hatte. Weitere Gründe für die weniger starken Assoziationen von erhöhten Lipidwerten und kardiovaskulären Endpunkten und Mortalität könnte sein, dass sich atherosklerotische Läsionen schon früher im Leben entwickeln und nur noch langsam fortschreiten, die Risikozunahme in der Population der über 70-jährigen also nur noch gering ausgeprägt ist (Sniderman et al., 2016). Da die Population der über 70-jährigen aufgrund ihres Alters bereits ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen, kann ein möglicher Erklärungsansatz auch sein, dass die Höhe der Cholesterinwerte als weiterer Risikofaktor relativ zu der Risikoerhöhung durch das hohe Alter weniger relevant sein könnte (Iversen et al., 2009). Da in dieser Arbeit zwar für Alter adjustiert wurde, aber alle Probanden bereits zu Baseline ein hohes Alter erreicht hatten, adjustiert die Altersvariable nur für eine Risikozunahme ab dem 70. Lebensjahr, nicht aber für eine Risikozunahme im Vergleich zu einem deutlich niedrigeren Alter. Daher lässt sich das erhöhte Alter als wichtiger grundsätzlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität nicht gänzlich aus den Cox-Regressionsmodellen herausrechnen. Außerdem muss beachtet werden, dass in die Auswertungen dieser Arbeit nur jene Probanden mit einbezogen wurden, die das 70. Lebensjahr erreicht haben, ohne zuvor einen Schlaganfall oder Herzinfarkt, je nach betrachtetem Endpunkt, erlebt zu haben. Dies ermöglicht die Hypothese, dass jene Probanden weniger anfällig für die Entwicklung einer Atherosklerose sind, und sich somit hohe Cholesterin- und Triglyceridwerte weniger schädlich auf den Organismus auswirken könnten (Iversen et al., 2009). Zusammenfassend lässt sich darstellen, dass der Einfluss der Cholesterin- und Triglyceridwerte auf Mortalität, Herzinfarkte und Schlaganfälle im Alter weniger stark ausgeprägt zu sein scheint als in jüngeren Jahren, was sich sowohl in dieser Arbeit als auch in diversen Studien zeigte.

#### **4.4 Diskussion wichtiger Confounder-Variablen**

Bei der Auswahl der Confounder für die Analysen dieser Arbeit wurde sich an derzeit anerkannten Risikofaktoren für die betrachteten Endpunkte orientiert, die

auch große Teile der in den zuvor publizierten Studien verwendeten Confounder-Variablen abdecken (Mortensen and Nordestgaard, 2020, Harari et al., 2017, Hokanson and Austin, 1996). In Tiefe diskutieren werde ich die Rolle der Lipidsenker in den Ergebnissen dieser Arbeit. Da die Berlin Initiative Studie das Ziel hatte, eine neue GFR-Formel zu erstellen, die auch im Alter Bestand hat, lag der Fokus der Studie auf nephrologischen Parametern, weshalb nun auch die GFR und die Albuminurie als nephrologische Kovariablen besonders diskutiert werden sollen. Ausgehend von den BIS-Daten wurde der Einfluss der Nierenfunktion auf Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse jedoch bereits ausführlich behandelt (Kühn et al., 2021).

#### **4.4.1 Albuminurie und eGFR als nephrologische Variablen**

Albuminurie, definiert als ein Quotient von Albumin im Urin (für diese Arbeit gemessen in mg/L) und Kreatinin im Urin (für diese Arbeit gemessen in mg/dL) von über 30 mg Albumin pro g Kreatinin, bedeutet, dass die Permeabilität der Nierengefäße erhöht ist und somit vermehrt Albumin in den Urin austritt. Jensen et al. (1995) konnten zeigen, dass diese vermehrte Durchlässigkeit beim Vorliegen einer Albuminurie nicht nur auf die Nierengefäße beschränkt ist, sondern auf das gesamte Gefäßsystem übertragen werden kann, und, da der Austritt von Albumin in die Gefäßwand mit dem Austritt von Blutfetten korreliert ist (Stender and Zilversmit, 1981), die Albuminurie somit ebenfalls ein Risikofaktor für die Entstehung für Atherosklerose (Jensen) und CV-Ereignisse (Yudkin et al., 1988) sowie Mortalität (Damsgaard et al., 1990) ist. Diese Erkenntnisse spiegeln sich auch in den Ergebnissen dieser Arbeit wider. Im univariaten Modell ist das Vorliegen einer Albuminurie mit einer deutlichen Erhöhung des Mortalitätsrisikos sowohl zu Baseline als auch bei Betrachtung im Zeitverlauf assoziiert, und es zeigte sich auch eine signifikante Risikoerhöhung sowohl des Herzinfarkttrisikos zu Baseline als auch des Schlaganfalltrisikos im Zeitverlauf bei Vorliegen einer Albuminurie. Die Wichtigkeit der Albuminurie als Einflussgröße auf die betrachteten Endpunkte zeigt sich auch dadurch, dass sie in zahlreiche Cox-Regressionsmodelle der verschiedenen Lipidwerte Einzug erhielt. So zeigte sich in allen Modellen mit Endpunkt Tod, sowohl zu Baseline als auch im Zeitverlauf, eine signifikante Risikoerhöhung mit Hazard Ratios um

1,45 bei Baseline und um 1,85 im Zeitverlauf. Auch in einigen Analysen der Lipidwerte mit Endpunkt Schlaganfall im Zeitverlauf zeigte die Albuminurie ähnliche Einflüsse. Insgesamt unterstreichen meine Ergebnisse daher die Erkenntnisse der bestehenden Literatur, dass Albuminurie als Risikofaktor für CV-Ereignisse und Mortalität nicht zu vernachlässigen ist, und somit möglicherweise mehr in das Zentrum präventiver und therapeutischer Bemühungen im Hinblick auf Atherosklerose und atherosklerotische Folgeerkrankungen rücken sollte.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) gibt an, wie viel Milliliter Primärharn pro Minute von den Nieren aus dem Blutplasma filtriert werden. Für die Schätzung dieses Wertes werden verschiedene Formeln herangezogen; in dieser Arbeit wurde die BIS2-Formel verwendet, die im Rahmen der BIS zur Schätzung der Nierenfunktion in älteren Menschen entwickelt wurde und in die auch Cystatin-C-Werte mit einbezogen werden (Schaeffner et al., 2012). Es wurde mehrfach gezeigt, dass eine erniedrigte eGFR mit einem erhöhten Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen und Mortalität einhergeht (Weiner et al., 2004, Go et al., 2004, Chronic Kidney Disease Prognosis et al., 2010). Auch in dieser Arbeit war die eGFR ein wichtiger Einflussfaktor auf die betrachteten Endpunkte, vor allem auf Mortalität und Herzinfarkt. Auf diese Endpunkte wirkte eine erhöhte eGFR in den univariaten Modellen sowohl zu Baseline als auch im Zeitverlauf protektiv (HR Mortalität 0,962, Herzinfarkt 0,979), wobei der p-Wert sogar bei unter 0,001 lag. Auch in alle Cox-Regressionsanalysen der Lipidvariablen mit Endpunkt Tod und Herzinfarkt floss die eGFR als signifikant risikoreduzierende Kovariable mit ein. Dadurch bestätigt sich auch in dieser Arbeit, dass die eGFR, wie auch die Albuminurie, eine wichtige Einflussgröße auf das kardiovaskuläre Risiko darstellt und somit die Nierenfunktion, ausgedrückt durch Albuminurie und eGFR, wichtige Aspekte in dem Management von Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen darstellen sollten.

#### **4.4.2 Lipidsenkende Medikation**

Darüber, dass lipidsenkende Medikamente einen wichtigen Bestandteil der Primär- und Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen darstellen,

herrscht in den nationalen und internationalen Leitlinien Einigkeit (Mach et al., 2020, Visseren et al., 2021, Hamann et al., 2022, Ludt et al., 2017). Diese Empfehlungen basieren auf zahlreichen Studien, die den positiven Effekt von Statinen unter Beweis stellen (Sever et al., 2003, Kushiro et al., 2009, Isaacsohn et al., 2000, Everett et al., 2010). In einer Metaanalyse von 27 Studien mit insgesamt über 170.000 Studienteilnehmern konnte durch eine Statintherapie das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis pro Senkung des LDL-Cholesterins um 1 mmol/L (39 mg/dL) um 21% gesenkt werden (Collaboration, 2015). Vallejo-Vaz et al. (2017) führten eine randomisiert-kontrollierte Studie durch, in der Patienten primärpräventiv mit Placebo oder Pravastatin behandelt wurden. Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, die über einen Zeitraum von 5 Jahren nachbeobachtet wurden, wurde in der Statingruppe um 25% gesenkt, und das Gesamtmortalitätsrisiko, welches sogar über 20 Jahre hinweg betrachtet wurde, war um 18% geringer. Für ältere Patientenkohorten ist die Studienlage weniger umfangreich. Eine Metaanalyse konnte jedoch zeigen, dass in über 75-jährigen die Einnahme von Statinen pro 1 mmol/L Senkung des LDL-Cholesterinspiegels zu einer Reduktion des Herzinfarkttrisikos um 18% und zu einer Reduktion des Schlaganfalltrisikos um 11% führte. Rittger et al. (2022) empfehlen in ihrem Konsensuspapier ebenfalls für ältere Patienten, die Einnahme von Statinen zu erwägen.

