

**Universitätsklinik Ulm**  
**Zentrum für Chirurgie**  
**Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie**  
**Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Liebold**

**Versorgungsrealität der optimalen  
medikamentösen Versorgung bei Patienten mit  
infrarenalem Aortenaneurysma**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Ulm

von  
Janine Hansmann  
aus Ulm

2015

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. T. Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Mühling

2. Berichterstatter: PD Dr. med. G. Fröba

Tag der Promotion: 17.06.2016

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	I
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Allgemeines .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Risikofaktoren .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Das Best Medical Treatment .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1. Personenbezogene Daten .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2. Statistisches Vorgehen.....</b>	<b>7</b>
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>8</b>
<b>3.1. Personenbezogene Daten.....</b>	<b>8</b>
<b>3.2. Fallbezogene Daten.....</b>	<b>10</b>
<b>3.2.1. Risikofaktoren .....</b>	<b>11</b>
<b>3.2.2. Anzahl der jeweiligen Medikamentenverordnungen .....</b>	<b>13</b>
<b>3.2.3. Patienten mit Best Medical Treatment.....</b>	<b>16</b>
<b>3.2.4. Kohortenvergleich der Medikamentenverordnungen .....</b>	<b>17</b>
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>18</b>
<b>4.1. Altersstruktur .....</b>	<b>19</b>
<b>4.2. Geschlechterverteilung.....</b>	<b>19</b>
<b>4.3. Risikofaktoren.....</b>	<b>20</b>
<b>4.4. Best Medical Treatment .....</b>	<b>24</b>
<b>4.5. Schlussfolgerung .....</b>	<b>26</b>

<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>28</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>30</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>36</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>37</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAA:	Abdominelles Aortenaneurysma
ACE-Hemmer:	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ASS:	Acetylsalicylsäure
AT-1-Antagonisten:	Angiotensin-2-Subtyp-1-Rezeptor Antagonisten
AVK:	Arterielle Verschlusskrankheit,
MMP:	Matrix-Metalloproteinasen
BAA:	Bauchaortenaneurysma
BMT:	Best Medical Treatment
COPD:	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
DM:	Diabetes Mellitus
EDV:	Elektronische Datenverarbeitung
HLP:	Hyperlipoproteinämie
HMG-CoA-Reduktase:	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HTN:	Arterielle Hypertonie
IL-1 $\beta$ und IL-6:	Interleukin 1 $\beta$ und Interleukin 6
KHK:	Koronare Herzerkrankung
LDL:	Low Density Lipoprotein
MCP-1:	Monocyte Chemoattractant Protein-1
NF-KB:	Nuclear Factor 'Kappa-Light-Chain-Enhancer' of Activated B-Cells
PTFE:	Polytetrafluorethylenmaterial
RCT:	Randomized Controlled Trial
TAH:	Thrombozytenaggregationshemmer
TGF- $\beta$ :	Transforming Growth Factor- $\beta$

TNF- $\alpha$ :

Tumornekrosefaktor- $\alpha$

# 1. Einleitung

## 1.1. Allgemeines

Bei einem abdominalen Aortenaneurysma (AAA) handelt es sich um eine permanente Erweiterung der Aorta unterhalb des Abgangs der Nierenarterien ab einem Durchmesser von 3,0 cm (Erbel et al. 2014).

Oftmals verläuft es asymptomatisch. Es kann aber auch durch progredientes Wachstum zur Aortenruptur führen, welche in über 60-70% der Fälle tödlich verläuft. Bei elektiver Operation hingegen liegt die Mortalitätsrate bei lediglich 5% (Erbel et al. 2014).

In Querschnittstudien schwankt die Prävalenz je nach exakter Definition eines AAA und dem Aufbau der Studie zwischen 4% - 8% der Männer und 1,5% der Frauen über 60 Jahre (Blanchard 1999, Krupski u. Rutherford 2004). In den meisten Studien zeigt sich, dass überwiegend Männer betroffen sind, wobei das Verhältnis des männlichen zum weiblichen Geschlecht der Altersklasse 60-64 mit ungefähr 6:1 angegeben werden kann (Bloomer et al. 2012).

In den Ländern, in denen Screening-Programme für AAA stattfinden, sind die Inzidenzen von AAA seit den 1990er Jahren rückläufig. In westlichen Ländern wird dies vor allem der ebenfalls sinkenden Zahl von Rauchern zugeschrieben (Erbel et al. 2014). Auch die Inzidenz klinisch relevanter AAA ist seit 1991 rückläufig in Neuseeland und seit 1995 auch in England und Wales sowie Schottland (Sandiford et al. 2011).

Der Durchmesser zum Diagnosezeitpunkt ist wegweisend für die Therapie. Liegt er unter 4,0 cm ist eine sonografische Verlaufskontrolle im zweijährlichen Abstand angeraten. Zwischen 4,0 cm und 5,4 cm soll diese alle 6 bis 12 Monate stattfinden, wobei das individuelle Risikoprofil des Patienten bezüglich Ruptur- versus elektivem Operationsrisiko abgewogen werden muss (Sakalihan et al. 2005). Die Indikation zur Aneurysmaausschaltung besteht ab einem Durchmesser von

5,5 cm bei Männern bzw. 5 cm bei Frauen, beschleunigtem Wachstum von mehr als 10 mm pro Jahr oder bei symptomatischen Aneurysmen (Erbel et al. 2014).

Diese kann auf zwei Arten erfolgen: in einer offenen Operation oder endovaskulär. Bei der offenen Operation wird eine Gefäßprothese aus Dacron oder Polytetrafluorethylenmaterial (PTFE) transabdominell mittels medianer Laparotomie oder durch links-retroperitonealem Zugang implantiert. Der Aneurysmasack wird über dem Implantat mit einer Naht verschlossen (sog. Inlay-Technik) (Wenk u. Schmid 2012).

Bei der endovaskulären Ausschaltung wird die aortale Stentprothese unter angiographischer Kontrolle mittels inguinalem Zugangs durch das Aneurysmalumen hindurch bis zu dessen Hals vorgeschoben und durch Expansion platziert. Ob dieses Verfahren möglich ist, hängt unter anderem von der Aneurysmakonfiguration ab (Wenk u. Schmid 2012).

Frühzeitige Erkennung und Therapie sind wichtig, um einer Ruptur vorzubeugen. Weiterhin ist ein AAA als koronararteriellen Risikofaktor zu betrachten und sollte dementsprechend sekundärpräventiv behandelt werden (Gokani et al. 2015).

## **1.2. Risikofaktoren**

Rauchen gilt als Risikofaktor für Inzidenz, Prävalenz und AAA-Wachstum. Einige Studien belegen den eindeutigen Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und erhöhtem Wachstum eines AAA (Erbel et al. 2014, Jahangir et al. 2015); Brady et al. beschreiben eine Wachstumssteigerung um 15% bis 20% (Brady et al. 2004).

Aus diesem Grund ist die Raucherentwöhnung ein wichtiges Behandlungsziel von AAA-Patienten.

Auch die arterielle Hypertonie gilt als Risikofaktor für das Entstehen eines AAA. Bhak et al. beschreiben eine konkrete Zunahme der mittleren Aneurysmaexpan-



sionsrate von 0,02 cm pro 10 mmHg diastolischer Hypertonie und Jahr (Bhak et al. 2015).

Arterielle Hypertonie ist ferner als kardiovaskulärer Risikofaktor bekannt und sollte schon allein aus diesem Grund auch bei AAA-Patienten behandelt werden.

Weitere Risikofaktoren für die Ausbildung eines AAA sind fortgeschrittenes Alter, das männliche Geschlecht und eine positive Familienanamnese (Erbel et al. 2014).

Iribarren et al. beschrieben einen Zusammenhang zwischen weiteren typischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie zum Beispiel Dyslipidämie, bekannte koronare Herzerkrankung und Claudicatio intermittens und dem Entstehen eines AAA (Iribarren et al. 2007).

Außerdem erhöht das Vorliegen eines AAA >30 mm die kardiovaskuläre Mortalität und ist somit als Risikofaktor zu betrachten und behandeln (Norman et al. 2004).

### **1.3. Das Best Medical Treatment**

Eine adäquate medikamentöse Therapie kann das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse senken. Weiterhin gibt es Hinweise, dass sich zusätzlich das Aneurysmawachstum verlangsamen lassen könnte.

Die optimale medikamentöse Versorgung bei abdominalen Aortenaneurysmen (AAA) soll folgende Pharmaka umfassen:

#### **1.) Thrombozytenaggregationshemmer**

Auch wenn bisher kein direkter Einfluss von Thrombozytenaggregationshemmern auf ein vermindertes Aneurysmawachstum bewiesen ist, wird aufgrund der starken Assoziation von AAA und anderen arteriosklerotischen Erkrankungen die Einnahme von Aspirin bei Patienten mit abdominalem Aortenaneurysma in den aktuellen Guidelines empfohlen (Erbel et al. 2014). Die Einnahme niedrigdosierter (75mg

pro Tag) Acetylsalicylsäure (ASS) senkt das koronare Risiko und die kardiovaskuläre Mortalität (Golledge u. Norman 2011).

## 2.) Statine

Statine reduzieren durch die Hemmung der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) die Konzentrationen von zirkulierendem sowie Low Density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin) und vermindern dadurch das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Atherosklerose (Erez u. Leitersdorf 2007).

Darüber hinaus wirken sie sich durch pleiotrope Effekte günstig auf die Progredienz des Aneurysmas aus, da chronisch-entzündliche Vorgänge in der Aortenwand eine große Rolle im Entstehen eines AAA spielen. Auch wenn der genaue Auslöser hierfür nicht bekannt ist, wurde belegt, dass Angiotensin 2, aortale Matrix-Metalloproteinasen (MMP) und Mediatoren wie zum Beispiel Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) die Pathogenese begünstigen (Muehling et al. 2008).

