

DISSERTATION

Der Einfluss des Interventionszeitpunktes bei Patient*innen mit Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt auf die Mortalität sowie Major Adverse Cardiac Events.

The effect of time until intervention in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction on mortality and major adverse cardiac events.

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Karlo Kolodziej

Erstbetreuung: Priv. Doz. Mohammad Sherif

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Zusammenfassung.....	X
Abstract.....	XII
1 Einleitung.....	1
1.1 Allgemeines.....	1
1.1.1 Relevanz von kardiovaskulären Erkrankungen.....	1
1.1.2 Akutes Koronarsyndrom.....	1
1.1.3 Definition Myokardinfarkt.....	2
1.1.4 NSTEMI.....	2
1.2 Datenlage zum Zeitpunkt der Intervention bei NSTEMI-Patient*innen.....	6
1.2.1 NSTE-ACS Leitlinie der European Society of Cardiology.....	6
1.2.2 Studien mit positiven Auswirkungen einer frühen Intervention.....	8
1.2.3 Studien mit teilweise positiven Auswirkungen einer frühen Intervention.....	9
1.2.4 Studien ohne Unterschied zwischen früher und später Intervention.....	10
1.2.5 Studien mit negativen Auswirkungen einer frühen Intervention.....	12
1.2.6 Fazit Datenlage.....	12
1.3 Ziel der Arbeit.....	13
1.4 Fragestellung.....	14
2 Methodik.....	15
2.1 Literaturrecherche.....	15
2.2 Studiendesign.....	15
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpopulation.....	15
2.4 Datenerhebung.....	16

2.4.1	Primäre Endpunkte	17
2.4.2	Sekundäre Endpunkte	17
2.5	Gruppeneinteilung	18
2.6	Statistische Analyse	19
2.6.1	Basischarakteristika der Studienpopulation	19
2.6.2	Vergleich der Basischarakteristika zwischen den vier Gruppen.....	19
2.6.3	Statistische Tests.....	20
2.6.4	Primäre und sekundäre Endpunkte.....	20
2.6.5	Korrelation der signifikanten Endpunkte	21
2.6.6	Subgruppenanalyse	21
3	Ergebnisse	23
3.1	Beschreibung der Gesamtkohorte	23
3.2	Vergleich der demographischen Daten zwischen den vier Gruppen	26
3.3	Primäre Endpunkte.....	30
3.3.1	Mortalität	30
3.3.2	MACE	31
3.4	Sekundäre Endpunkte	33
3.4.1	Pneumonie.....	33
3.4.2	Katecholaminpflichtigkeit	34
3.4.3	Invasive Beatmung	35
3.4.4	Delir	35
3.4.5	Sepsis	36
3.4.6	Akutes Nierenversagen.....	36
3.4.7	Multiorganversagen	37
3.4.8	Akute Herzinsuffizienz	37
3.4.9	Herzkatheter-assoziierte Komplikationen.....	38
3.4.10	Krankenhaustage nach Intervention	38

3.4.11	Mindestens eine Komplikation	39
3.4.12	Mindestens zwei Komplikationen.....	40
3.4.13	Anzahl der Komplikationen	41
3.5	Korrelation der signifikanten Endpunkte	42
3.6	Subgruppen	43
3.6.1	Übersicht.....	43
3.6.2	Unter 65-Jährige	45
3.6.3	Über 65-Jährige	46
3.6.4	Männer.....	47
3.6.5	Frauen	51
3.6.6	Patient*innen mit Dyspnoe bei Aufnahme.....	52
3.6.7	Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme	53
3.6.8	Patient*innen mit Adipositas	54
3.6.9	Patient*innen mit Diabetes mellitus.....	56
3.6.10	Patient*innen mit vorbekannter KHK	57
3.6.11	Patient*innen mit vorbekannter Niereninsuffizienz.....	58
3.6.12	Patient*innen mit Statin in der Vormedikation.....	58
3.6.13	Patient*innen mit β -Blocker in der Vormedikation.....	59
3.6.14	Patient*innen mit Gerinnungshemmer in der Vormedikation	60
4	Diskussion.....	61
4.1	Diskussion der Methodik	61
4.1.1	Limitationen des Studiendesigns	61
4.1.2	Limitationen der Auswertung.....	61
4.1.3	Stichprobe.....	63
4.2	Diskussion der Ergebnisse	65
4.2.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	65
4.2.2	Interpretation und Schlussfolgerungen	66