Die Effekte der bisher genannten Studien konnte ich in dieser Arbeit nicht sehen. Zwar führte das Ansetzen von Lipidsenkern im Studienverlauf zu einer Senkung aller in dieser Arbeit betrachteten Lipidwerte, trotzdem führte die Einnahme von Lipidsenkern nicht zu dem erwarteten Effekt, dass das Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Mortalität gesenkt wird. So zeigte sich durch die Einnahme von Lipidsenkern in der betrachteten Kohorte kein signifikanter Effekt auf das Schlaganfallrisiko, und nur eine leichte Reduktion des Mortalitätsrisikos bei Betrachtung der Lipidsenkereinnahme über mehrere Jahre hinweg. In meiner Baseline-Analyse zeigte sich jedoch für jene Probanden, die zu Studienbeginn Lipidsenker einnahmen, sogar ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko. Dass eine rigorose LDL-Cholesterinsenkung durch Statine nicht zwingend zu einer Reduktion des Mortalitätsrisikos führt, hat auch Nunes (2016) beobachtet. Es

lässt sich insgesamt schlussfolgern, dass in dieser Analyse, in der nur Probanden ohne vorheriges CV-Ereignis eingeschlossen wurden, bei denen die lipidsenkende Therapie also primärpräventiv erfolgte, die Lipidsenkereinnahme in Bezug auf die Endpunkte dieser Arbeit keine nennenswerten Risikoreduktion für CV-Ereignisse bewirken konnte.

Ein möglicher Erklärungsansatz dafür, dass in dieser Arbeit die Statine das CV-Risiko wenig beeinflussten, ist, dass jene Probanden, die schon vor Studienbeginn Statine primärpräventiv verschrieben bekamen, bereits ein erhöhtes Risiko für CV-Ereignisse aufwiesen, wegen dem sie Statine einnehmen sollten. In diesem Fall könnten meine Ergebnisse suggerieren, dass das erhöhte Risiko durch die Statine wieder ausgeglichen, aber nicht zusätzlich erniedrigt wird. Die Ergebnisse zeigen jedoch auch, dass das Neuansetzen von Lipidsenkern im Zeitverlauf keine wesentliche Risikoreduktion erwarten lässt, was diesen Erklärungsansatz weniger plausibel macht. Ein weiterer Erklärungsansatz für den fehlenden Einfluss von Lipidsenkern in dieser Arbeit ist, dass in vielen Studien der Effekt der Statine anhand der Risikoreduktion pro 1 mmol/L LDL-Cholesterinreduktion angegeben wurde. Dadurch, dass in der BIS-Kohorte niedrige LDL-Werte nicht zwingend mit einem niedrigeren Risiko für CV-Ereignisse und Tod in Verbindung gebracht werden konnten, können Statine hier auch nicht über eine LDL-Cholesterin-Reduktion eine Risikoreduktion für CV-Ereignisse bewirken. Zwar konnte ich zeigen, dass in meiner Studienkohorte die Lipidsenker ihr primäres Ziel, nämlich die Höhe der Lipidwerte zu senken, erreichten, jedoch eben jene Lipidsenkung nicht zu der erwarteten Risikoreduktion führt. Ein wichtiger Aspekt, der ebenfalls in Betracht gezogen werden muss, ist die Tatsache, dass die Teilnehmer der BIS allesamt über 70 Jahre alt sind. Es wurde bereits oben beschrieben, dass der Einfluss von den verschiedenen Cholesterinwerten auf kardiovaskuläre Ereignisse geringer ausfällt als in jüngeren Jahren. Demnach ist es plausibel, dass auch der Einfluss der Lipidsenker im Alter weniger gewichtig ausfällt. Außerdem ist denkbar, dass der Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen durch Lipidsenkung im Alter ein geringerer Stellenwert zukommt als noch in jüngeren Patientenkollektiven. Wie bereits weiter oben erwähnt, könnte in jenen

Probanden, die bereits das 70. Lebensjahr erreicht haben, ohne ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleben, eine grundsätzlich geringere Neigung zur Atherosklerose bestehen, oder ein gewisser Gewöhnungseffekt an hohe Lipidwerte eingetreten sein, sodass eine medikamentöse Lipidsenkung weniger notwendig wäre. All diese Mechanismen könnten Erklärungsansätze für die Ergebnisse meiner Arbeit liefern. Diese Ergebnisse sind insofern sehr wichtig, da sie Anhaltspunkte dafür liefern, die Verschreibung von Statinen im Alter kritisch zu hinterfragen. Gerade da ältere Patienten oft multimorbide sind und daher mit mehreren Medikamenten behandelt werden (Lavan et al., 2016), sollte gründlich erwogen werden, ob die zusätzliche Verschreibung eines Lipidsenkers zwingend notwendig ist, da, wie die Ergebnisse meiner Arbeit gezeigt haben, der präventive Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse, im Alter kaum noch vorhanden ist.

#### **4.5 Stärken und Limitationen**

Diese Arbeit hat aufgrund des Studiendesigns der BIS einige Stärken und Schwächen.

Eine große Stärke dieser Arbeit ist, dass eine große Probandenpopulation betrachtet werden konnte, die nicht nur zu einem Zeitpunkt, sondern im Zeitverlauf an bis zu 5 Untersuchungsterminen beobachtet werden konnte. Dadurch standen viele Visitendaten zur Auswertung bereit, was eine aussagekräftige Analyse ermöglichte. Gerade auch der Aspekt, dass die Probanden über mehrere Jahre beobachtet wurden, lässt Aufschlüsse über den Zeitverlauf der verschiedenen Variablen und über die Häufigkeit verschiedener Endpunkte zu. In letzteren Aspekt fließt eine weitere Stärke der BIS und damit auch dieser Arbeit ein, nämlich, dass für alle Probanden auch nach deren Ausscheiden aus der Studie und sogar auch nach Ende der Studie Krankenkassendaten zur Verfügung standen, und somit bis zu dem definierten Cut-Off-Datum dieser Arbeit Angaben zu den Endpunkten Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall fast vollständig zur Verfügung standen.

Eine weitere wichtige Stärke liegt in der Auswahl der Probandenpopulation. Hierbei war es das Ziel der BIS, eine möglichst repräsentative Kohorte zu schaffen, sodass eine Übertragbarkeit auf die Allgemeinbevölkerung der über 70-jährigen möglich ist (Ebert et al., 2017). Auch die Ergebnisse dieser Arbeit lassen sich somit auf die Population der über 70-jährigen in Deutschland übertragen. In dem Alter der ausgewählten Kohorte liegt die wahrscheinlich wichtigste Stärke dieser Arbeit: Während es bereits sehr viele Studien zu dem Einfluss von Lipiden und Lipidsenkern auf kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität in der Gesamtbevölkerung, vorzugsweise in unter 70-jährigen gibt, ist die Studienlage in der in dieser Arbeit betrachteten Altersgruppe weniger ausführlich. Diese Arbeit trägt daher dazu bei, die Wissenslücke, die in Hinsicht auf die Notwendigkeit einer Statintherapie im Alter besteht, zu schließen.

Aufgrund des Studiendesigns ergeben sich auch einige Limitationen dieser Arbeit. Die Auswertungen der Daten musste mit jenen Variablen erfolgen, die im Rahmen der BIS erhoben wurden, und es konnte kein Einfluss mehr auf das Studienprotokoll genommen werden. Außerdem handelte es sich bei der BIS um eine reine Beobachtungsstudie ohne Intervention, insbesondere also auch ohne Kontrollarm beispielsweise hinsichtlich einer Lipidsenkereinnahme. Um den Effekt von Lipidsenkern im hohen Alter weiterhin zu evaluieren, wäre eine Interventionsstudie mit einem Kontroll- oder sogar Placeboarm sinnvoll. Letztlich muss festgehalten werden, dass, obwohl die BIS bereits eine sehr große Fallzahl aufweist, viele Studien vor allem aus skandinavischen Ländern, deutlich größere Fallzahlen vorweisen konnten und somit Ergebnisse liefern konnten, die noch besser auf die Gesamtpopulation übertragbar sind.

#### **4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick**

Die Frage nach der Rolle von Lipiden und Lipidsenkern ist ein immer wiederkehrendes Thema in der medizinischen Forschung. Während in jüngeren Populationen hohe Blutfettwerte mit einem höheren Risiko für Atherosklerose und atherosklerotische Folgeerkrankungen in Verbindung gebracht werden, sind im höheren Alter die Erkenntnisse hinsichtlich des Einflusses der Lipidwerte und

des bestmöglichen therapeutischen Vorgehens zur Lipidsenkung widersprüchlich. Die Ergebnisse meiner Arbeit liefern ebenfalls nicht immer eindeutige Ergebnisse. Während in einigen Modellen sogar eine Risikoreduktion durch hohe Lipidwerte erzielt werden konnte, zeigten die Lipide in den meisten Analysen keinen signifikanten Einfluss auf die Endpunkte Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall, insbesondere zeigte sich aber auch in nur wenigen Modellen eine signifikante Erhöhung des kardiovaskulären Risikos oder des Mortalitätsrisikos durch hohe Lipidwerte. Auch die Lipidsenker zeigten keine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos und der Mortalität; im Gegensatz dazu steigerten sie in einigen Analysen sogar das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden. Die nephrologischen Variablen eGFR und Albuminurie hingegen führten in dieser Arbeit, wie auch dem Stand der Wissenschaft entsprechend, zu einem signifikanten Einfluss auf das Mortalitäts- und Herzinfarktisiko, so senkte eine hohe eGFR das Risiko für diese beiden Endpunkte, und vor allem in Hinblick auf die Mortalität erhöhte die Albuminurie signifikant das Risiko. Die Ergebnisse meiner Arbeit sind insofern von Bedeutung, dass sie die Bedeutung der Statintherapie im Alter weiter in Frage stellen. Da durch eine Statineinnahme nicht nur jeder einzelne Patient ein (möglicherweise weiteres) Medikament mit entsprechenden Nebenwirkungen einnimmt, sondern auch das Gesundheitssystem mit hohen Kosten belastet wird, ist es wichtig, zu klären, inwiefern eine solche Medikation sinnvoll ist. Um dieses schwierige Thema genau auszuleuchten, sind weitere Studien von großer Wichtigkeit, die interventionell und prospektiv untersuchen, inwiefern eine rigorose Lipidsenkung durch Statine und andere Lipidsenker im Alter den gewünschten Effekt einer Risikoreduktion für Atherosklerose, atherosklerotische Folgeerkrankungen und Mortalität hat. Hierfür sind die bereits laufenden randomisiert kontrollierten Studien STAREE (Statins for Reducing Events in the Elderly) und PREVENTABLE (Pragmatic Evaluation of Events and Benefits of Lipid-Lowering in Older Adults) besonders wichtig, da sie sowohl in den Fallzahlen als auch in der Evidenzklasse dieser Arbeit überlegen sind. Die Ergebnisse dieser Studien, mit denen jedoch erst in einigen Jahren gerechnet werden kann, können hoffentlich die Frage, ob und in welchem Maße eine Lipidsenkung im Alter sinnvoll ist, genauer beantworten.