In Zellkulturen und Tierversuchen konnte die Reduktion von MMP-1,2,3 und 9 sowie der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und IL-6 unter Statineinfluss und damit ein Entzündungsrückgang gezeigt werden (Golledge u. Powell 2007).

Auch wenn es momentan keine Belege gibt, dass Statine wachstumshemmend wirken (Golledge u. Norman 2011), werden sie wegen ihrer günstigen kardiovaskulären Eigenschaften Patienten mit AAA verordnet. Zudem erweisen sie sich als lebensverlängernd bei AAA-Patienten, vor allem dann, wenn diese eine offene Aneurysmaausschaltung erfahren (Kertai et al. 2004).

## 3.) ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten

ACE-Hemmer und AT-1-Antagonisten wirken sich mehrfach protektiv auf die Progression eines AAA aus.

Durch Hemmung des Angiotensin Converting Enzyme wird die Bildung von Angiotensin 2 verhindert. Dadurch entfallen dessen vasopressorische und inflamma-

torische Wirkungen und ein antihypertensiver und antiinflammatorischer Effekt stellt sich ein. Ebenfalls antihypertensiv wirkt die reduzierte Bildung von Aldosteron. (Miyake u. Morishita 2009)

Reine AT1-Antagonisten wirken einerseits antihypertensiv und bewirken vermindertes Aneurysmawachstum. (Thompson et al. 2010)

Antientzündliche Wirkungen sind bisher noch nicht gänzlich geklärt. Jedoch werden die Aktivierung von NF- $\kappa$ B, Expression von MMP und die Infiltration von Makrophagen gehemmt, welche grundlegend an Entzündungsreaktionen beteiligt sind. (Miyake u. Morishita 2009)

#### 4.) $\beta$ -Blocker

Zwar ist kein signifikanter Unterschied im Rückgang der Wachstumsraten zwischen AAA-Patienten, die  $\beta$ -Blocker erhalten und denjenigen, die diese nicht erhalten, festzustellen (Thompson et al. 2010). Jedoch sind  $\beta$ -Blocker bei Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität unabdingbar und stellen sekundärpräventiv somit Bestandteil der pharmakologischen AAA-Therapie dar (Erbel et al. 2014).

Vor dem Hintergrund der dargestellten möglichen Pharmakotherapie bei Aneurysmaträgern sollte in der vorliegenden Arbeit untersucht werden, inwieweit Patienten tatsächlich mit einem Best Medical Treatment (BMT) behandelt werden. Im Einzelnen sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Wie viele Aneurysmaträger werden nach dem Best Medical Treatment behandelt?
- Welche Medikamente werden jeweils verschrieben und in welcher Kombination?
- Zeigt sich eine Veränderung der Medikation über die Jahre?

## **2. Material und Methoden**

Grundlage der vorliegenden Arbeit stellt eine Recherche der Datenbank des Universitätsklinikums Ulm mit den Schlagwörtern „Aortenaneurysma infrarenal“, Operationsindikation „elektiv“ und „Ausschaltung“ dar. Hierauf basierend wurden 329 Fälle gefunden. Als Datenquelle dienten elektronische Krankenakten der Universitätsklinik Ulm; falls im EDV-System vorhanden auch solche externer Häuser oder mitbehandelnder Ärzte. Arztbriefe, Anästhesieprotokolle, Patientenkurven und Anamnesebögen wurden zur Analyse der Datensätze verwendet.

### **2.1. Personenbezogene Daten**

Die personenbezogene Analyse beläuft sich auf 329 Patienten.

Alle Patientendaten wurden auf die folgenden Begleiterkrankungen untersucht: arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Vorliegen einer chronischen Atemwegserkrankung wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder das Asthma bronchiale, Nikotinabusus, koronare Herzerkrankung und arterielle Verschlusskrankungen sowohl peripher als auch die Arteria carotis betreffend.

Weiterhin analysierten wir die Medikation der Patienten im Sinne des Best Medical Treatment, welches in der Einleitung genauer beschrieben ist (siehe S.5 ff.). Unterstützend wurden die ROTE LISTE® - Intranet Anwendung des Universitätsklinikums sowie das Arzneimittel Pocket 2011 als Nachschlagewerke zu Rate gezogen.

Konnte innerhalb der Datenquellen keine explizite Aussage zu den erfassten Kriterien gefunden werden, galt dies als Nicht-Vorliegen dieser.

## 2.2. Statistisches Vorgehen

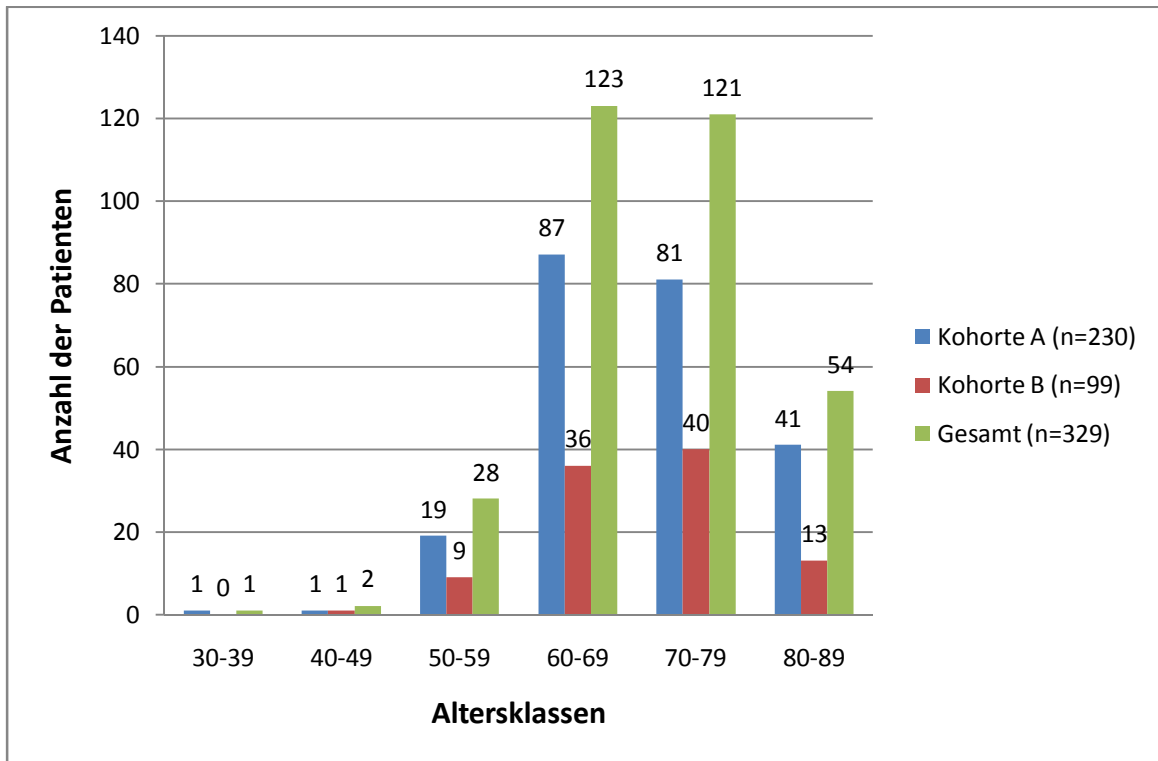
Für die statistische Analyse wurden zwei Kohorten gebildet: In die Kohorte A werden alle Patienten, die im Zeitraum von 01.01.2004 bis 31.12.2008 eine Ausschaltung erfuhren (230 Fälle), gezählt. Die Kohorte B umfasst alle Patienten des Zeitraumes von 01.01.2009 bis 31.12.2010 (99 Fälle). Durch diese Einteilung wird ersichtlich, ob sich die medikamentöse Therapie bei Patienten mit infrarenalen Aortenaneurysmen im Laufe der Jahre verändert hat.

Für un stetige Variablen seien absolute und relative Häufigkeiten gegeben; für stetige sei jeweils der Median und Ränge angelegt. Zur Kalkulation der Signifikanz von Unterschieden in beiden Kohorten wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt; p-Werte  $< 0,05$  galten als signifikant.

Die statistische Analyse wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie der Universität Ulm unter Benutzung des Computerprogrammes SigmaStat ausgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Personenbezogene Daten



**Abbildung 1:** Anzahl der Patienten mit infrarenalem Aortenaneurysma differenziert nach Altersklassen im Zeitraum von 01.01.2004 bis 31.12.2010 (Gesamt) und weiterhin nach Kohorte A (2004-2008) und B (2009-2010) an der Klinik für Gefäßchirurgie der Universität Ulm im Jahr 2012.

Patienten der Altersgruppen von 60-69 Jahren (Kohorte A, 69,9%) und 70-70 Jahren (Kohorte B, 30,1%) sind am häufigsten vertreten. Mit 37,4% entfallen die meisten Patienten auf die Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren. Insgesamt sind 90,6% der Patienten über 60 Jahre.

Die Altersspanne beläuft sich insgesamt von 35 bis 89 Jahren, was der Kohorte A entspricht, mit einem Mittelwert von 70,5 Jahren. Der Mittelwert der Kohorte A liegt bei 71, der Median bei 70 Jahren. Kohorte B weist eine Spanne von 49 bis 88 Jahren bei einem Median und Mittelwert von jeweils 70 Jahren auf.