4.2.3	Bedeutung und Ausblick	69
5	Literaturverzeichnis	71
	Eidesstattliche Versicherung	77
	Lebenslauf	78
	Danksagung	79
	Bescheinigung eines akkreditierten Statistikers.....	80

Abkürzungsverzeichnis

ACS	acute coronary syndrome
ANV	akutes Nierenversagen
BMI	Body Mass Index
CABG	coronary artery bypass grafting
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase-Muscle Brain
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CVK	Charité Virchow Klinikum
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
Hb	Hämoglobin
hs	hochspezifisch
ICD	International Classification of Diseases
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	major adverse cardiac event
n	Anzahl
NSTE-ACS	non-ST-segment elevation acute coronary syndrome
NSTEMI	non-ST-segment elevation myocardial infarction
NTproBNP	N- terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
P	P-Wert (Signifikanzwert)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	percutaneous coronary intervention
r	Korrelationskoeffizient
RCT	randomized controlled trial
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction
α	Signifikanzniveau

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der atherosklerotischen Plaques.....	3
Abbildung 2: Zeitpunkt der koronaren Revaskularisation bei NSTEMI-ACS.....	6
Abbildung 3: Studienpopulation	16
Abbildung 4: Alter der Patient*innen.....	23
Abbildung 5: Vorerkrankungen und Risikofaktoren.....	23
Abbildung 6: Mortalität in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention	30
Abbildung 7: MACE-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention	32
Abbildung 8: Pneumonie-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention	33
Abbildung 9: Katecholaminpflichtigkeits-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention.....	34
Abbildung 10: Invasive Beatmungs-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention.....	35
Abbildung 11: Delir-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention.....	35
Abbildung 12: Sepsis-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention.....	36
Abbildung 13: ANV-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention.....	36
Abbildung 14: Multiorganversagen-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention.....	37
Abbildung 15: Herzinsuffizienz-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention	37
Abbildung 16: HK-assoziierte Komplikations-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention.....	38
Abbildung 17: Krankenhaustage nach Intervention in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention.....	38
Abbildung 18: Rate der Patient*innen mit mindestens einer Komplikation in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention.....	39
Abbildung 19: Rate der Patient*innen mit mindestens zwei Komplikationen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention.....	40
Abbildung 20: Anzahl der Komplikationen pro Patient*in in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention.....	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Basischarakteristika der Studienpopulation	25
Tabelle 2: Vergleich der demographischen Daten zwischen den vier Gruppen.....	29
Tabelle 3: Post-hoc-Test 24-Monats-Mortalität.....	31
Tabelle 4: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate.....	33
Tabelle 5: Post-hoc-Test Katecholaminpflichtigkeits-Rate.....	34
Tabelle 6: Post-hoc-Test Rate der Patient*innen mit mindestens einer Komplikation	39
Tabelle 7: Post-hoc-Test Rate der Patient*innen mit mindestens zwei Komplikationen	40
Tabelle 8: Post-hoc-Test Anzahl der Komplikationen	41
Tabelle 9: Vergleich der Endpunkte zwischen den Subgruppen.....	44
Tabelle 10: Post-hoc-Test 12-Monats-Mortalität der unter 65-Jährigen.....	45
Tabelle 11: Post-hoc-Test 24-Monats-Mortalität der unter 65-Jährigen.....	45
Tabelle 12: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der über 65-Jährigen.....	46
Tabelle 13: Post-hoc-Test Rate der über 65-Jährigen mit mindestens einer Komplikation	46
Tabelle 14: Post-hoc-Test Anzahl der Komplikationen der über 65-Jährigen.....	47
Tabelle 15: Post-hoc-Test 12-Monats-Mortalität der Männer.....	48
Tabelle 16: Post-hoc-Test 24-Monats-Mortalität der Männer.....	48
Tabelle 17: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Männer	49
Tabelle 18: Post-hoc-Test Katecholaminpflichtigkeits-Rate der Männer	49
Tabelle 19: Post-hoc-Test Delir-Rate der Männer	50
Tabelle 20: Post-hoc-Test Rate der der Männer mit mindestens zwei Komplikationen	50
Tabelle 21: Post-hoc-Test Anzahl der Komplikationen der Männer.....	51
Tabelle 22: Post-hoc-Test Krankenhausmortalität der Frauen	51
Tabelle 23: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Frauen	52
Tabelle 24: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Patient*innen mit Dyspnoe bei Aufnahme	52
Tabelle 25: Post-hoc-Test Sepsis-Rate der Patient*innen mit Dyspnoe bei Aufnahme	53