## 5 Zusammenfassung

Blutlipide, zu denen in dieser Arbeit das Gesamtcholesterin, das Low-density-Lipoprotein-Cholesterin, das High-density-Lipoprotein-Cholesterin, das Non-High-density-Lipoprotein-Cholesterin, das Remnant-Cholesterin und die Triglyceride gezählt werden, sind wichtige und anerkannte Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose. In dieser Arbeit habe ich untersucht, inwiefern in einer bevölkerungsbezogenen Kohorte von über 70-jährigen eine Erhöhung dieser Blutlipide zu einem erhöhten Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle als Stellvertreter für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen und zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führten. Dazu betrachtete ich Daten der Berlin Initiative Studie (BIS), die 2069 Probanden rekrutierte, welche im Zeitraum von 2009 bis 2019 an bis zu 5 Visiten untersucht wurden. Insgesamt standen somit über 7000 Visitedaten zur Verfügung. Zusätzlich wurden die über die BIS generierten Daten mit weiteren Informationen der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Nordost ergänzt, bei der alle Probanden versichert waren. Auf diesem Weg konnten auch nach Ausscheiden eines Probanden aus der Studie und nach Studienende Informationen zu dem Auftreten von Endpunkten gewonnen werden. Die in meiner Arbeit betrachteten Endpunkte waren Tod, Schlaganfall und Herzinfarkt. Die zur Verfügung stehenden Daten der BIS und der AOK habe ich verknüpft, aufbereitet und statistisch ausgewertet, wobei vor allem Überlebensanalysen in Form von Kaplan-Meier-Analysen und Cox-Regressionen durchgeführt wurden. Von den Cox-Regressionen mit Endpunkt Schlaganfall wurden jene Probanden ausgeschlossen, die vor Studieneintritt bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, und analog wurden bei den Modellen mit Endpunkt Herzinfarkt nur jene Probanden betrachtet, die noch keinen Herzinfarkt erlitten hatten. Bei den Modellen mit Endpunkt Tod wurden alle Probanden ausgeschlossen, die bereits einen Schlaganfall oder Herzinfarkt erlebt hatten. Die Kaplan-Meier-Analysen wurden mit den Baseline-Werten durchgeführt, für die Cox-Regressionen wurden erst die Werte der betrachteten Blutlipide zu Baseline und anschließend auch die Werte der Blutlipide im Zeitverlauf betrachtet (Cox-Modell mit zeitabhängigen Kovariablen).

Während einige Cox-Regressionsmodelle sogar zu signifikanten Risikoerniedrigungen durch erhöhte Lipidwerte kamen, zeigten die meisten Analysen keinen signifikanten Einfluss der Höhe der Lipidwerte auf die in meiner Arbeit betrachteten Endpunkte Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall. Signifikante Risikoerhöhungen zeigten sich lediglich durch hohe Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und Non-HDL-Cholesterinwerte; durch diese Variablen wurde das Herzinfarkttrisiko in den zeitunabhängigen Analysen, und durch das LDL-Cholesterin auch in den zeitabhängigen Analysen erhöht. Alle anderen Analysen, die signifikante Ergebnisse lieferten, zeigten eine Risikoreduktion bei Erhöhung der Blutfettwerte. Dies zeigte sich vor allem in jenen Analysen mit Endpunkt Tod, hierbei konnte ich sogar in einigen Modellen eine Reduktion des Mortalitätsrisikos bei einer Erhöhung der Cholesterin- oder Triglyceridwerte sehen. Auch die Einnahme von Lipidsenkern führte zwar zum gewünschten Effekt auf die Höhe der Lipide, hatte aber überwiegend keinen signifikanten Einfluss auf die betrachteten Endpunkte, in einigen Modellen führte aber die Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten sogar zu einer Risikoerhöhung für den betrachteten Endpunkt.

Die Ergebnisse meiner Arbeit liefern weitere Ansatzpunkte in der andauernden Diskussion, inwiefern eine konsequente Lipidsenkung, vor allem im hohen Alter, sinnvoll ist. Während viele Studien in der Allgemeinbevölkerung den Einfluss von hohen Lipidwerten auf die Entstehung von Atherosklerose und atherosklerotischen Folgeerkrankungen nachweisen konnten, und somit eine Lipidsenkung bei kardiovaskulären Risiken fester Bestandteil der medizinischen Leitlinien ist, ist die Empfehlung für ältere Patienten weniger klar. Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass niedrigere Lipidwerte im Alter keinen Vorteil in Hinblick auf die Auftrittswahrscheinlichkeit von Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod haben und dass eine Lipidsenkung im Alter keinen Mehrwert in der kardiovaskulären Prävention liefert. Der Einsatz von Statinen und anderen lipidsenkenden Medikamenten sollte daher auch aufgrund der Multimorbidität vieler geriatrischer Patienten sehr genau abgewogen werden. Klarheit zum Einsatz von Lipidsenkern bei älteren Patienten kann letztendlich nur durch randomisiert-kontrollierte Studien geschaffen werden.

## Literaturverzeichnis

- Abifadel, M., Varret, M., Rabes, J. P., Allard, D., Ouguerram, K., Devillers, M., Cruaud, C., Benjannet, S., Wickham, L., Erlich, D., Derre, A., Villegier, L., Farnier, M., Beucler, I., Bruckert, E., Chambaz, J., Chanu, B., Lecerf, J. M., Luc, G., Moulin, P., Weissenbach, J., Prat, A., Krempf, M., Junien, C., Seidah, N. G. & Boileau, C. 2003. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 34, 154-6.
- Adam, O. & Laufs, U. 2008. Antioxidative effects of statins. *Arch Toxicol*, 82, 885-92.
- Aho, K., Harmsen, P., Hatano, S., Marquardsen, J., Smirnov, V. E. & Strasser, T. 1980. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*, 58, 113-30.
- Ali, H. A., Younis, N., Abdallah, R., Shaer, F., Dakroub, A., Ayoub, A. M., Iratni, R., Yassine, M. H., Zibara, K., Orekhov, A., El-Yazbi, F. A. & Eid, H. A. 2021. Lipid-Lowering Therapies for Atherosclerosis: Statins, Fibrates, Ezetimibe and PCSK9 Monoclonal Antibodies. *Current Medicinal Chemistry*, 28, 7427-7445.
- Altmann, S. W., Davis, H. R., Jr., Zhu, L. J., Yao, X., Hoos, L. M., Tetzloff, G., Iyer, S. P., Maguire, M., Golovko, A., Zeng, M., Wang, L., Murgolo, N. & Graziano, M. P. 2004. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*, 303, 1201-4.
- Alves-Bezerra, M. & Cohen, D. E. 2017. Triglyceride Metabolism in the Liver. *Compr Physiol*, 8, 1-8.
- Anum, E. A. & Adera, T. 2004. Hypercholesterolemia and coronary heart disease in the elderly: a meta-analysis. *Ann Epidemiol*, 14, 705-21.
- Armitage, J., Baigent, C., Barnes, E., Betteridge, D. J., Blackwell, L., Blazing, M., Bowman, L., Braunwald, E., Byington, R. & Cannon, C. 2019. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *The Lancet*, 393, 407-415.
- Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L. E., Reith, C., Bhalra, N., Peto, R., Barnes, E. H., Keech, A., Simes, J. & Collins, R. 2010. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 376, 1670-81.
- Barale, C., Melchionda, E., Morotti, A. & Russo, I. 2021. PCSK9 Biology and Its Role in Atherothrombosis. *Int J Mol Sci*, 22.
- Baron, T., Hambraeus, K., Sundstrom, J., Erlinge, D., Jernberg, T., Lindahl, B. & Group, T.-A. S. 2015. Type 2 myocardial infarction in clinical practice. *Heart*, 101, 101-6.
- Barrows, B. R. & Parks, E. J. 2006. Contributions of different fatty acid sources to very low-density lipoprotein-triacylglycerol in the fasted and fed states. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 1446-52.
- Bates, M. C. & Warren, S. G. 1989. Xanthelasma: clinical indicator of decreased levels of high-density lipoprotein cholesterol. *South Med J*, 82, 570-4.
- Benn, M., Tybjaerg-Hansen, A., Stender, S., Frikke-Schmidt, R. & Nordestgaard, B. G. 2011. Low-density lipoprotein cholesterol and the