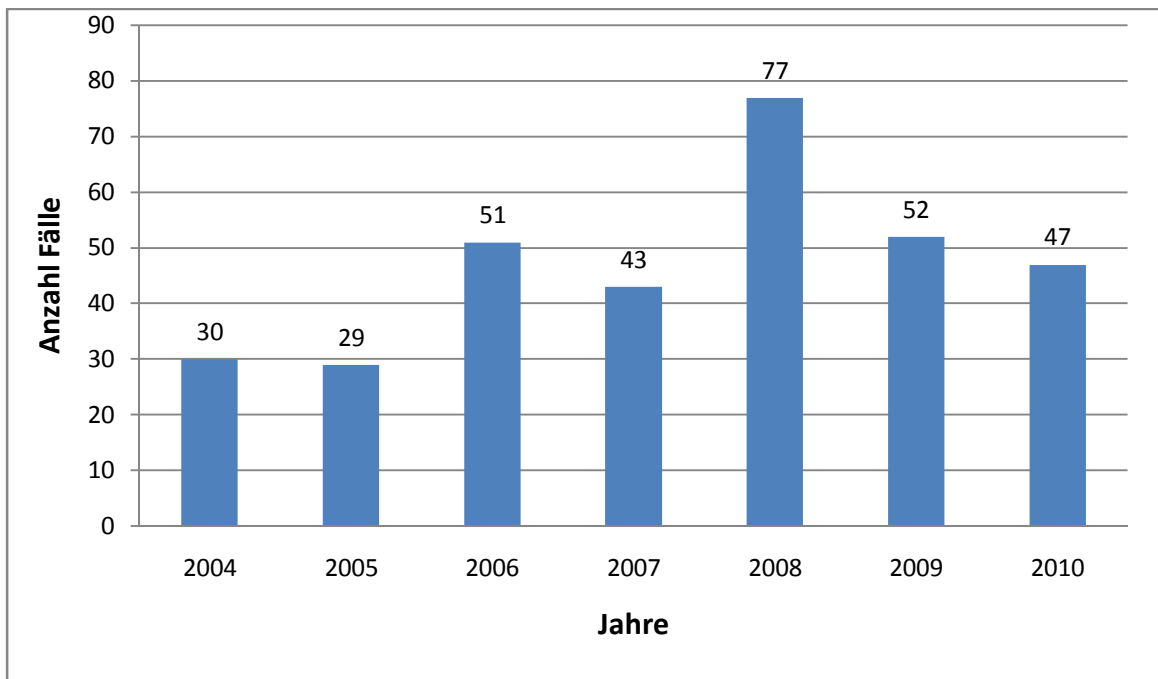
**Tabelle 1:** Geschlechterverteilung der Patienten mit infrarenalem Aortenaneurysma differenziert nach den Kohorten A (2004-2008) und B (2009-2010) an der Klinik für Gefäßchirurgie der Universität Ulm im Jahr 2012.

	Kohorte A	Kohorte B	Gesamt	p-Wert
	n = 230	n = 99	n = 329	
Weiblich	13 (5,7%)	8 (8,1%)	21 (6,4%)	0,718
Männlich	217 (94,3%)	91 (91,9%)	308 (93,6%)	0,561

In beiden Kohorten und damit auch insgesamt zeigt sich ein überwiegender Anteil der Männer (94% zu 6%).

### 3.2. Fallbezogene Daten

Die Anzahl der zu untersuchenden Fälle schwankte jährlich. Im Jahr 2005 wurden am wenigsten (29), 2008 mit einer Anzahl von 77 am meisten Fälle analysiert.



**Abbildung 2:** Anzahl untersuchter Fälle von Patienten mit infrarenalem Aortenaneurysma pro Jahr an der Klinik für Gefäßchirurgie der Universität Ulm im Jahr 2012.



### 3.2.1. Risikofaktoren

**Tabelle 2:** Auftreten von Risikofaktoren der Patienten mit infrarenalem Aortenaneurysma differenziert nach den Kohorten A (2004-2008) und B (2009-2010) an der Klinik für Gefäßchirurgie der Universität Ulm im Jahr 2012. (KHK = koronare Herzerkrankung, AVK = arterielle Verschlusskrankheit, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung, HTN = arterielle Hypertonie, DM = Diabetes mellitus, HLP = Hyperlipoproteinämie).

	Kohorte A n = 230	Kohorte B n = 99	Gesamt n = 329	p-Wert
KHK	91 (39,6%)	38 (38,4%)	129 (39,2%)	0,938
AVK	76 (33,0%)	33 (33,3%)	109 (33,1%)	0,939
Nikotin	164 (71,3%)	64 (64,6%)	228 (69,3%)	0,284
HTN	195 (84,8%)	85 (85,9%)	280 (85,1%)	0,988
COPD	105 (45,6%)	42 (42,4%)	147 (44,7%)	1,00
DM	56 (24,3%)	18 (18,2%)	74 (22,5%)	0,278
HLP	96 (41,7%)	52 (52,5%)	148 (44,9%)	0,092

Als Hauptrisikofaktor zeigt sich neben Alter und männlichem Geschlecht die arterielle Hypertonie, bei der kaum Veränderung der Prävalenz innerhalb des zeitlichen Verlaufes festzustellen ist.

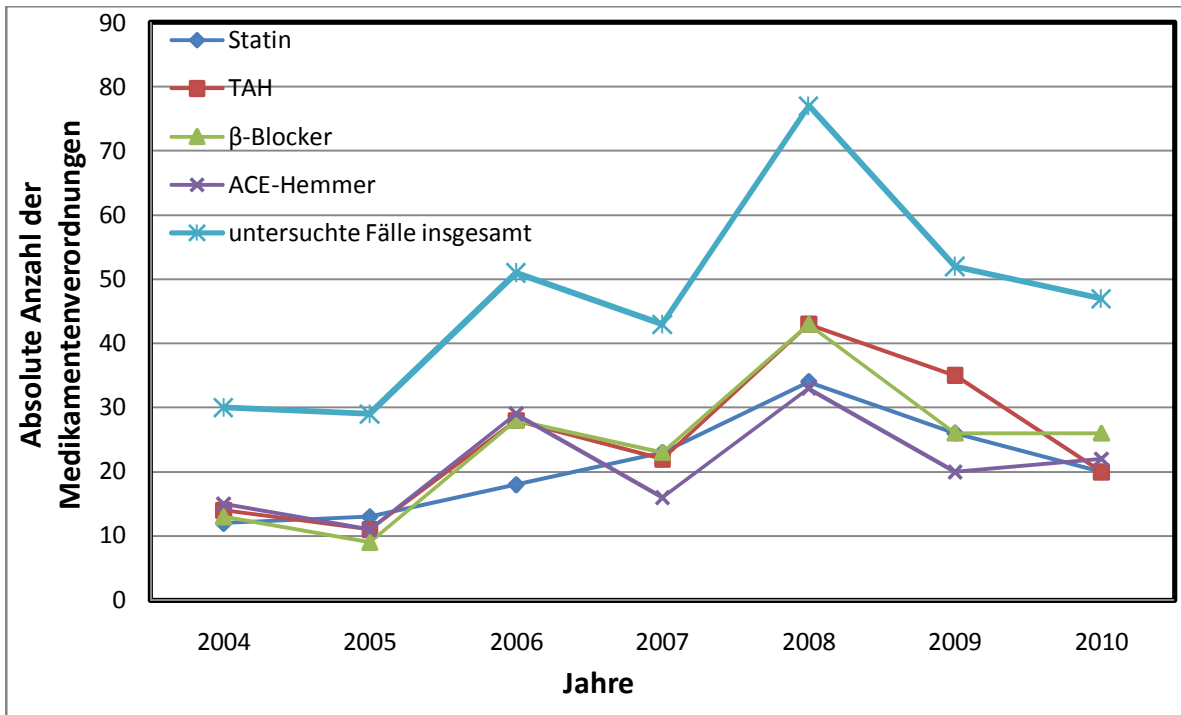
Nikotinabusus stellt mit 69% den zweithäufigsten Risikofaktor dar, wobei sich ein Rückgang von 71% auf 64% innerhalb der erfassten Zeiträume manifestiert.

Mit jeweils 44% folgen das Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie sowie einer chronischen Atemwegserkrankung. Bezüglich ersterer ist eine Zunahme um 11% (von 42% in Kohorte A auf 53% in Kohorte B) zu beobachten. Die Häufigkeit der COPD sinkt um circa 3%.

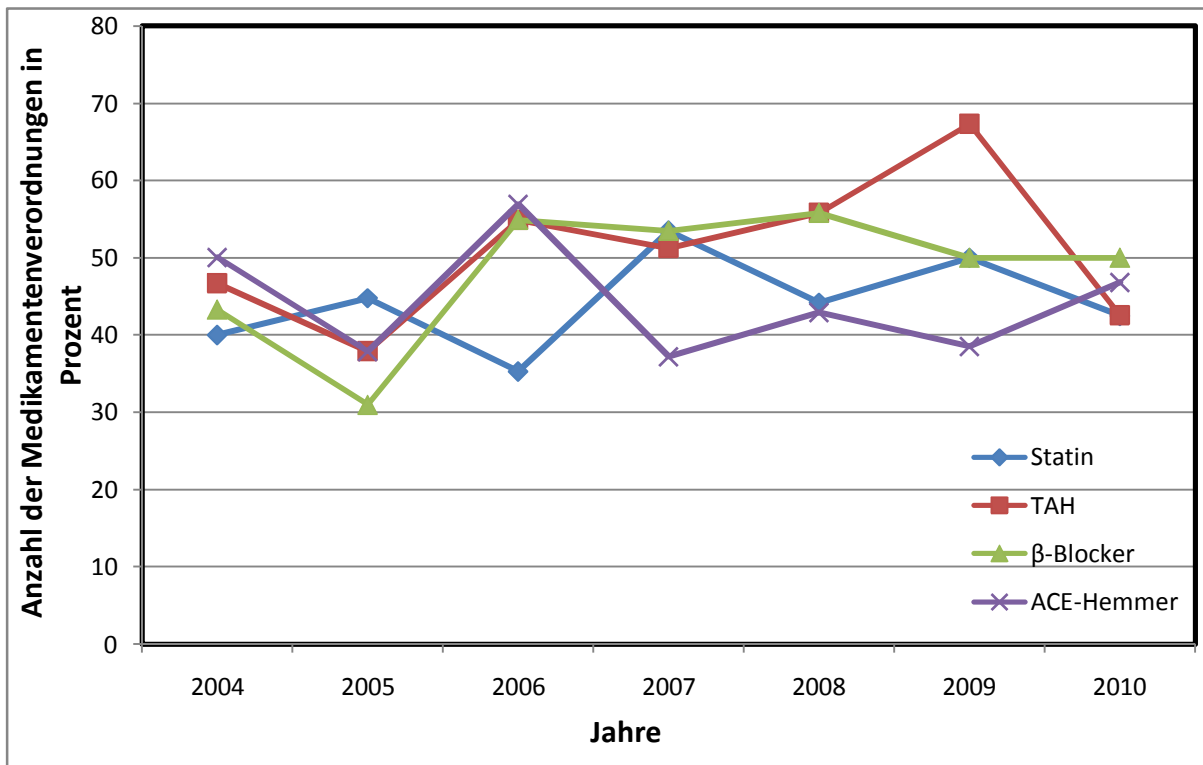
Die Prävalenz einer koronaren Herzerkrankung betrug in beiden Kohorten knapp 40%; die der arteriellen Verschlusskrankheit 33%.