Tabelle 26: Post-hoc-Test 24-Monats-Mortalität der Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme	53
Tabelle 27: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme	54
Tabelle 28: Post-hoc-Test 24-Monats-Mortalität der Patient*innen mit Adipositas ...	54
Tabelle 29: Post-hoc-Test Katecholaminpflichtigkeits-Rate der Patient*innen mit Adipositas	55
Tabelle 30: Post-hoc-Test Rate der Patient*innen mit Adipositas mit mindestens zwei Komplikationen	55
Tabelle 31: Post-hoc-Test Anzahl der Komplikationen der Patient*innen mit Adipositas	56
Tabelle 32: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Patient*innen mit Diabetes mellitus	56
Tabelle 33: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Patient*innen mit vorbekannter KHK	57
Tabelle 34: Post-hoc-Test HK-assoziierte Komplikations-Rate der Patient*innen mit vorbekannter KHK	57
Tabelle 35: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Patient*innen mit vorbekannter Niereninsuffizienz	58
Tabelle 36: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Patient*innen mit Statin in der Vormedikation.....	58
Tabelle 37: Post-hoc-Test 24-Monats-Mortalität der Patient*innen mit β -Blocker in der Vormedikation.....	59
Tabelle 38: Post-hoc-Test HK-assoziierte Komplikations-Rate der Patient*innen mit β -Blocker in der Vormedikation.....	60
Tabelle 39: Post-hoc-Test Sepsis-Rate der Patient*innen mit Gerinnungshemmer in der Vormedikation	60
Tabelle 40: Signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen der gesamten Studienpopulation.....	66

Zusammenfassung

Hintergrund: Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die weltweit häufigste Todesursache. In Deutschland beträgt die Krankenhaussterblichkeit beim Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) ca. 10 %. Ein interventionelles Vorgehen mittels Koronarangiografie ist die Standardtherapie für den Großteil der akuten NSTEMI-Patient*innen. Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss des Interventionszeitpunktes auf die Mortalität und Major Adverse Cardiac Events (MACE) bei NSTEMI-Patient*innen.

Methodik: Es wurden retrospektiv die Daten von 331 NSTEMI-Patient*innen ausgewertet, die 2018 oder 2019 im Virchow Klinikum der Charité behandelt wurden. Es wurden vier Gruppen von Patient*innen verglichen, die ihre Intervention entweder innerhalb von 6 (Gruppe 1), 24 (Gruppe 2), 72 (Gruppe 3) oder später als 72 Stunden (Gruppe 4) nach Aufnahme erhielten.

Primär wurde untersucht, ob sich die Krankenhaus-, 12- und 24-Monats-Mortalität sowie die Krankenhaus-, 12- und 24-Monats MACE-Rate zwischen den vier Gruppen unterscheiden. Sekundäre Endpunkte waren die Rate von Pneumonie, Katecholaminpflichtigkeit, invasiver Beatmung, Delir, Sepsis, akutem Nierenversagen, Multiorganversagen, akuter Herzinsuffizienz und Herzkatheter-assoziierten Komplikationen. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Krankenhaustage nach Intervention, die Rate der Patient*innen mit mindestens einer bzw. mindestens zwei Komplikationen sowie die durchschnittliche Anzahl der Komplikationen pro Patient*in.

Ergebnisse: Weder für die Krankenhaus- oder die 12-Monats-MACE-Rate noch für die 24-Monats-MACE-Rate bestanden signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen. Die Krankenhaus- und 12-Monats-Mortalität waren in Gruppe 4 am höchsten, dies war nicht signifikant. Die 24-Monats-Mortalität war in Gruppe 4 signifikant höher als in den anderen Gruppen, ebenso die Pneumonie-Rate. In Gruppe 4 wurden die Patient*innen signifikant häufiger katecholaminpflichtig als in Gruppe 2. In Gruppe 4 erlitten die Patient*innen signifikant häufiger mindestens eine Komplikation als in Gruppe 2 und signifikant häufiger mindestens zwei Komplikationen als in den Gruppen 1 und 2. Ein*e Patient*in der Gruppe 4 erlitt im Schnitt signifikant mehr Komplikationen als ein*e Patient*in der Gruppen 1 und 2.