- risk of cancer: a mendelian randomization study. *J Natl Cancer Inst*, 103, 508-19.
- Bennett, M. R., Sinha, S. & Owens, G. K. 2016. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*, 118, 692-702.
- Berger, J. & Moller, D. E. 2002. The Mechanisms of Action of PPARs. *Annual Review of Medicine*, 53, 409-435.
- Bergman, R. 1994. The pathogenesis and clinical significance of xanthelasma palpebrarum. *J Am Acad Dermatol*, 30, 236-42.
- Boekholdt, S. M., Arsenault, B. J., Mora, S., Pedersen, T. R., Larosa, J. C., Nestel, P. J., Simes, R. J., Durrington, P., Hitman, G. A., Welch, K. M., Demicco, D. A., Zwinderman, A. H., Clearfield, M. B., Downs, J. R., Tonkin, A. M., Colhoun, H. M., Gotto, A. M., Jr., Ridker, P. M. & Kastelein, J. J. 2012. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*, 307, 1302-9.
- Boren, J., Olin, K., Lee, I., Chait, A., Wight, T. N. & Innerarity, T. L. 1998. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest*, 101, 2658-64.
- Bougarne, N., Weyers, B., Desmet, S. J., Deckers, J., Ray, D. W., Staels, B. & De Bosscher, K. 2018. Molecular Actions of PPAR $\alpha$  in Lipid Metabolism and Inflammation. *Endocrine Reviews*, 39, 760-802.
- Boyle, J. J., Weissberg, P. L. & Bennett, M. R. 2003. Tumor necrosis factor- $\alpha$  promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23, 1553-8.
- Castaner, O., Pinto, X., Subirana, I., Amor, A. J., Ros, E., Hernaez, A., Martinez-Gonzalez, M. A., Corella, D., Salas-Salvado, J., Estruch, R., Lapetra, J., Gomez-Gracia, E., Alonso-Gomez, A. M., Fiol, M., Serra-Majem, L., Corbella, E., Benaiges, D., Sorli, J. V., Ruiz-Canela, M., Babio, N., Sierra, L. T., Ortega, E. & Fito, M. 2020. Remnant Cholesterol, Not LDL Cholesterol, Is Associated With Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*, 76, 2712-2724.
- Castelli, W. P., Garrison, R. J., Wilson, P. W., Abbott, R. D., Kalousdian, S. & Kannel, W. B. 1986. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *Jama*, 256, 2835-8.
- Cerqueira, N. M., Oliveira, E. F., Gesto, D. S., Santos-Martins, D., Moreira, C., Moorthy, H. N., Ramos, M. J. & Fernandes, P. A. 2016. Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview. *Biochemistry*, 55, 5483-5506.
- Chan, C. C., Lin, S. J., Hwang, J. J., Sun, C. C., Jeng, J. S., Hwang, B. S., Chiu, H. C., Chen, M. F., Liou, C. S., Hsu, H. J. & Su, T. C. 2008. Xanthelasma is not associated with increased risk of carotid atherosclerosis in normolipidaemia. *Int J Clin Pract*, 62, 221-7.
- Christoffersen, M., Frikke-Schmidt, R., Schnohr, P., Jensen, G. B., Nordestgaard, B. G. & Tybjaerg-Hansen, A. 2011. Xanthelasmata, arcus corneae, and ischaemic vascular disease and death in general population: prospective cohort study. *BMJ*, 343, d5497.

- Chronic Kidney Disease Prognosis, C., Matsushita, K., Van Der Velde, M., Astor, B. C., Woodward, M., Levey, A. S., De Jong, P. E., Coresh, J. & Gansevoort, R. T. 2010. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*, 375, 2073-81.
- Cohen, J., Pertsemlidis, A., Kotowski, I. K., Graham, R., Garcia, C. K. & Hobbs, H. H. 2005. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet*, 37, 161-5.
- Cohen, J. C., Boerwinkle, E., Mosley, T. H., Jr. & Hobbs, H. H. 2006. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*, 354, 1264-72.
- Collaboration, C. T. T. 2015. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials.
- Collaboration, S. W. G. A. E. C. R. 2021. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*, 42, 2439-2454.
- Corsini, A., Bernini, F., Quarato, P., Donetti, E., Bellosta, S., Fumagalli, R., Paoletti, R. & Soma, V. M. 1996. Non-lipid-related effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Cardiology*, 87, 458-68.
- Damsgaard, E. M., Frøland, A., Jørgensen, O. D. & Mogensen, C. E. 1990. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *Bmj*, 300, 297-300.
- Davis, H. R., Jr., Pula, K. K., Alton, K. B., Burrier, R. E. & Watkins, R. W. 2001. The synergistic hypocholesterolemic activity of the potent cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in combination with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors in dogs. *Metabolism*, 50, 1234-41.
- Davis, H. R., Jr., Zhu, L. J., Hoos, L. M., Tetzloff, G., Maguire, M., Liu, J., Yao, X., Iyer, S. P., Lam, M. H., Lund, E. G., Detmers, P. A., Graziano, M. P. & Altmann, S. W. 2004. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem*, 279, 33586-92.
- Di Angelantonio, E., Sarwar, N., Perry, P., Kaptoge, S., Ray, K. K., Thompson, A., Wood, A. M., Lewington, S., Sattar, N., Packard, C. J., Collins, R., Thompson, S. G. & Danesh, J. 2009. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *Jama*, 302, 1993-2000.
- Diener, A., Celemin-Heinrich, S., Wegscheider, K., Kolpatzik, K., Tomaschko, K., Altiner, A., Donner-Banzhoff, N. & Haasenritter, J. 2013. In-vivo-validation of a cardiovascular risk prediction tool: the arriba-pro study. *BMC Fam Pract*, 14, 13.
- Diseases, G. B. D. & Injuries, C. 2020. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 396, 1204-1222.
- Donner-Banzhoff N, K. H., Sadowski E-M, Krones T, Baum E, Sönnichsen Ac, Popert U 2007. Individualisierte Risikoprognose für die Herz-Kreislauf

- Prävention: ein Werkstattbericht. In: Kunz R, O. G. G., Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N, Hrsg (ed.) *Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. Köln: Dt. Ärzte-Verl.
- Easton, J. D., Saver, J. L., Albers, G. W., Alberts, M. J., Chaturvedi, S., Feldmann, E., Hatsukami, T. S., Higashida, R. T., Johnston, S. C., Kidwell, C. S., Lutsep, H. L., Miller, E., Sacco, R. L., American Heart, A., American Stroke Association Stroke, C., Council On Cardiovascular, S., Anesthesia, Council On Cardiovascular, R., Intervention, Council On Cardiovascular, N. & Interdisciplinary Council On Peripheral Vascular, D. 2009. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 40, 2276-93.
- Ebert, N., Jakob, O., Gaedeke, J., Van Der Giet, M., Kuhlmann, M. K., Martus, P., Mielke, N., Schuchardt, M., Tolle, M., Wenning, V. & Schaeffner, E. S. 2017. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrol Dial Transplant*, 32, 997-1005.
- Emberson, J. R., Kearney, P. M., Blackwell, L., Newman, C., Reith, C., Bhalra, N., Holland, L., Peto, R., Keech, A., Collins, R., Simes, J. & Baigent, C. 2012. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One*, 7, e29849.
- Everett, B. M., Glynn, R. J., Macfadyen, J. G. & Ridker, P. M. 2010. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation*, 121, 143-50.
- Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watts, G. F., Boren, J., Fazio, S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., Van De Sluis, B., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., Landmesser, U., Laufs, U., Wiklund, O., Stock, J. K., Chapman, M. J. & Catapano, A. L. 2017. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 38, 2459-2472.
- Fernandez, A., Sorokin, A. & Thompson, P. D. 2007. Corneal arcus as coronary artery disease risk factor. *Atherosclerosis*, 193, 235-40.
- Freiberg, J. J., Tybjaerg-Hansen, A., Jensen, J. S. & Nordestgaard, B. G. 2008. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*, 300, 2142-52.
- Fruchart, J. C., Brewer, H. B., Jr. & Leitersdorf, E. 1998. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. Fibrate Consensus Group. *Am J Cardiol*, 81, 912-7.