An einem Diabetes mellitus ist circa ein Fünftel aller Patienten erkrankt (22,5%). Die Erkrankung zeigt eine rückläufige Tendenz von 24% in Kohorte A auf 18% in Kohorte B.

### 3.2.2. Anzahl der jeweiligen Medikamentenverordnungen



**Abbildung 3:** Absolute Anzahl der Medikamentenverordnungen bei Patienten mit infrarenalem Aortenaneurysma differenziert nach Jahren und Medikamenten verglichen mit der Anzahl untersuchter Fälle insgesamt pro Jahr an der Klinik für Gefäßchirurgie der Universität Ulm im Jahr 2012. (ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer).



**Abbildung 4:** Prozentualer Anteil der jeweiligen Medikamentenverordnungen differenziert nach Jahren an der Klinik für Gefäßchirurgie der Universität Ulm im Jahr 2012. (ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer).

Im Jahr 2004 erhielten 40% der Patienten ein Statin; die Verordnungshäufigkeit nahm im darauffolgenden Jahr (2005) um 4,8% zu. Im Jahr 2006 kam es zu einer Abnahme der Verschreibung dieses Medikaments auf 35,5%, worauf im Jahr 2007 ein Anstieg auf 53,3 Prozent zu sehen war. Im weiteren Verlauf zeigte sich eine weitere Zunahme auf eine maximale Verschreibungsmenge von 50% im Jahr 2009, die ein Jahr später jedoch wieder auf 42,5%, dem zweitniedrigsten Wert, sank.

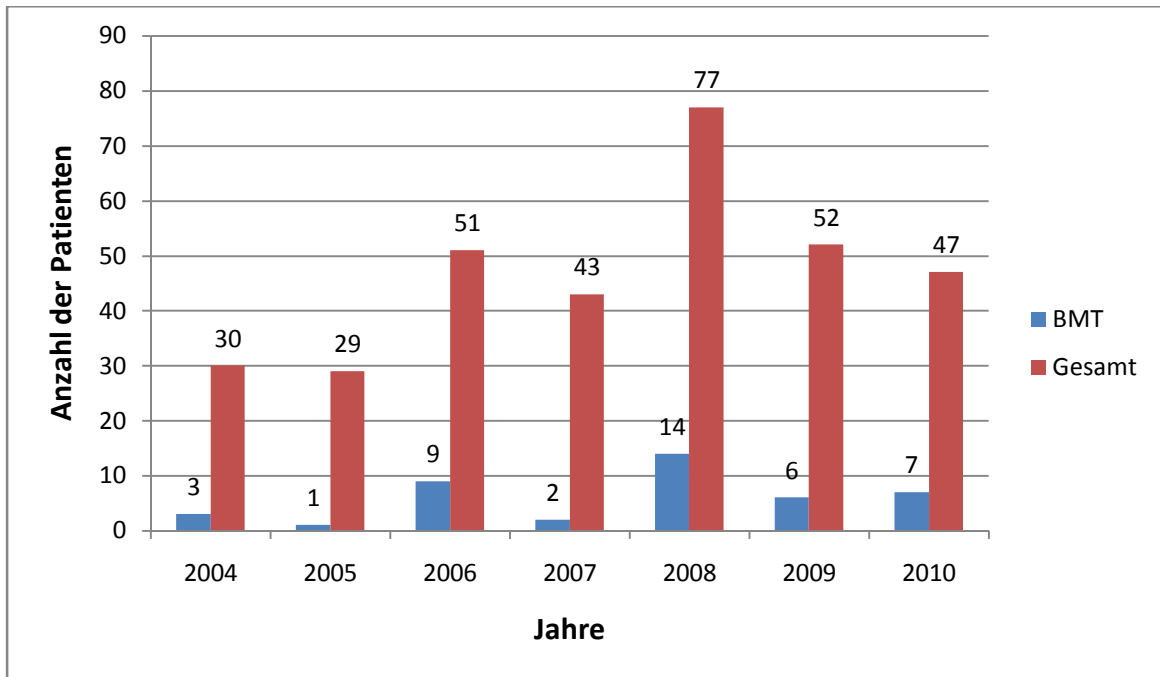
Die Verordnungshäufigkeit von Thrombozytenaggregationshemmern betrug 2004 46,7% und sank ein Jahr später auf ihren Tiefpunkt von 37,9%. Sie hielt sich bis zu ihrem Maximum im Jahr 2009 mit 67,3% oberhalb 50%. Die Tendenz hierbei war mit Ausnahme des Jahres 2007 (51,2%) steigend, begonnen bei 54,9% im Jahr 2006. Auch bei den Thrombozytenaggregationshemmern fand sich 2010 ein Rückgang auf 42,5%.

$\beta$ -Blocker wurden ebenfalls im Jahr 2005 bei 31% am wenigsten verschrieben; im Jahr 2008 bei 55,8% am meisten. In den beiden Jahren dazwischen erfuhren sie einen Anstieg auf 54,9% (2006) mit geringem Abfall auf 53,5% im Jahr 2007. 2009 und 2010 erhielten jeweils 50% der Patienten einen  $\beta$ -Blocker.

Die Verordnungshäufigkeit der ACE-Hemmer stieg und fiel von Jahr zu Jahr. Begonnen bei 50% im Jahr 2004 betrug sie 2005 noch 37,9%, um 2006 auf 56,9%, dem Maximalwert, zu steigen und 2007 mit 37,2% ihren Minimalwert zu erreichen. In den darauffolgenden beiden Jahren ergab sich zunächst ein erneuter Anstieg auf 42,9% mit anschließendem Abfall auf 38,5%. Im Jahr 2010 erhielten jedoch wieder 46,8% der Patienten einen ACE-Inhibitor.

Es zeigte sich ein stark variabler Verlauf der Verordnungen. Bei allen vier Medikamentengruppen liegen die aktuellsten Werte unterhalb ihres Verschreibungsmaximums; hinsichtlich der Thrombozytenaggregations- und ACE-Hemmern sogar unterhalb des Ausgangswertes im Jahr 2004.

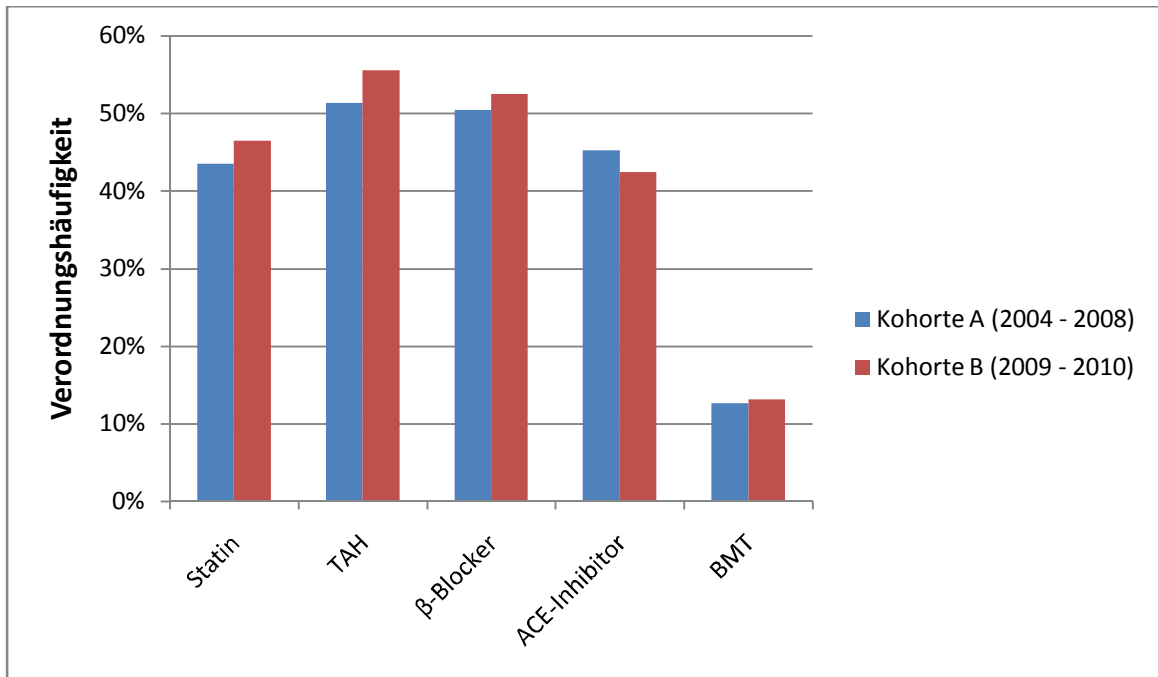
### 3.2.3. Patienten mit Best Medical Treatment



**Abbildung 5:** Anzahl der Patienten mit Best Medical Treatment im Vergleich mit der Gesamtanzahl der Patienten mit infrarenalem Aortenaneurysma differenziert nach Jahren an der Klinik für Gefäßchirurgie der Universität Ulm im Jahr 2012. (BMT = Best Medical Treatment).