Sowohl bei den unter 65-Jährigen, Männern, Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme, adipösen Patient*innen und Patient*innen mit β -Blocker-Vormedikation war die 12- oder 24-Monats-Mortalität in Gruppe 4 signifikant höher als in mindestens einer der anderen Gruppen.

Diskussion: Diese Arbeit legt nahe, dass Patient*innen mit akutem NSTEMI innerhalb von 72 Stunden kathetert werden sollten. Es konnte ein Trend beobachtet werden, dass das Outcome bei Intervention zwischen 6 und 24 Stunden nach Aufnahme am besten war. Besonders die unter 65-Jährigen, Männer, Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme, adipösen Patient*innen und Patient*innen mit β -Blocker-Vormedikation scheinen von einer Intervention innerhalb von 72 Stunden zu profitieren.

Abstract

Background: Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. In Germany, the in-hospital mortality for non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) is about 10 %. An interventional procedure using coronary angiography is the standard therapy for the majority of acute NSTEMI patients. This study investigates the effect of time until intervention on mortality and major adverse cardiac events (MACE) in NSTEMI patients.

Methods: This retrospective study analyzes the data of 331 patients who were treated at the Charité Virchow Klinikum in 2018 or 2019. Four groups of patients were compared who received their intervention either within 6 (group 1), 24 (group 2) or 72 hours (group 3) or later than 72 hours (group 4) after admission.

The primary endpoints were in-hospital-, 12- and 24-month mortality rates and in-hospital-, 12- and 24-month MACE rates. The secondary endpoints include the rate of pneumonia, administration of catecholamine, invasive ventilation, delirium, sepsis, acute renal failure, multi-organ failure, acute heart failure and cardiac catheter-associated complications. Additionally, the number of hospital days after intervention, the rate of patients with at least one or two complications and the average number of complications per patient were analyzed.

Results: There were no significant differences between the four groups for the in-hospital-, 12-, or 24-month MACE rates. In-hospital and 12-month mortality was highest in group 4, but this was not significant. 24-month mortality was significantly higher in group 4 than in the other three groups, as was the pneumonia rate. Patients in group 4 were treated significantly more often with catecholamines than patients in group 2. Patients in group 4 showed at least one complication at a significantly higher frequency than patients in group 2. At least two complications were significantly more common in group 4 than in group 1 and 2. On average, one patient in group 4 suffered significantly more complications than a patient in group 1 and 2.

For under 65-year-olds, men, patients with chest pain at admission, obese patients and patients with β -blocker premedication, the 12- or 24-month mortality was significantly higher in group 4 than in at least one other group.

Conclusions: The results of this study suggest that patients with acute NSTEMI should be catheterized within 72 hours. There was a trend that the best outcome occurred with intervention between 6 and 24 hours after admission. Especially under 65-year-olds, men, patients with chest pain at admission, obese patients and patients with β -blocker pre-medication seem to benefit from an intervention within 72 hours.

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

1.1.1 Relevanz von kardiovaskulären Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Schlaganfall spielen mittlerweile eine größere Rolle für die Weltgesundheit als Infektionskrankheiten und sind insgesamt mit ca. 17 Millionen Todesfällen pro Jahr die weltweit häufigste Todesursache (1). In Industrienationen ist KHK die häufigste Todesursache. 2020 waren in Deutschland 12,3 % (121.462/985.572) der Todesfälle KHK-bedingt (2).

Die Inzidenz von Myokardinfarkten in Deutschland beträgt ca. 1200/100.000 (3). Die Lebenszeitprävalenz eines Myokardinfarktes der 40- bis 79-Jährigen in Deutschland betrug 2013 laut Gosswald et al. 4,7 % (2,5 % bei Frauen und 7 % bei Männern), 1998 waren es noch 3,8 % (4). Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter, bei den 40 bis 49-Jährigen beträgt sie 1,5 %, bei den 70 bis 79-Jährigen 10,2 % (4).

2020 starben in Deutschland 44.529 Patient*innen an einem akuten Myokardinfarkt (2), 2015 waren es ca. 49.000 und in den 1990er Jahren ca. 85.000 Patient*innen pro Jahr (5). Trotz steigender Prävalenz hat sich die Mortalität von Myokardinfarkten dank verbesserten Abläufen und interventioneller Therapieverfahren in den letzten Jahren also nahezu halbiert (5).