- Gaba, P., O'donoghue, M. L., Park, J. G., Wiviott, S. D., Atar, D., Kuder, J. F., Im, K., Murphy, S. A., De Ferrari, G. M., Gaciong, Z. A., Toth, K., Gouni-Berthold, I., Lopez-Miranda, J., Schiele, F., Mach, F., Flores-Arredondo, J. H., López, J. A. G., Elliott-Davey, M., Wang, B., Monsalvo, M. L., Abbasi, S., Giugliano, R. P. & Sabatine, M. S. 2023. Association Between Achieved Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Long-Term Cardiovascular and Safety Outcomes: An Analysis of FOURIER-OLE. *Circulation*, 147, 1192-1203.
- Garcia-Calvo, M., Lisnock, J., Bull, H. G., Hawes, B. E., Burnett, D. A., Braun, M. P., Crona, J. H., Davis, H. R., Jr., Dean, D. C., Detmers, P. A., Graziano, M. P., Hughes, M., Macintyre, D. E., Ogawa, A., O'Neill K, A., Iyer, S. P., Shevell, D. E., Smith, M. M., Tang, Y. S., Makarewicz, A. M., Ujjainwalla, F., Altmann, S. W., Chapman, K. T. & Thornberry, N. A. 2005. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102, 8132-7.
- Genser, B. & Marz, W. 2006. Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*, 95, 393-404.
- Ginsberg, H. N., Packard, C. J., Chapman, M. J., Boren, J., Aguilar-Salinas, C. A., Avena, M., Ference, B. A., Gaudet, D., Hegele, R. A., Kersten, S., Lewis, G. F., Lichtenstein, A. H., Moulin, P., Nordestgaard, B. G., Remaley, A. T., Staels, B., Stroes, E. S. G., Taskinen, M. R., Tokgozoglul, L. S., Tybjaerg-Hansen, A., Stock, J. K. & Catapano, A. L. 2021. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 42, 4791-4806.
- Glass, C. K. & Witztum, J. L. 2001. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*, 104, 503-16.
- Go, A. S., Chertow, G. M., Fan, D., Mcculloch, C. E. & Hsu, C. Y. 2004. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*, 351, 1296-305.
- Goldstein, J. L. & Brown, M. S. 1990. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*, 343, 425-30.
- Goldstein, J. L. & Brown, M. S. 2015. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*, 161, 161-172.
- Gordon, D. J., Probstfield, J. L., Garrison, R. J., Neaton, J. D., Castelli, W. P., Knoke, J. D., Jacobs, D. R., Jr., Bangdiwala, S. & Tyroler, H. A. 1989. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*, 79, 8-15.
- Grainger, D. J., Kemp, P. R., Liu, A. C., Lawn, R. M. & Metcalfe, J. C. 1994. Activation of transforming growth factor-beta is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. *Nature*, 370, 460-2.
- Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., Braun, L. T., De Ferranti, S., Faiella-Tommasino, J., Forman, D. E., Goldberg, R., Heidenreich, P. A., Hlatky, M. A., Jones, D. W., Lloyd-Jones, D., Lopez-Pajares, N., Ndumele, C. E., Orringer, C. E., Peralta, C. A., Saseen, J. J., Smith, S. C., Jr., Sperling, L., Virani, S. S. & Yeboah, J. 2019. 2018

- AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 73, 3168-3209.
- Haberland, M. E., Fong, D. & Cheng, L. 1988. Malondialdehyde-altered protein occurs in atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Science*, 241, 215-8.
- Hamann, G. F., Sander, D., Grau, A. & Röther, J. 2022. S2k-Leitlinie: Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (TIA)–Teil 1 und Teil 2. *DGNeurologie*, 5, 369-380.
- Harari, G., Green, M. S., Magid, A. & Zelber-Sagi, S. 2017. Usefulness of Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol as a Predictor of Cardiovascular Disease Mortality in Men in 22-Year Follow-Up. *Am J Cardiol*, 119, 1193-1198.
- Heart Protection Study Collaborative, G. 2002. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 360, 7-22.
- Hokanson, J. E. & Austin, M. A. 1996. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*, 3, 213-9.
- Hunt, D., Young, P., Simes, J., Hague, W., Mann, S., Owensby, D., Lane, G. & Tonkin, A. 2001. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med*, 134, 931-40.
- Ignarro, L. J., Byrns, R. E., Buga, G. M. & Wood, K. S. 1987. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res*, 61, 866-79.
- Ikonen, E. 2008. Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9, 125-38.
- Isaacsohn, J. L., Davidson, M. H., Hunninghake, D., Singer, R., Mclain, R. & Black, D. M. 2000. Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE)-rationale and design of atorvastatin versus usual care in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 86, 250-2.
- Istvan, E. S. & Deisenhofer, J. 2001. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*, 292, 1160-4.
- Iversen, A., Jensen, J. S., Scharling, H. & Schnohr, P. 2009. Hypercholesterolaemia and risk of coronary heart disease in the elderly: impact of age: the Copenhagen City Heart Study. *Eur J Intern Med*, 20, 139-44.
- Jacobs, D., Blackburn, H., Higgins, M., Reed, D., Iso, H., Mcmillan, G., Neaton, J., Nelson, J., Potter, J., Rifkind, B. & Et Al. 1992. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations. *Circulation*, 86, 1046-60.

- Jadhav, H. B. & Annapure, U. S. 2023. Triglycerides of medium-chain fatty acids: a concise review. *J Food Sci Technol*, 60, 2143-2152.
- Jensen, J. S., Borch-Johnsen, K., Jensen, G. & Feldt-Rasmussen, B. 1995. Microalbuminuria Reflects a Generalized Transvascular Albumin Leakiness in Clinically Healthy Subjects. *Clinical Science*, 88, 629-633.
- Jeppesen, J., Hein, H. O., Suadicani, P. & Gyntelberg, F. 1998. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation*, 97, 1029-36.
- Johannesen, C. D. L., Mortensen, M. B., Langsted, A. & Nordestgaard, B. G. 2021. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. *J Am Coll Cardiol*, 77, 1439-1450.
- Johannesen, C. D. L., Mortensen, M. B., Langsted, A. & Nordestgaard, B. G. 2022. ApoB and Non-HDL Cholesterol Versus LDL Cholesterol for Ischemic Stroke Risk. *Ann Neurol*, 92, 379-389.
- Joseph, J., Pajewski, N. M., Dolor, R. J., Sellers, M. A., Perdue, L. H., Peeples, S. R., Henrie, A. M., Woolard, N., Jones, W. S., Benziger, C. P., Orkaby, A. R., Mixon, A. S., Vanwormer, J. J., Shapiro, M. D., Kistler, C. E., Polonsky, T. S., Chatterjee, R., Chamberlain, A. M., Forman, D. E., Knowlton, K. U., Gill, T. M., Newby, L. K., Hammill, B. G., Cicek, M. S., Williams, N. A., Decker, J. E., Ou, J., Rubinstein, J., Choudhary, G., Gazmuri, R. J., Schmader, K. E., Roumie, C. L., Vaughan, C. P., Effron, M. B., Cooper-Dehoff, R. M., Supiano, M. A., Shah, R. C., Whittle, J. C., Hernandez, A. F., Ambrosius, W. T., Williamson, J. D. & Alexander, K. P. 2023. Pragmatic evaluation of events and benefits of lipid lowering in older adults (PREVENTABLE): Trial design and rationale. *J Am Geriatr Soc*, 71, 1701-1713.
- Jung, E., Kong, S. Y., Ro, Y. S., Ryu, H. H. & Shin, S. D. 2022. Serum Cholesterol Levels and Risk of Cardiovascular Death: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Environ Res Public Health*, 19.
- Kamei, M. & Carman, C. V. 2010. New observations on the trafficking and diapedesis of monocytes. *Current opinion in hematology*, 17, 43-52.
- Katus, H. A., Looser, S., Hallermayer, K., Remppis, A., Scheffold, T., Borgya, A., Essig, U. & Geuss, U. 1992. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem*, 38, 386-93.
- Kjeldsen, E. W., Nordestgaard, L. T. & Frikke-Schmidt, R. 2021. HDL Cholesterol and Non-Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*, 22.
- Klein, J. P. & Moeschberger, M. L. 2003. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data*, Springer.
- Kloer, H. U. 1987. Structure and biochemical effects of fenofibrate. *Am J Med*, 83, 3-8.
- Ko, D. T., Alter, D. A., Guo, H., Koh, M., Lau, G., Austin, P. C., Booth, G. L., Hogg, W., Jackevicius, C. A., Lee, D. S., Wijeyesundera, H. C., Wilkins, J. T. & Tu, J. V. 2016. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cause-

- Specific Mortality in Individuals Without Previous Cardiovascular Conditions: The CANHEART Study. *J Am Coll Cardiol*, 68, 2073-2083.
- Krumholz, H. M., Seeman, T. E., Merrill, S. S., Mendes De Leon, C. F., Vaccarino, V., Silverman, D. I., Tsukahara, R., Ostfeld, A. M. & Berkman, L. F. 1994. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *Jama*, 272, 1335-40.
- Kühn, A., Van Der Giet, M., Kuhlmann, M. K., Martus, P., Mielke, N., Ebert, N. & Schaeffner, E. S. 2021. Kidney Function as Risk Factor and Predictor of Cardiovascular Outcomes and Mortality Among Older Adults. *Am J Kidney Dis*, 77, 386-396.e1.
- Kushiro, T., Mizuno, K., Nakaya, N., Ohashi, Y., Tajima, N., Teramoto, T., Uchiyama, S. & Nakamura, H. 2009. Pravastatin for cardiovascular event primary prevention in patients with mild-to-moderate hypertension in the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study. *Hypertension*, 53, 135-41.
- Lalanne, F., Lambert, G., Amar, M. J., Chetiveaux, M., Zair, Y., Jarnoux, A. L., Ouguerram, K., Friburg, J., Seidah, N. G., Brewer, H. B., Jr., Krempf, M. & Costet, P. 2005. Wild-type PCSK9 inhibits LDL clearance but does not affect apoB-containing lipoprotein production in mouse and cultured cells. *J Lipid Res*, 46, 1312-9.
- Lambert, J. E. & Parks, E. J. 2012. Postprandial metabolism of meal triglyceride in humans. *Biochim Biophys Acta*, 1821, 721-6.
- Last, A. R., Ference, J. D. & Menzel, E. R. 2017. Hyperlipidemia: Drugs for Cardiovascular Risk Reduction in Adults. *Am Fam Physician*, 95, 78-87.
- Laufs, U., Fata, V. L. & Liao, J. K. 1997. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*, 272, 31725-9.
- Laufs, U., La Fata, V., Plutzky, J. & Liao, J. K. 1998. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*, 97, 1129-35.
- Lavan, A. H., Gallagher, P. F. & O'mahony, D. 2016. Methods to reduce prescribing errors in elderly patients with multimorbidity. *Clin Interv Aging*, 11, 857-66.
- Lee, R. T. & Libby, P. 1997. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17, 1859-67.
- Lewington, S., Whitlock, G., Clarke, R., Sherliker, P., Emberson, J., Halsey, J., Qizilbash, N., Peto, R. & Collins, R. 2007. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*, 370, 1829-39.
- Lewis, S. J., Moye, L. A., Sacks, F. M., Johnstone, D. E., Timmis, G., Mitchell, J., Limacher, M., Kell, S., Glasser, S. P., Grant, J., Davis, B. R., Pfeffer, M. A. & Braunwald, E. 1998. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med*, 129, 681-9.