Die Kombination aller vier analysierten Medikamente nahm von 10% in 2004 auf 3,45% ein Jahr später ab. 2006 war ein Anstieg auf 17,6% zu verzeichnen, der aber bereits 2005 von einem Abfall auf 4,6% abgelöst wurde. Im Jahr 2007 erreichte die kombinierte Verordnung aller vier Pharmaka ihren Maximalwert mit 18,2% und sank nicht mehr unter 10% (11,5% in 2009; 14,9% in 2010).

### 3.2.4. Kohortenvergleich der Medikamentenverordnungen



**Abbildung 6:** Prozentualer Vergleich der jeweiligen Medikamentenverordnungen von Kohorte A (2004-2008) und B (2009-2010) an der Klinik für Gefäßchirurgie der Universität Ulm im Jahr 2012. (ACE-Inhibitor = Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor, BMT= Best Medical Treatment, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer).

Im Kohortenvergleich zeigt sich bezüglich der Verordnungen der Statine, Thrombozytenaggregationshemmer und  $\beta$ -Blocker jeweils ein Anstieg. Bei den Statinen um knapp 3% von ungefähr 43% auf 46%, den Thrombozytenaggregationshemmern um 4,3% (A: 51,3%, B: 55,5%) und den  $\beta$ -Blockern um 2% (A: 50,4%, B: 52,5%). Lediglich die ACE-Inhibitoren wurden in Kohorte B um 2,8% weniger verschrieben (45,2%, B: 42,4%).

Die Kombination aller vier Medikamente und damit Best Medical Treatment erhielten in Kohorte A 12,6% der Patienten und in Kohorte B 13,1%. Damit ist eine Zunahme um 0,5% im Vergleich der Zeiträume von 2004 bis 2008 und 2009 bis 2010 zu verzeichnen. Hieraus ergibt sich ein  $p=0,96$ -Wert. Damit ist der Unterschied statistisch nicht signifikant.

## 4. Diskussion

Mit einer Prävalenz von 4% - 8% der Männer und 1,5% der Frauen über 60 Jahre (Blanchard 1999, Krupski u. Rutherford 2004) ist das abdominale Aortenaneurysma eine relevante Erkrankung.

Aneurysmen, die mit einem Größendurchmesser von 5,0-5,5cm bei Männern, bzw. 4,5cm bei Frauen detektiert werden, sollten eine endovaskuläre oder offene-chirurgische Versorgung erfahren.

Kleinere Aneurysmen werden überwacht und konservativ mit oben aufgeführten Medikamenten versorgt. Dadurch lässt sich die Progression des Aneurysmadurchmessers vermindern. So können sowohl die Operationsindikation als auch das Risiko der Spontanruptur vermieden bzw. verzögert werden.

In der Praxis gestaltet sich die Theorie jedoch problematisch: oftmals werden AAA-Träger von den behandelnden Ärzten nicht als kardiovaskuläre Risikopatienten wahrgenommen. Daher drängte sich uns der Verdacht auf, dass das Best Medical Treatment nur unzureichend umgesetzt wird, was uns zur genaueren Untersuchung veranlasste.

In der von uns durchgeführten retrospektiven Studie wurden hierzu zwei Kohorten verglichen.

In die Kohorte A wurden alle Patienten, die im Zeitraum von 01.01.2004 bis 31.12.2008 eine Ausschaltung erfuhren, gezählt. Die Kohorte B umfasst alle Patienten des Zeitraumes von 01.01.2009 bis 31.12.2010. Der Vergleich zeigt die Umsetzung des Best Medical Treatments in der jeweiligen Kohorte.

Zunächst erfolgt die Betrachtung der Basisdaten unserer Studie im Vergleich zu ähnlichen Studien.



## **4.1. Altersstruktur**

Der Altersmittelwert der hier untersuchten Patientengruppen von 329 Patienten beträgt 70,5 Jahre (Kohorte A) und 70 Jahre (Kohorte B).

Kent et al. untersuchten 3,1 Million Fälle im Zeitraum von 2003 -2008 auf das Vorliegen von Risikofaktoren. Der Altersdurchschnitt der 23.446 Personen, bei denen sich ein AAA herausstellte, lag bei 71,1 Jahren.

Lederle et al. führten eine groß angelegte Studie zu Prävalenz und Einfluss der Hauptrisikofaktoren für ein AAA durch, welche im Folgenden mehrfach als Vergleichsreferenz dient. Untersucht wurden 52.745 Veteranen, von diesen 613 ein AAA aufwiesen. Der Altersdurchschnitt lag hier bei 66,0 Jahren (Lederle et al. 2000).

Schouten et al. betrachteten den Einfluss verschiedener Medikamente, darunter auch die im Rahmen unserer Studie analysierten, an einer Patientengruppe von 150 Patienten. Hier lag der Altersdurchschnitt bei 69,1 Jahren. (Schouten et al. 2006).

## **4.2. Geschlechterverteilung**

Was die Geschlechterverteilung anbelangt, sind im Rahmen unserer Studie 21 (6,4%) der Patienten weiblich; mit einer Anzahl von 308 (93,6%) Personen überwiegt das männliche Geschlecht deutlich.

Dies zeigt sich in den meisten Studien, welche beide Geschlechter betrachten. So auch bei Hynes und Sultan, die 162 Hochrisikopatienten auf den Einfluss des BMT verglichen zur endovaskulären Ausschaltung untersuchten, von denen 119 männlich waren (Hynes u.Sultan 2007). Das männliche Geschlecht als solches wird darüberhinaus als eigenständiger Risikofaktor betrachtet (Kent et al. 2010).

### 4.3. Risikofaktoren

Wie oben bereits erläutert sind Risikofaktoren für die Entstehung und Progression eines AAA zu definieren.

Der am häufigsten vorkommende Risikofaktor der von uns untersuchten Patientengruppe ist mit 85% der arterielle Hypertonus. Auf Platz zwei rangiert der Nikotinkonsum mit 69,3%.

Giuliano et al. beschreiben einen positiven Zusammenhang zwischen Hypertonie und dem Vorhandensein eines AAA (Giugliano et al. 2012). Hypertonie gilt zum einen als typischer kardiovaskulärer Risikofaktor.

Der in unserer Studie gefundene hohe Anteil an Hypertonikern widerspricht der Studie von Cornuz et al., in welcher beschrieben wird, dass die Hypertonie nur eine schwache Assoziation mit einem AAA aufweist. Dieser Zusammenhang sei sogar geringer als der zwischen Nikotinkonsum bzw. peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Aneurysmaprogression. (Cornuz et al. 2004)

Vardulaki et al. quantifizieren den Einfluss des Bluthochdruckes und geben an, dass ein unbehandelter Hypertonus das Risiko ein Aortenaneurysma zu entwickeln um 30-40% steigert. (Vardulaki et al. 2000)

Golledge et al. beschreiben in ihrer Studie einen schwachen, aber eindeutigen Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und dem Entstehen eines AAA an. Allerdings weisen sie darauf hin, dass es schwierig sei, eine direkte Korrelation zu quantifizieren, da die Definition der Hypertonie oftmals lediglich darauf basiert, ob die Patienten eine antihypertensive Therapie erhalten und keine Daten zum Ausmaß der Hypertonie angegeben sind. (Golledge et al. 2006).

Einen starken Zusammenhang zwischen hohen Blutcholesterolwerten ergab sich wie bei uns auch in der Studie von Lederle et al. (Lederle et al. 2000). Auch bei Kent et al. war dieser statistisch signifikant. (Kent et al. 2010)

Bei den von uns untersuchten Patienten ist bei 45% eine Hyperlipoproteinämie vorliegend; 44,7% der Patienten leiden unter COPD.

Zur pulmonalen Beeinträchtigung finden sich wenige Untersuchungen in der Literatur.

Lederle et al. fanden in ihrer Veteranenstudie im Jahr 2000 keinen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer COPD und einem AAA. Bereits drei Jahre zuvor hatten sie eine weitere Studie zu Prävalenz und Einflüssen auf abdominale Aortenaneurysmen an 73.451 Veteranen durchgeführt, in welcher sich jedoch ein positiver Zusammenhang herausstellte. Aufgrund des Ergebnisses der aktuelleren Studie, adjustierten sie die COPD als Risikofaktor in der ersten Studie mit der Anzahl der gerauchten Jahre. Daraufhin verlor sich auch hier der Zusammenhang zwischen COPD und dem Vorliegen eines AAA. (Lederle et al. 2000, Lederle et al. 1997)

Die Analyse ergab, dass mehr als zwei Drittel (228 Fälle; 69,3%) unserer 329 Patienten eine Rauchervergangenheit aufweisen. Ein entsprechender Prozentsatz fand sich auch in der Veteranenstudie von Lederle et al. Hier waren 75% aller AAA Patienten mit einem Durchmesser von mehr als 4cm aktive Raucher (Lederle et al. 2000). In der Untersuchung von Baxter et al. findet sich eine Raucherquote von über 90%. Sie geben außerdem für Personen, die jemals geraucht haben, ein 2,5-fach erhöhtes Risiko an einem AAA zu erkranken an (Baxter et al. 2008).