- Li, W., Huang, Z., Fang, W., Wang, X., Cai, Z., Chen, G., Wu, W., Chen, Z., Wu, S. & Chen, Y. 2022. Remnant Cholesterol Variability and Incident Ischemic Stroke in the General Population. *Stroke*, 53, 1934-1941.
- Liang, Y., Vetrano, D. L. & Qiu, C. 2017. Serum total cholesterol and risk of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in old age: a population-based study. *BMC Geriatr*, 17, 294.
- Liao, J. K. & Laufs, U. 2005. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 45, 89-118.
- Linton, M. F. & Fazio, S. 2000. Re-emergence of fibrates in the management of dyslipidemia and cardiovascular risk. *Current Atherosclerosis Reports*, 2, 29-35.
- Ludt, S., Angelow, A., Baum, E., Chenot, J.-F., Donner-Banzhoff, N. & Egidi, G. 2017. Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention: S3-Leitlinie. Berlin, Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), 111.
- Luo, J., Yang, H. & Song, B. L. 2020. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 21, 225-245.
- Lusis, A. J. 2000. Atherosclerosis. *Nature*, 407, 233-41.
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., Wiklund, O. & Group, E. S. C. S. D. 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 41, 111-188.
- Madsen, C. M., Varbo, A. & Nordestgaard, B. G. 2017. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J*, 38, 2478-2486.
- Mestas, J. & Ley, K. 2008. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*, 18, 228-32.
- Moore, K. J., Kunjathoor, V. V., Koehn, S. L., Manning, J. J., Tseng, A. A., Silver, J. M., Mckee, M. & Freeman, M. W. 2005. Loss of receptor-mediated lipid uptake via scavenger receptor A or CD36 pathways does not ameliorate atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *The Journal of clinical investigation*, 115, 2192-2201.
- Moore, K. J., Sheedy, F. J. & Fisher, E. A. 2013. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature Reviews Immunology*, 13, 709-721.
- Moore, K. J. & Tabas, I. 2011. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*, 145, 341-55.
- Moriwaki, H., Kume, N., Sawamura, T., Aoyama, T., Hoshikawa, H., Ochi, H., Nishi, E., Masaki, T. & Kita, T. 1998. Ligand specificity of LOX-1, a novel endothelial receptor for oxidized low density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18, 1541-7.
- Mortensen, M. B. & Nordestgaard, B. G. 2020. Elevated LDL cholesterol and increased risk of myocardial infarction and atherosclerotic cardiovascular

- disease in individuals aged 70-100 years: a contemporary primary prevention cohort. *Lancet*, 396, 1644-1652.
- Myocardial Infarction Genetics Consortium, I., Stitzel, N. O., Won, H. H., Morrison, A. C., Peloso, G. M., Do, R., Lange, L. A., Fontanillas, P., Gupta, N., Duga, S., Goel, A., Farrall, M., Saleheen, D., Ferrario, P., Konig, I., Asselta, R., Merlini, P. A., Marziliano, N., Notarangelo, M. F., Schick, U., Auer, P., Assimes, T. L., Reilly, M., Wilensky, R., Rader, D. J., Hovingh, G. K., Meitinger, T., Kessler, T., Kastrati, A., Laugwitz, K. L., Siscovick, D., Rotter, J. I., Hazen, S. L., Tracy, R., Cresci, S., Spertus, J., Jackson, R., Schwartz, S. M., Natarajan, P., Crosby, J., Muzny, D., Ballantyne, C., Rich, S. S., O'donnell, C. J., Abecasis, G., Sunaev, S., Nickerson, D. A., Buring, J. E., Ridker, P. M., Chasman, D. I., Austin, E., Kullo, I. J., Weeke, P. E., Shaffer, C. M., Bastarache, L. A., Denny, J. C., Roden, D. M., Palmer, C., Deloukas, P., Lin, D. Y., Tang, Z. Z., Erdmann, J., Schunkert, H., Danesh, J., Marrugat, J., Elosua, R., Ardissono, D., Mcpherson, R., Watkins, H., Reiner, A. P., Wilson, J. G., Altshuler, D., Gibbs, R. A., Lander, E. S., Boerwinkle, E., Gabriel, S. & Kathiresan, S. 2014. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med*, 371, 2072-82.
- National Cholesterol Education Program Expert Panel On Detection, E. & Treatment Of High Blood Cholesterol In, A. 2002. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106, 3143-421.
- Navab, M., Berliner, J. A., Watson, A. D., Hama, S. Y., Territo, M. C., Lusis, A. J., Shih, D. M., Van Lenten, B. J., Frank, J. S., Demer, L. L., Edwards, P. A. & Fogelman, A. M. 1996. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 16, 831-42.
- Nordestgaard, B. G. 2016. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*, 118, 547-63.
- Nordestgaard, B. G., Benn, M., Schnohr, P. & Tybjaerg-Hansen, A. 2007. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*, 298, 299-308.
- Nunes, J. P. L. 2016. Statins and the cholesterol mortality paradox. *Scottish Medical Journal*, 62, 19-23.
- O'driscoll, G., Green, D. & Taylor, R. R. 1997. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*, 95, 1126-31.
- Okopień, B., Buldak, L. & Boldys, A. 2017. Fibrates in the management of atherogenic dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 15, 913-921.
- Organization, W. H. 1972. Working group on the establishment of ischemic heart disease registers. Report of the fifth working group, Copenhagen. *Report no. Eur*, 8201.

- Park, S. W., Moon, Y. A. & Horton, J. D. 2004. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. *J Biol Chem*, 279, 50630-8.
- Pekkanen, J., Linn, S., Heiss, G., Suchindran, C. M., Leon, A., Rifkind, B. M. & Tyroler, H. A. 1990. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 322, 1700-7.
- Pirillo, A., Norata, G. D. & Catapano, A. L. 2022. LDL-Cholesterol-Lowering Therapy. In: Von Eckardstein, A. & Binder, C. J. (eds.) *Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Improving State-of-the-Art Management and Search for Novel Targets*. Cham (CH).
- Quspe, R., Martin, S. S., Michos, E. D., Lamba, I., Blumenthal, R. S., Saeed, A., Lima, J., Puri, R., Nomura, S., Tsai, M., Wilkins, J., Ballantyne, C. M., Nicholls, S., Jones, S. R. & Elshazly, M. B. 2021. Remnant cholesterol predicts cardiovascular disease beyond LDL and ApoB: a primary prevention study. *Eur Heart J*, 42, 4324-4332.
- Radomski, M. W., Rees, D. D., Dutra, A. & Moncada, S. 1992. S-nitroso-glutathione inhibits platelet activation in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol*, 107, 745-9.
- Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Douidi, M., Baradaran, A. & Nasri, H. 2014. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*, 5, 927-46.
- Ravnskov, U., Diamond, D. M., Hama, R., Hamazaki, T., Hammarskjöld, B., Hynes, N., Kendrick, M., Langsjoen, P. H., Malhotra, A., Mascitelli, L., McCully, K. S., Ogushi, Y., Okuyama, H., Rosch, P. J., Schersten, T., Sultan, S. & Sundberg, R. 2016. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open*, 6, e010401.
- Ray, K. K., Molemans, B., Schoonen, W. M., Giovas, P., Bray, S., Kiru, G., Murphy, J., Banach, M., De Servi, S., Gaita, D., Gouni-Berthold, I., Hovingh, G. K., Jozwiak, J. J., Jukema, J. W., Kiss, R. G., Kownator, S., Iversen, H. K., Maher, V., Masana, L., Parkhomenko, A., Peeters, A., Clifford, P., Raslova, K., Siostrzonek, P., Romeo, S., Tousoulis, D., Vlachopoulos, C., Vrablik, M., Catapano, A. L., Poulter, N. R. & Study, D. V. 2021. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*, 28, 1279-1289.
- Ricchiuti, V. & Apple, F. S. 1999. RNA expression of cardiac troponin T isoforms in diseased human skeletal muscle. *Clin Chem*, 45, 2129-35.
- Ricchiuti, V., Voss, E. M., Ney, A., Odland, M., Anderson, P. A. & Apple, F. S. 1998. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem*, 44, 1919-24.
- Rittger, H., Leistner, D. M., Hardt, R., Dörr, M., Hambrecht, R., Reibis, R., Schellong, S., Schirmer, S. H., Wolf, A., Simm, A., Müller-Werdan, U. & Landmesser, U. 2022. Cholesterinsenkende Therapie bei älteren Patienten. *Die Kardiologie*, 16, 456-465.