Lederle et al. beschreiben in ihrer groß angelegten Studie 1997 das Rauchen als Hauptrisikofaktor und geben einen steigenden Zusammenhang zwischen der Anzahl der gerauchten Jahre und dem Entstehen eines abdominalem Aortenaneurysma an. (Lederle et al. 1997)

In einer weiteren Studie verglichen Lederle, Nelson et al. das relative Risiko für Raucher ein AAA auszubilden mit anderen typischen Rauchererkrankungen. Das Risiko hierfür ist dabei 3,5-fach höher als das Risiko ein zerebrovaskuläres und 2,5-fach höher als das Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Allerdings

beträgt es nur das 0,56-fache des Zusammenhangs zwischen Rauchen und COPD. (Lederle et al. 2003)

Auch Cornuz et al. geben gegenwärtigen Nikotinkonsum neben männlichem Geschlecht und peripherer oder koronarer Herzerkrankungen in der Vorgeschichte als Hauptrisikofaktor an. (Cornuz et al. 2004)

Kent et al. führten eine retrospektive Kohortenstudie zu den Risikofaktoren eines Aortenaneurysmas durch, welche 3,1 Millionen Personen umfasste. Durch sonografisches Screening wurden 23.446 Personen mit einem AAA herausgefiltert und die beiden Kohorten bzgl. ihres Lebensstils verglichen. Hierbei bestätigte sich der negative Einfluss des Rauchens. Dabei fiel auf, dass der Einfluss weniger ausgeprägt war, je länger die Patienten nicht mehr rauchten. (Kent et al. 2010)

Weiterhin sind 22,5% unserer Patienten unserer Studie an einem Diabetes mellitus erkrankt.

Überraschenderweise beschreiben Lederle et al. einen unerwarteten negativen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und einem abdominalen Aortenaneurysma. Dieses Ergebnis findet sich in beiden zu diesem Thema durchgeführten und bereits erwähnten Studien an Veteranen. (Lederle et al. 1997, Lederle et al. 2000)

Einen ebenfalls negativen Zusammenhang fanden Prakash et al., wobei sie sich insbesondere auf thorakale Aortenaneurysmen und –dissektionen beziehen (Prakash et al. 2012). Auch Baxter et al. stellten eine Reduktion des Aneurysmawachstums um 0,8mm pro Jahr bei Vorliegen eines Diabetes mellitus fest (Baxter et al. 2008).

Shantikumar et al. führten eine Literaturrecherche durch, in welcher sich überwiegend inverse Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und AAA ergaben. Sie vermuten sogar, dass verschiedene Pathomechanismen des Diabetes mellitus letztendlich zur Stabilisierung der Aortenwand führen und damit protektiv wirken. (Shantikumar et al. 2010)

Kanagasabay et al. fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen aneurysmatischen und gesunden Aorten bezüglich des Vorkommens von Diabetes oder respiratorischen Erkrankungen (Kanagasabay et al. 1996). Auch Cornuz et al. fanden keine Assoziation zwischen Diabetes und AAA (Cornuz et al. 2004).

Eine koronare Herzerkrankung zeigt sich bei 129 (39,2%) der Fälle unserer Studie.

Leong et al. geben an, dass der Zusammenhang zwischen einer bestehenden KHK und dem Vorhandensein eines AAA von der geografischen Lage abhängig sei (Leong et al. 2013). So litten in einer Studie mit Weißen/Europäern 3,3-18,2% an beiden Erkrankungen, wohingegen Shirani et al. und Poon et al. bei Asiaten weitaus niedrigere Prävalenzen der KHK bei Aneurysmapatienten (2,1% bzw. 1,8%) fanden (Shirani et al. 2009).

Auch Lederle et al. arbeiteten einen positiven Zusammenhang zwischen KHK und Vorliegen eines AAA heraus. (Lederle et al. 2000)

Iribarren et al. bestätigten den Stellenwert der KHK sowie der behandelten und unbehandelten Hypertonie, der Hyperlipoproteinämie, dem Rauchen und des männlichen Geschlechts als Risikofaktoren. (Iribarren et al. 2007)

Eine arterielle Verschlusskrankheit findet sich in unserer Studie bei 109 Patienten, was circa einem Drittel entspricht (33,1%). Atherosklerotische Erkrankungen fallen bei Lederle et al. neben dem Rauchen, Alter und einer positiven Familienanamnese unter die hauptsächlichen Risikofaktoren für ein AAA (Lederle et al. 2000). Wie bereits aufgeführt ergibt sich auch in der Studie von Cornuz et al. ein mäßiger Zusammenhang dieser beiden Komponenten (Cornuz et al. 2004).

Giuliano et al. fanden hingegen keinen Zusammenhang zwischen dem Knöchel/Arm-Index und dem Vorhandensein eines AAA. (Giugliano et al. 2012)

All die hier analysierten Risikofaktoren ergaben sich auch in der Studie von Kent et al. (Kent et al. 2010)

#### 4.4. Best Medical Treatment

Nachdem oben genannte Risikofaktoren mit Ausnahme des Diabetes mellitus durch die Literatur eindeutig als solche identifiziert sind, werden insbesondere jene Medikamente in das Best Medical Treatment einbezogen, die zur Reduktion der Risikofaktoren führen.

Als Target gelten hierbei vor allem die Arteriosklerose und damit auch die KHK, die arterielle Hypertonie und die Hyperlipidämie, welche durch  $\beta$ -Blocker, ACE-Inhibitoren, Thrombozytenaggregationshemmer sowie Statine behandelt werden.

Rughani et al. untersuchten mit Propanolol als Referenzmedikament der  $\beta$ -Blocker den Einfluss von diesen auf die Wachstumsrate der Aneurysmen, wobei sich ein kleiner, nicht-signifikanter Einfluss fand. Dabei trat oft Kurzatmigkeit aufgrund des blockerbedingten Bronchospasmus auf. Sie empfehlen, weitere Untersuchungen mit anderen Vertretern der Klasse der  $\beta$ -Blocker zu machen. (Rughani et al. 2012)

Baxter et al. geben weiterhin an, dass nach Level A Evidenz Propanolol keinen Einfluss auf die Wachstumsrate des Aneurysmas hat. Nach Level B und C Evidenz könnten diese Eigenschaft Statine zu eigen haben. Auch sie verweisen auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen. (Baxter et al. 2008)

Guessous et al. recherchierten Studien, die die Einflüsse von verschiedenen antiinflammatorischen und antihypertensiven Medikamenten auf abdominale Aortaneurysmen beleuchteten.  $\beta$ -Blocker zeigten sich hierbei mit einer Häufigkeit von fünf prospektiven Kohortenstudien und drei randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) als am besten untersucht. Diese belegen keinen statistisch signifikanten Einfluss von  $\beta$ -Blockern auf die Wachstumsrate von AAA; zwei von fünf prospektiven Studien jedoch schon. (Guessous et al. 2008)

Bei ACE-Hemmern zeigten sich in der Untersuchung von Guessous et al. geringere, wenn auch nicht signifikante Wachstumsraten (Guessous et al. 2008).

Kortekaas et al. wiesen nach, dass ACE-Inhibitoren zwar Entzündungsmediatoren wie IL-8 und MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) innerhalb der menschlichen Aortenwand reduzieren, jedoch innerhalb des von ihnen untersuchten Zeitraumes von 18 Monaten keine Auswirkungen auf die Aneurysmaprogression zeigen. (Kortekaas et al. 2014)

Xiong et al. untersuchten die Wirkung des neuen ACE-Inhibitors Perindopril an Mäusen und stellten fest, dass dieser die Aortendegeneration reduziert und dem Entstehen eines AAA durch Hemmung der aortalen Elastaseaktivität entgegenwirkt. (Xiong et al. 2014)

Gessous et al. fanden heraus, dass Statine die Aneurysmaprogression laut Statistik um circa 4mm pro Jahr senken können (Guessous et al. 2008). Karrowni et al. untersuchten 211 Patienten, von denen 136 ein Statin erhielten und 75 Patienten keines. Es ergab sich eine eindeutig geringere Wachstumsrate unter Statinen. Innerhalb der Statingruppe lag diese bei 0,9mm pro Jahr; innerhalb der Nicht-Statin-Gruppe bei 3,2mm pro Jahr. (Karrowni et al. 2008)

Interessanterweise konnte dies die Studie von Ferguson et al. nicht bestätigen. In dieser erhielten 349 Patienten mit kleinen AAA ein Statin. Nach Adjustierung anderer Risikofaktoren resultierte hier kein Zusammenhang zwischen der Wachstumsrate und der Pharmakotherapie mit dem Statin. (Ferguson et al. 2010)

Hinsichtlich Thrombozytenaggregationshemmern ist die Literatur konsistent. Auch Lindholt et al. empfehlen Thrombozytenaggregationshemmer wie Aspirin zur Reduktion der Komplikationsraten, da die Aneurysmaprogression meist mit der Ausbildung intraluminaler, wandständiger Hämatome vergesellschaftet ist und sowohl Progression als auch Ruptur von AAA in Zusammenhang mit der Größe dieses Thrombus stehen. (Lindholt et al. 2013)

Walton et al. berichteten unter Thrombozytenaggregationshemmern einen statistisch signifikanten Wachstumsrückgang um 1,8mm pro Jahr, welcher durch die Unterdrückung der Cyclooxygenase-2 Aktivität bedingt sei. (Walton et al. 1999)

Wichtig zu erwähnen ist jedoch, dass bei Hochrisikopatienten die endovaskuläre Ausschaltung dem Best Medical Treatment vorgezogen werden sollte. Hynes und Sultan fanden diesbezüglich, dass die 4-Jahres-Überlebensrate nach endovaskulärem Stenting mit 96,7% deutlich besser ist als die des BMT alleine (66,8%) und vergleichbar mit der 4-Jahresüberlebensrate der offenen Operation (93,9%). (Hynes u. Sultan 2007)

#### **4.5. Schlussfolgerung**

Die zentrale Thematik dieser Arbeit beschäftigte sich mit der Versorgungsrealität der Patienten mit diagnostiziertem AAA. Wie viele Patienten erhielten das Best Medical Treatment, in welcher Kombination wurden Medikamente verordnet und war eine Veränderung der Medikation im zeitlichen Verlauf zu verzeichnen?