- Ross, R. 1999. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*, 340, 115-126.
- Rothblat, G. H. & Phillips, M. C. 2010. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol*, 21, 229-38.
- Ruscica, M., Macchi, C., Pavanello, C., Corsini, A., Sahebkar, A. & Sirtori, C. R. 2018. Appropriateness of statin prescription in the elderly. *Eur J Intern Med*, 50, 33-40.
- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., Caplan, L. R., Connors, J. J., Culebras, A., Elkind, M. S., George, M. G., Hamdan, A. D., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Janis, L. S., Kase, C. S., Kleindorfer, D. O., Lee, J. M., Moseley, M. E., Peterson, E. D., Turan, T. N., Valderrama, A. L., Vinters, H. V., American Heart Association Stroke Council, C. O. C. S., Anesthesia, Council On Cardiovascular, R., Intervention, Council On, C., Stroke, N., Council On, E., Prevention, Council On Peripheral Vascular, D., Council On Nutrition, P. A. & Metabolism 2013. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 44, 2064-89.
- Sadowski, E., Kronen, T., Keller, H., Sönnichsen, A., Baum, E. & Donner-Banzhoff, N. 2006. ARRIBA-Herz: Gemeinsame Entscheidungsfindung und evidenzbasierte Herz-Kreislaufprävention in der Praxis. *Z Allg Med*, 82, 7.
- Sandesara, P. B., Virani, S. S., Fazio, S. & Shapiro, M. D. 2019. The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocr Rev*, 40, 537-557.
- Schaeffner, E. S., Ebert, N., Delanaye, P., Frei, U., Gaedeke, J., Jakob, O., Kuhlmann, M. K., Schuchardt, M., Tolle, M., Ziebig, R., Van Der Giet, M. & Martus, P. 2012. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*, 157, 471-81.
- Schaeffner, E. S., Van Der Giet, M., Gaedeke, J., Tolle, M., Ebert, N., Kuhlmann, M. K. & Martus, P. 2010. The Berlin initiative study: the methodology of exploring kidney function in the elderly by combining a longitudinal and cross-sectional approach. *Eur J Epidemiol*, 25, 203-10.
- Schoonjans, K., Staels, B. & Auwerx, J. 1996. The peroxisome proliferator activated receptors (PPARS) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta*, 1302, 93-109.
- Segal, P., Insull, W., Jr., Chambless, L. E., Stinnett, S., Larosa, J. C., Weissfeld, L., Halfon, S., Kwiterovitch, P. O., Jr. & Little, J. A. 1986. The association of dyslipoproteinemia with corneal arcus and xanthelasma. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation*, 73, 1108-18.
- Seidah, N. G., Benjannet, S., Wickham, L., Marcinkiewicz, J., Jasmin, S. B., Stifani, S., Basak, A., Prat, A. & Chretien, M. 2003. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 928-33.
- Sever, P. S., Dahlof, B., Poulter, N. R., Wedel, H., Beevers, G., Caulfield, M., Collins, R., Kjeldsen, S. E., Kristinsson, A., McInnes, G. T., Mehlsen, J.,

- Niemenen, M., O'Brien, E., Ostergren, J. & Investigators, A. 2003. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 361, 1149-58.
- Shen, W. J., Azhar, S. & Kraemer, F. B. 2018. SR-B1: A Unique Multifunctional Receptor for Cholesterol Influx and Efflux. *Annu Rev Physiol*, 80, 95-116.
- Shepherd, J., Blauw, G. J., Murphy, M. B., Bollen, E. L., Buckley, B. M., Cobbe, S. M., Ford, I., Gaw, A., Hyland, M., Jukema, J. W., Kamper, A. M., Macfarlane, P. W., Meinders, A. E., Norrie, J., Packard, C. J., Perry, I. J., Stott, D. J., Sweeney, B. J., Twomey, C., Westendorp, R. G. & Risk, P. S. G. P. S. O. P. I. T. E. A. 2002. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 360, 1623-30.
- Sniderman, A. D., Islam, S., McQueen, M., Pencina, M., Furberg, C. D., Thanassoulis, G. & Yusuf, S. 2016. Age and Cardiovascular Risk Attributable to Apolipoprotein B, Low-Density Lipoprotein Cholesterol or Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Heart Assoc*, 5.
- Stamler, J., Daviglius, M. L., Garside, D. B., Dyer, A. R., Greenland, P. & Neaton, J. D. 2000. Relationship of Baseline Serum Cholesterol Levels in 3 Large Cohorts of Younger Men to Long-term Coronary, Cardiovascular, and All-Cause Mortality and to Longevity. *JAMA*, 284, 311-318.
- Stampfer, M. J., Sacks, F. M., Salvini, S., Willett, W. C. & Hennekens, C. H. 1991. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 325, 373-81.
- Stavenow, L. & Kjellström, T. 1999. Influence of serum triglyceride levels on the risk for myocardial infarction in 12,510 middle aged males: interaction with serum cholesterol. *Atherosclerosis*, 147, 243-7.
- Stender, S. & Zilversmit, D. B. 1981. Transfer of plasma lipoprotein components and of plasma proteins into aortas of cholesterol-fed rabbits. Molecular size as a determinant of plasma lipoprotein influx. *Arteriosclerosis*, 1, 38-49.
- Stensvold, I., Tverdal, A., Urdal, P. & Graff-Iversen, S. 1993. Non-fasting serum triglyceride concentration and mortality from coronary heart disease and any cause in middle aged Norwegian women. *Bmj*, 307, 1318-22.
- Strandberg, T. E., Kolehmainen, L. & Vuorio, A. 2014. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *Jama*, 312, 1136-44.
- Strasak, A. M., Pfeiffer, R. M., Brant, L. J., Rapp, K., Hilbe, W., Oberaigner, W., Lang, S., Borena, W., Concin, H., Diem, G., Ruttmann, E., Glodny, B., Pfeiffer, K. P., Ulmer, H., Vhm & Group, P. P. S. 2009. Time-dependent association of total serum cholesterol and cancer incidence in a cohort of 172,210 men and women: a prospective 19-year follow-up study. *Ann Oncol*, 20, 1113-20.
- Sudhop, T., Lutjohann, D., Kodali, A., Igel, M., Tribble, D. L., Shah, S., Perevozskaya, I. & Von Bergmann, K. 2002. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*, 106, 1943-8.

- Suh, S. H., Oh, T. R., Choi, H. S., Kim, C. S., Bae, E. H., Ma, S. K., Oh, K. H., Han, S. H., Kim, S. W. & Korean Cohort Study For Outcomes In Patients With Chronic Kidney Disease, I. 2022. Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease: Results from KNOW-CKD Study. *Nutrients*, 14.
- Sullivan, D., Olsson, A. G., Scott, R., Kim, J. B., Xue, A., GebSKI, V., Wasserman, S. M. & Stein, E. A. 2012. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA*, 308, 2497-506.
- Sun, B., Boyanovsky, B. B., Connelly, M. A., Shridas, P., Van Der Westhuyzen, D. R. & WEBB, N. R. 2007. Distinct mechanisms for OxLDL uptake and cellular trafficking by class B scavenger receptors CD36 and SR-BI. *J Lipid Res*, 48, 2560-70.
- Sundvall, H., Vitols, S., Wallerstedt, S. M. & Fastbom, J. 2022. Prevalence and initiation of statin therapy in the oldest old-a longitudinal Population-Based Study. *Eur J Clin Pharmacol*, 78, 1459-1467.
- Suzuki, H., Kurihara, Y., Takeya, M., Kamada, N., Kataoka, M., Jishage, K., Ueda, O., Sakaguchi, H., Higashi, T., Suzuki, T., Takashima, Y., Kawabe, Y., Cynshi, O., Wada, Y., Honda, M., Kurihara, H., Aburatani, H., Doi, T., Matsumoto, A., Azuma, S., Noda, T., Toyoda, Y., Itakura, H., Yazaki, Y., Kodama, T. & Et Al. 1997. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature*, 386, 292-6.
- Tabas, I. 2010. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol*, 10, 36-46.
- Tamai, O., Matsuoka, H., Itabe, H., Wada, Y., Kohno, K. & Imaizumi, T. 1997. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation*, 95, 76-82.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., White, H. D. & Executive Group On Behalf Of The Joint European Society Of Cardiology /American College Of Cardiology /American Heart Association /World Heart Federation Task Force For The Universal Definition Of Myocardial, I. 2018. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*, 72, 2231-2264.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Simoons, M. L., Chaitman, B. R., White, H. D., Joint, E. S. C. A. A. H. A. W. H. F. T. F. F. U. D. O. M. I., Authors/Task Force Members, C., Thygesen, K., Alpert, J. S., White, H. D., Biomarker, S., Jaffe, A. S., Katus, H. A., Apple, F. S., Lindahl, B., Morrow, D. A., Subcommittee, E. C. G., Chaitman, B. R., Clemmensen, P. M., Johanson, P., Hod, H., Imaging, S., Underwood, R., Bax, J. J., Bonow, J. J., Pinto, F., Gibbons, R. J., Classification, S., Fox, K. A., Atar, D., Newby, L. K., Galvani, M., Hamm, C. W., Intervention, S., Uretsky, B. F., Steg, P. G., Wijns, W., Bassand, J. P., Menasche, P., Ravkilde, J., Trials, Registries, S., Ohman, E. M., Antman, E. M., Wallentin, L. C., Armstrong, P. W., Simoons, M. L., Trials, Registries, S., Januzzi, J. L., Nieminen, M. S., Gheorghide, M., Filippatos, G., Trials, Registries, S., Luepker, R. V., Fortmann, S. P., Rosamond, W. D., Levy, D., Wood, D., Trials, Registries, S., Smith, S. C., Hu, D., Lopez-Sendon, J. L.,