Im Kohortenvergleich nehmen die Verordnungshäufigkeiten der Statine, Thrombozytenaggregationshemmer und  $\beta$ -Blocker jeweils zu. ACE-Inhibitoren hingegen wurden in der Kohorte B um 2,8% weniger verschrieben als in Kohorte A. (A: 45,2%, B: 42,4%).

Die Kombination aller vier Medikamente und damit das Best Medical Treatment erhielten in Kohorte A 12,6% der Patienten und in Kohorte B 13,1%. Damit ist eine Zunahme um lediglich 0,5% im Vergleich der Zeiträume von 2004 bis 2008 und 2009 bis 2010 zu verzeichnen. Bei einem  $p = 0,96$ -Wert ergibt sich hieraus keine statistisch signifikanter Unterschied.

In der gesamten Literatur sind keine mit unserer Studie vergleichbaren Daten zu finden.

Die genannten Prozentzahlen von 12,6% bzw. 13,1% belegen jedoch deutlich den Mangel an adäquater medikamentöser Therapie bei Aneurysmaträgern.

Unsere Ergebnisse sind daher als bedeutsame Grundlage und Wegweiser für künftige Untersuchungen einzustufen.



Zunächst gilt es, Verlaufsdaten zur selben Fragestellung herauszuarbeiten. Des Weiteren ist es wichtig, die Gründe zu eruieren, weswegen nur eine Minderheit der Patienten ein BMT erhalten.

Dabei tritt eine Vielzahl an Fragen auf:

Werden Patienten mit einem AAA stets von Spezialisten medikamentös eingestellt? Falls nicht, wer sind die behandelnden Ärzte und sind diese hinreichend informiert bzgl. des BMT bei Aneurysmapatienten? Vorstellbar wäre, dass die Informiertheit betreuender Ärzte unzureichend ist.

Wie gestaltet sich die Wissensvermittlung? Finden genügend Fortbildungsveranstaltungen statt bzw. wird die Thematik auch in anderer Form und wenn ja, in welcher (Ärzteblatt etc.) ins Bewusstsein gerufen?

Es muss darauf geachtet werden, dass insbesondere Hausärzte auf dem aktuellen Stand sind. Hierzu sind regelmäßige Fortbildungen und mediale Aufklärungsarbeit durch Fachzeitschriften unerlässlich.

Wie eingangs beschrieben, sind die Komplikationen beim AAA oftmals letal und chirurgische Interventionen mit erhöhtem Risiko für Patienten verbunden. Eine adäquate medikamentöse Therapie und regelmäßige bildgebende Kontrollen wirken protektiv und sind daher als umso wichtiger einzustufen.

Um künftig mehreren Patienten eine bestmögliche medikamentöse Versorgung zu gewährleisten, ist es unabdinglich, weitere Untersuchungen durchzuführen und sinnvolle Lösungsansätze zu etablieren.

## 5. Zusammenfassung

Das abdominale Aortenaneurysma (AAA) ist mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten verbunden. Die Prävalenz liegt bei 4% - 8% der Männer und 1,5% der Frauen über 60 Jahre.

Aneurysmen mit einem Größendurchmesser unter 5 cm bei Männern bzw. 4,5 cm bei Frauen werden konservativ mittels Best Medical Treatment (BMT) versorgt. Target des BMT stellen vor allem die Hauptrisikofaktoren für die Ausbildung eines AAA dar. Durch Verminderung der Aneurysmaprogression können sowohl die Operationsindikation als auch das Risiko der Spontanruptur vermieden bzw. verzögert werden. Allerdings zeigt der klinische Alltag, dass die Versorgungsrealität des BMT unzureichend ist.

Vor diesem Hintergrund ist Ziel dieser Arbeit eine retrospektive Analyse aller Patienten, die im Zeitraum von 01.01.2004 bis 31.12.2010 eine Aneurysmaausschaltung in der Universitätsklinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie Ulm erfuhren, anzufertigen.

Es wurden 329 Fälle untersucht. Um Entwicklungstendenzen beurteilen zu können, wurden für die Auswertung zwei Kohorten gebildet. Kohorte A umfasst alle Fälle zwischen 01.01.2004 – 31.12.2008 (230 Fälle), Kohorte B alle Fälle von 01.01.2009 – 31.12.2010 (99 Fälle).

Die erfassten Risikofaktoren sind chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, koronare Herzkrankheit, arterielle Verschlusskrankheit, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie sowie Nikotinabusus.

Ferner wurden neben Alter und Geschlecht die Medikation im Sinne des BMT erfasst und untersucht, ob die Patienten Statine, Thrombozytenaggregationshemmer, Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACE-Inhibitoren) und  $\beta$ -Blocker erhielten.

Es stellte sich heraus, dass vor allem Männer (93,6%) und vor allem über 60 Jährige von einem AAA betroffen sind (90,6%).

Die höchsten Coprävalenzen wurden für die arterielle Hypertonie (85%), den Nikotinabusus (69%), die Hyperlipoproteinämie sowie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (jeweils circa 44%) gemessen.

Im Kohortenvergleich der Medikation zeigte sich, dass sowohl Statine als auch Thrombozytenaggregationshemmer und  $\beta$ -Blocker im Laufe der Jahre häufiger verordnet wurden. Statine um knapp 3% (Kohorte A: 43%, Kohorte B: 46%), Thrombozytenaggregationshemmer um 4,3% (Kohorte A: 51,30%, Kohorte B: 55,6%) und  $\beta$ -Blocker um 2% (Kohorte A: 50,4%, Kohorte B: 52,5%). Lediglich ACE-Inhibitoren wurden in Kohorte B um 2,8% weniger angeordnet.

Die Kombination aller vier Medikamente und damit Best Medical Treatment erhielten in Kohorte A 12,6% der Patienten und in Kohorte B 13,1%.

Dadurch wird deutlich, dass grob nur jeder zehnte Patient mit infrarenalem Aortenaneurysma adäquat medikamentös eingestellt ist. Es zeigt sich zwar eine steigende Tendenz, konkret beträgt diese im Vergleich der Zeiträume von 2004 - 2008 zu 2009 – 2010 lediglich 0,5%.

In der gesamten Literatur sind keine mit unserer Studie vergleichbaren Daten zu finden. Die vorliegenden Ergebnisse belegen jedoch deutlich den Mangel an adäquater medikamentöser Therapie bei Aneurysmaträgern.

Aktuelle Verlaufsdaten sowie Gründe für den eventuell noch immer vorherrschenden Mangel an BMT bei Aneurysmaträgern müssen analysiert werden. Denkbar wäre, dass eine Minderheit der Patienten von Spezialisten medikamentös eingestellt wird und die behandelnden Ärzte unzureichend informiert sind.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Baxter, B.T., Terrin, M.C., Dalman, R.L. (2008) Medical management of small abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 117: 1883-1889.
2. Bhak, R., Winingar, M., Johnson, G., Lederle, F., Messina, L., Ballard D, Wilson S. (2015) Factors Associated Small Abdominal Aneurysm Expansion Rate. *JAMA Surgery*. 150: 44-50.
3. Blanchard, J.F. (1999) Epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Epidemiol Rev* 21: 207-221.
4. Bloomer, L.D., Bown, M.J., Tomaszewski, M. (2012) Sexual dimorphism of abdominal aortic aneurysms: a striking example of "male disadvantage" in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 225: 22-28.
5. Brady, A.R., Thompson, S.G., Fowkes, F.G., Greenhalgh, R.M. und Powell, J.T. (2004) Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation* 110: 16-21.
6. Cornuz, J., Sidoti Pinto, C., Tevaearai, H., Egger, M. (2004) Risk factors for asymptomatic abdominal aortic aneurysm: systematic review and meta-analysis of population-based screening studies. *Eur J Public Health* 14: 343-349.
7. Diehm, N., Dick, F., Schaffner, T., Schmidli, J., Kalka, C., Di Santo, S., Voelzmann, J., Baumgartner, I. (2007) Novel insight into the pathobiology of abdominal aortic aneurysm and potential future treatment concepts. *Prog Cardiovasc Dis* 50: 209-217.
8. Erbel, R., Aboyans, V., Boileau, C., Bossone, E., Di Bartolomeo, R., Eggebrecht, H., Evangelista, A., Falk, V., Frank, H., Gaemperli, O., Grabenwoger, M., Haverich, A., Jung, B., Manolis A.M., Meijboom, F., Nienaber C.A., Roffi, M., Rousseau, H., Sechtem, U., Sirnes, P. A., Von Allmen, R.S., Vrints, C.J.M. (2014) ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 35: 2873-2926.