- Robertson, R. M., Weaver, D., Tendera, M., Bove, A. A., Parkhomenko, A. N., Vasilieva, E. J., Mendis, S., Guidelines, E. S. C. C. F. P., Bax, J. J., Baumgartner, H., Ceconi, C., Dean, V., Deaton, C., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Hasdai, D., Hoes, A., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., McDonagh, T., Moulin, C., Popescu, B. A., Reiner, Z., Sechtem, U., Sirnes, P. A., Tendera, M., Torbicki, A., Vahanian, A., Windecker, S., Document, R., Morais, J., Aguiar, C., Almahmeed, W., et al. 2012. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 60, 1581-98.
- Thygesen, K., Alpert, J. S., White, H. D. & Joint, E. S. C. A. A. H. A. W. H. F. T. F. F. T. R. O. M. I. 2007. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 50, 2173-95.
- Thygesen, K., Mair, J., Katus, H., Plebani, M., Venge, P., Collinson, P., Lindahl, B., Giannitsis, E., Hasin, Y., Galvani, M., Tubaro, M., Alpert, J. S., Biasucci, L. M., Koenig, W., Mueller, C., Huber, K., Hamm, C., Jaffe, A. S. & Study Group On Biomarkers In Cardiology Of The, E. S. C. W. G. O. A. C. C. 2010. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*, 31, 2197-204.
- Tikhonoff, V., Casiglia, E., Mazza, A., Scarpa, R., Thijs, L., Pessina, A. C. & Staessen, J. A. 2005. Low-density lipoprotein cholesterol and mortality in older people. *J Am Geriatr Soc*, 53, 2159-64.
- Trimarco, V., Izzo, R., Morisco, C., Mone, P., Virginia Manzi, M., Falco, A., Pacella, D., Gallo, P., Lembo, M., Santulli, G. & Trimarco, B. 2022. High HDL (High-Density Lipoprotein) Cholesterol Increases Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients. *Hypertension*, 79, 2355-2363.
- Vallejo-Vaz, A. J., Robertson, M., Catapano, A. L., Watts, G. F., Kastelein, J. J., Packard, C. J., Ford, I. & Ray, K. K. 2017. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Men With Primary Elevations of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels of 190 mg/dL or Above: Analyses From the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-Year Randomized Trial and 20-Year Observational Follow-Up. *Circulation*, 136, 1878-1891.
- Varbo, A., Benn, M., Tybjaerg-Hansen, A., Jorgensen, A. B., Frikke-Schmidt, R. & Nordestgaard, B. G. 2013. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 61, 427-436.
- Varbo, A., Freiberg, J. J. & Nordestgaard, B. G. 2015. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90000 individuals from the general population. *Clin Chem*, 61, 533-43.
- Virani, S. S., Alonso, A., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., Lackland, D. T., Lewis, T. T., Lichtman, J. H., Longenecker, C. T., Loop, M. S., Lutsey, P. L., Martin, S. S., Matsushita, K., Moran, A. E., Mussolino, M. E., Perak, A. M., Rosamond, W. D., Roth, G. A., Sampson, U. K. A., Satou, G. M., Schroeder, E. B., Shah, S. H., Shay, C. M., Spartano, N. L., Stokes, A.,

- Tirschwell, D. L., Vanwagner, L. B., Tsao, C. W., American Heart Association Council On, E., Prevention Statistics, C. & Stroke Statistics, S. 2020. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 141, e139-e596.
- Virmani, R., Burke, A. P., Kolodgie, F. D. & Farb, A. 2002. Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions. *J Interv Cardiol*, 15, 439-46.
- Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Back, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J. M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., Jankowska, E. A., Michal, M., Sacco, S., Sattar, N., Tokgozoglu, L., Tonstad, S., Tsioufis, K. P., Van Dis, I., Van Gelder, I. C., Wannier, C., Williams, B., Societies, E. S. C. N. C. & Group, E. S. C. S. D. 2021. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 42, 3227-3337.
- Wadström, B. N., Pedersen, K. M., Wulff, A. B. & Nordestgaard, B. G. 2023. Elevated remnant cholesterol, plasma triglycerides, and cardiovascular and non-cardiovascular mortality. *Eur Heart J*, 44, 1432-1445.
- Weiner, D. E., Tighiouart, H., Amin, M. G., Stark, P. C., Macleod, B., Griffith, J. L., Salem, D. N., Levey, A. S. & Sarnak, M. J. 2004. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*, 15, 1307-15.
- Weverling-Rijnsburger, A. W., Blauw, G. J., Lagaay, A. M., Knook, D. L., Meinders, A. E. & Westendorp, R. G. 1997. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet*, 350, 1119-23.
- Wijman, C. A., Venkatasubramanian, C., Bruins, S., Fischbein, N. & Schwartz, N. 2010. Utility of early MRI in the diagnosis and management of acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 30, 456-63.
- Williams, K. J. & Tabas, I. 1995. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15, 551-61.
- Witztum, J. L. 1994. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*, 344, 793-5.
- Writing, C., Lloyd-Jones, D. M., Morris, P. B., Ballantyne, C. M., Birtcher, K. K., Daly, D. D., Jr., Depalma, S. M., Minissian, M. B., Orringer, C. E. & Smith, S. C., Jr. 2016. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, 68, 92-125.
- Wu, A. H. & Jaffe, A. S. 2008. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. *Am Heart J*, 155, 208-14.
- Xiao, W., Liu, S., Huang, Z., Jin, D., Yang, Y., Li, F., Duan, J., Wang, J., Li, Y., Deng, P., Wang, W., Meng, C., Wu, J., Cai, J., Li, Y. & Hong, Y. 2023a. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels as a risk factor for short-term mortality in elderly Chinese: a large-scale, population-based cohort study. *BMJ Open*, 13, e078216.

- Xiao, Z., Lin, Z., Xu, L., Xu, W., Huang, H., Wang, Y., Cao, S., Xie, Z., Liao, W., Liao, Y., Bin, J., Feng, W. & Chen, Y. 2023b. Cumulative remnant cholesterol predicts cardiovascular outcomes in elderly patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*, 30, 1924-1934.
- Yi, S. W., Shin, D. H., Kim, H., Yi, J. J. & Ohrr, H. 2018. Total cholesterol and stroke mortality in middle-aged and elderly adults: A prospective cohort study. *Atherosclerosis*, 270, 211-217.
- Yi, S. W., Yi, J. J. & Ohrr, H. 2019. Total cholesterol and all-cause mortality by sex and age: a prospective cohort study among 12.8 million adults. *Sci Rep*, 9, 1596.
- Yla-Herttuala, S., Palinski, W., Rosenfeld, M. E., Parthasarathy, S., Carew, T. E., Butler, S., Witztum, J. L. & Steinberg, D. 1989. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest*, 84, 1086-95.
- Yudkin, J. S., Forrest, R. D. & Jackson, C. A. 1988. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. *Lancet*, 2, 530-3.
- Zeng, R. X., Xu, J. P., Kong, Y. J., Tan, J. W., Guo, L. H. & Zhang, M. Z. 2022. U-Shaped Relationship of Non-HDL Cholesterol With All-Cause and Cardiovascular Mortality in Men Without Statin Therapy. *Front Cardiovasc Med*, 9, 903481.
- Zhou, Z., Rahme, E. & Pilote, L. 2006. Are statins created equal? Evidence from randomized trials of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin for cardiovascular disease prevention. *Am Heart J*, 151, 273-81.
- Zoungas, S., Curtis, A., Spark, S., Wolfe, R., Mcneil, J. J., Beilin, L., Chong, T. T., Cloud, G., Hopper, I., Kost, A., Nelson, M., Nicholls, S. J., Reid, C. M., Ryan, J., Tonkin, A., Ward, S. A., Wierzbicki, A. & Group, S. I. 2023. Statins for extension of disability-free survival and primary prevention of cardiovascular events among older people: protocol for a randomised controlled trial in primary care (STAREE trial). *BMJ Open*, 13, e069915.

## **Erklärung zum Eigenanteil**

Diese Arbeit wurde in dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie (IKEaB) unter Betreuung von Prof. Dr. Peter Martus durchgeführt.

Die Konzeption und Durchführung der Berlin Initiative Studie erfolgte durch Prof. Dr. med. Elke Schäffner, M. Sc., und PD Dr. med. Natalie Ebert, MPH, an der Charité in Berlin. Von ihnen erhielt ich die Rohdaten für diese Arbeit.

Die Aufbereitung der Rohdaten, inklusive der Berechnung zusätzlicher Variablen, die Verknüpfung der Daten der BIS mit dem Datensatz der AOK sowie alle statistischen Auswertungen sowohl zu Baseline als auch im Zeitverlauf erfolgten durch mich unter Rücksprache mit Prof. Dr. Peter Martus und Lina María Serna Higuera (beide IKEaB, Universität Tübingen) und mit Anne-Kathrin Fietz (Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie, Charité), Tim Bothe und Dr. Nina Mielke (beide Institut für Public Health, Charité). Die Erkenntnisse aus der Datenaufbereitung, die ich für diese Arbeit vorgenommen habe, führten dazu, dass an der BIS-Datenbank nachträglich Änderungen und Anpassungen vorgenommen wurden.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 30.07.2024

Tara Kathinka Reutter

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich die Möglichkeit nutzen, mich bei allen zu bedanken, die mich während meines Promotionsprojektes unterstützt und mir beigestanden haben.

Zuallererst möchte ich meinem Betreuer, Prof. Dr. Peter Martus für die produktive Zusammenarbeit und für die Unterstützung, die ich während des gesamten Promotionsprojektes erfahren habe, danken.

Ein großes Dankeschön gilt auch Prof. Dr. Elke Schöffner und PD Dr. Natalie Ebert stellvertretend für das gesamte Team der Berlin Initiative Studie für die Bereitstellung der Daten für diese Arbeit und für die Beantwortung jeglicher Rückfragen.

Ich möchte mich von ganzem Herzen bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Danke für euren Zuspruch, eure Geduld, für eure aufbauenden Worte, und dafür, dass ihr nie den Glauben in mich verloren habt. Danke Papi, dass du immer für mich da bist und mich unglaublich toll unterstützt. Und danke Mami. Für alles.