9. Erez, G., Leitersdorf, E. (2007) The rationale for using HMG-CoA reductase inhibitors ('statins') in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33: 192-201.
10. Ferguson, C.D., Clancy, P., Bourke, B., Walker, P.J., Dear, A., Buckenham, T., Norman, P., Golledge, J. (2010) Association of statin prescription with small abdominal aortic aneurysm progression. *Am Heart J* 159: 307-313.
11. Giugliano, G., Laurenzano, E., Rengo, C., De Rosa, G., Brevetti, L., Sannino, A., Perrino, C., Chiariotti, L., Schiattarella, G.G., Serino, F., Ferrone, M., Scudiero, F., Carbone, A., Sorropago, A., Amato, B., Trimarco, B., Esposito, G. (2012) Abdominal aortic aneurysm in patients affected by intermittent claudication: prevalence and clinical predictors. *BMC Surg* 12 Suppl 1: S17.
12. Gokani V.J., Sidloff D., Bath MF., Bown M.J., Sayers R.D., Choke E. (2015) A retrospective study: Factors associated with the risk of abdominal aortic aneurysm rupture. *Vascul Pharmacol.* 65-66: 13-16.
13. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. (2006) Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26: 2605-2613.
14. Golledge, J., Norman, P.E. (2011) Current status of medical management for abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 217: 57-63.
15. Golledge, J., Powell, J.T. (2007) Medical management of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 34: 267-273.
16. Guessous, I., Periard, D., Lorenzetti, D., Cornuz, J., Ghali, W.A. (2008) The efficacy of pharmacotherapy for decreasing the expansion rate of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 3: e1895.
17. Hynes, N., Sultan, S. (2007) A prospective clinical, economic, and quality-of-life analysis comparing endovascular aneurysm repair (EVAR), open repair, and best medical treatment in high-risk patients with abdominal aortic aneurysms suitable for EVAR: the Irish patient trial. *J Endovasc Ther* 14: 763-776.

18. Iribarren, C., Darbinian, J.A., Go, A.S., Fireman, B.H., Lee, C.D., Grey, D.P. (2007) Traditional and novel risk factors for clinically diagnosed abdominal aortic aneurysm: the Kaiser multiphasic health checkup cohort study. *Ann Epidemiol* 17: 669-678.
19. Jahangir E., Lipworth L., Edwards T.L., Kabagambe E.K., Mumma M.T., Mensah GA., Fazio S., Blot WJ., Sampson UK. (2015) Smoking, sex, risk factors and abdominal aortic aneurysms: a prospective study of 18 782 persons aged above 65 years in the Southern Community Cohort Study. *J Epidemiol Community Health*. <http://jech.bmj.com/content/early/2015/01/06/jech-2014-204920.full.pdf+html> (29.03.2015).
20. Kanagasabay, R., Gajraj, H., Pointon, L., Scott, R.A. (1996) Co-morbidity in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Med Screen* 3: 208-210.
21. Karrowni, W., Dughman, S., Hajj, G.P., Miller, F.J. Jr. (2011) Statin therapy reduces growth of abdominal aortic aneurysms. *J Investig Med* 59: 1239-1243.
22. Kent, K.C., Zwolak, R.M., Egorova, N.N., Riles, T.S., Manganaro, A., Moskowitz, A.J., Gelijns, A.C., Greco, G. (2010) Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg* 52: 539-548.
23. Kertai, M.D., Boersma, E., Westerhout, C.M., van Domburg, R., Klein, J., Bax, J.J., van Urk, H., Poldermans, D. (2004) Association between long-term statin use and mortality after successful abdominal aortic aneurysm surgery. *Am J Med* 116: 96-103.
24. Kortekaas, K.E., Meijer, C.A., Hinnen, J.W., Dalman, R.L., Xu, B., Hamming, J.F., Lindeman, J.H. (2014) ACE inhibitors potently reduce vascular inflammation, results of an open proof-of-concept study in the abdominal aortic aneurysm. *PLoS One* 9: e111952.
25. Krupski, W.C., Rutherford, R.B. (2004) Update on open repair of abdominal aortic aneurysms: the challenges for endovascular repair. *J Am Coll Surg* 199: 946-960.

26. Lederle, F.A., Johnson, G.R., Wilson, S.E., Chute, E.P., Hye, R.J., Makaroun, M.S., Barone, G.W., Bandyk, D., Moneta, G.L., Makhoul, R.G. (2000) The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. *Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. Arch Intern Med* 160: 1425-1430.
27. Lederle, F.A., Johnson, G.R., Wilson, S.E., Chute, E.P., Littooy, F.N., Bandyk, D., Krupski, W.C., Barone, G.W., Acher, C.W., Ballard, D.J. (1997) Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. *Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Ann Intern Med* 126: 441-449.
28. Lederle, F.A., Nelson, D.B., Joseph, A.M. (2003) Smokers' relative risk for aortic aneurysm compared with other smoking-related diseases: a systematic review. *J Vasc Surg* 38: 329-334.
29. Leong, B.D., Ariffin, A.Z., Chuah, J.A., Voo, S.Y. (2013) Prevalence of Peripheral Arterial Disease and Abdominal Aortic Aneurysm among Patients with Acute Coronary Syndrome. *Med J Malaysia* 68: 10-12.
30. Lindholt, J.S., Bjorck, M., Michel, J.B. (2013) Anti-platelet treatment of middle-sized abdominal aortic aneurysms. *Curr Vasc Pharmacol* 11: 305-313.
31. Lindholt, J.S., Heegaard, N.H., Vammen, S., Fasting, H., Henneberg, E.W., Heickendorff, L. (2001) Smoking, but not lipids, lipoprotein(a) and antibodies against oxidised LDL, is correlated to the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 21: 51-56.
32. Miyake, T., Morishita, R. (2009) Pharmacological treatment of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Res* 83: 436-443.
33. Muehling, B., Oberhuber, A., Schelzig, H., Bischoff, G., Marx, N., Sunder-Plassmann, L., Orend, K.H. (2008) Effect of statin therapy on serum activity of proteinases and cytokines in patients with abdominal aortic aneurysm. *Vasc Health Risk Manag* 4: 1433-1437.

34. Norman, P., Le, M., Pearce, C., Jamrozik, K. (2004) Infrarenal aortic diameter predicts all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 1278-1282.
35. Prakash, S.K., Pedroza, C., Khalil, Y.A., Milewicz, D.M. (2012) Diabetes and reduced risk for thoracic aortic aneurysms and dissections: a nationwide case-control study. *J Am Heart Assoc* 1: 51-56.
36. Rughani, G., Robertson, L., Clarke, M. (2012) Medical treatment for small abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD009536.
37. Sakalihasan, N., Limet, R., Defawe, O.D. (2005) Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 365: 1577-1589.
38. Sandiford, P., Mosquera, D., Bramley, D. (2011) Trends in incidence and mortality from abdominal aortic aneurysm in New Zealand. *Br J Surg* 98: 645-651.
39. Schouten, O., van Laanen, J.H., Boersma, E., Vidakovic, R., Feringa, H.H., Dunkelgrun, M., Bax, J.J., Koning, J., van Urk, H., Poldermans, D. (2006) Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 32: 21-26.
40. Shantikumar, S., Ajjan, R., Porter, K.E., Scott, D.J. (2010) Diabetes and the abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 39: 200-207.
41. Shirani, S., Shakiba, M., Soleymanzadeh, M., Bakhshandeh, H., Esfandbod, M. (2009) Ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms in Iranian candidates for coronary artery bypass graft surgery. *Arch Iran Med* 12: 383-388.
42. Sweeting, M.J., Thompson, S.G., Brown, L.C., Greenhalgh, R.M., Powell, J.T. (2010) Use of angiotensin converting enzyme inhibitors is associated with increased growth rate of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 52: 1-4.
43. Thompson, A., Cooper, J.A., Fabricius, M., Humphries, S.E., Ashton, H.A., Hafez, H. (2010) An analysis of drug modulation of abdominal aortic aneurysm growth through 25 years of surveillance. *J Vasc Surg* 52: 55-61.



44. Vardulaki, K.A., Walker, N.M., Day, N.E., Duffy, S.W., Ashton, H.A., Scott, R.A. (2000) Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 87: 195-200.
45. Walton, L.J., Franklin, I.J., Bayston, T., Brown, L.C., Greenhalgh, R.M., Taylor, G.W., Powell, J.T. (1999) Inhibition of prostaglandin E2 synthesis in abdominal aortic aneurysms: implications for smooth muscle cell viability, inflammatory processes, and the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 100: 48-54.
46. Wenk, H., Schmid, A. (2012) Gefäßchirurgie. In: Henne-Bruns, D. *Duale Reihe Chirurgie*, 4. Aufl., Thieme Verlagsgruppe Stuttgart, New York, Delhi, S. 992-1051.
47. Xiong, F., Zhao, J., Zeng, G., Huang, B., Yuan, D., Yang, Y. (2014) Inhibition of AAA in a rat model by treatment with ACEI perindopril. *J Surg Res*. 189: 166-173.

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Bernd Mühling, Chefarzt der Gefäß- und Thoraxchirurgie am Sana-Klinikum Biberach, recht herzlich für die Überlassung des interessanten Themas und die ausgezeichnete Unterstützung auf dem Weg zur Fertigstellung der Dissertation.

Herrn Professor Dr. med. Karl-Heinz Orend, ärztlicher Leiter der Klinik für Thorax- und Gefäßchirurgie der Uniklinik Ulm, danke ich für die Möglichkeit diese Arbeit am Ulmer Universitätsklinikum durchzuführen.

Mein Dank richtet sich auch an meine Nahestehenden. Ihre Bestärkung ist für mich auch in meinem beruflichen Werdegang von großer Bedeutung.

## **Lebenslauf**

### Persönliche Daten:

Name: Janine Marsha Hansmann  
Geburtsdatum: 1. Dezember 1989  
Geburtsort: Ulm

### Schulischer Werdegang:

- 1996 – 2000 ➤ Grundschule Senden-Ay und Ludwig-Uhland-Grundschule, Langenau
- 2000 – 2009 ➤ Allgemeine Hochschulreife, Robert-Bosch-Gymnasium Langenau

### Beruflicher Werdegang:

- 2009 – 2015 ➤ Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
- 21 / 12 / 2015 ➤ Erteilung der Approbation als Ärztin

### Promotion:

- 17 / 06 / 2016 ➤ Promotion zum Thema „Versorgungsrealität der optimalen medikamentösen Versorgung bei Patienten mit infrarenalem Aortenaneurysma“ unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. B. Mühling