1.1.2 Akutes Koronarsyndrom

Eine Koronarinsuffizienz bezeichnet eine koronare Ischämie aufgrund eines Missverhältnisses von Sauerstoffangebot und -bedarf. Thorakale Beschwerden, die durch eine Koronarinsuffizienz bedingt sind, werden als akutes Koronarsyndrom (ACS) zusammengefasst. Dazu gehört der ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI), der Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) und die instabile Angina pectoris.

Bei einem STEMI liegt eine akute ST-Streckenhebung im Elektrokardiogramm (EKG), bei einem NSTEMI eine Troponinerhöhung ohne ST-Streckenhebung und bei einer instabilen Angina pectoris weder eine Troponinerhöhung noch eine ST-Streckenhebung vor.

Instabile Angina pectoris und NSTEMI werden gemeinsam auch als akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung (NSTE-ACS) bezeichnet.

Eine stabile Angina pectoris ist kein Bestandteil des akutes Koronarsyndroms. Kriterien für eine instabile Angina pectoris sind erstmaliges Auftreten, Progredienz, Auftreten in Ruhe, Beschwerden über 20 Minuten sowie ein fehlendes Ansprechen auf Nitrate.

15–20 % der Patient*innen, die mit akutem Thoraxschmerz in einer europäischen Rettungsstelle vorstellig werden, haben einen NSTEMI, 5–10 % einen STEMI, 10 % eine instabile Angina pectoris, 15 % andere kardiale Erkrankungen und 50 % nicht-kardiale Erkrankungen (6).

1.1.3 Definition Myokardinfarkt

Ein akuter Myokardinfarkt liegt laut Thygesen et al. bei einer Myokardschädigung durch eine akute myokardiale Ischämie vor, die sich durch erhöhtes oder dynamisches Troponin bemerkbar macht. Als Zeichen für eine Ischämie gelten typische Symptomatik, EKG-Veränderungen oder typische Befunde in der Bildgebung. Eine Troponinerhöhung ohne Nachweis einer Ischämie kann durch andere Ursachen wie beispielsweise Herzinsuffizienz, Myokarditis oder Sepsis bedingt sein. Bei Patient*innen mit chronischer Niereninsuffizienz kann es durch Akkumulation aufgrund der geringen Filtrationsrate zu erhöhten Troponin-Werten kommen. (7)

Pathophysiologisch werden fünf Infarkttypen unterschieden. Typ 1 liegt bei atherosklerotischer Plaqueruptur mit Koronarthrombus vor, Typ 2 bei Sauerstoffdefizit, Typ 3 bei Herztod, Typ 4 ist PCI (percutaneous coronary intervention) assoziiert und Typ 5 CABG (coronary artery bypass grafting) assoziiert.

1.1.4 NSTEMI

1.1.4.1 Epidemiologie und Kosten

2009 betrug die NSTEMI Inzidenz in Deutschland laut Freisinger et al. 727/100.000, 2005 waren es noch 645/100.000. Im Gegensatz dazu nahm die STEMI Inzidenz von 2005 bis 2009 von 631 auf 454/100.000 ab. Der Anteil an älteren Patient*innen, sowie Patient*innen mit Komorbiditäten stieg. 2009 erhielten 67 % der NSTEMI-Patient*innen eine PCI und 6 % eine CABG, 91 % der STEMI Patient*innen erhielten

eine PCI und 4 % eine CABG. Die Krankenhausmortalität bei NSTEMI-Patient*innen betrug 2009 9,9 %, beim STEMI waren es 12,2 % und bei Myokardinfarkten insgesamt 10,8 %. Im untersuchten Zeitraum machten akute Myokardinfarkte 1,2 % der Krankenhausaufenthalte aus und waren mit 1,2 Milliarden Euro pro Jahr für 2,5 % der Gesundheitsausgaben im Krankenhaus verantwortlich. Die Kosten betragen im Schnitt 5.333 € pro NSTEMI und 5.907€ pro STEMI. (3)

1.1.4.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Ein Myokardinfarkt Typ 1 entsteht durch Plaque Ruptur bei Atherosklerose der Koronarien. Durch eine Schädigung des Endothels wandern Makrophagen in die Gefäßwand ein und werden durch LDL (Low Density Lipoprotein) -Cholesterin in Schaumzellen umgewandelt, im Verlauf bildet sich ein fibromuskulärer Plaque. Die Ruptur eines Plaques führt durch Thrombosierung zum akuten Gefäßverschluss. (siehe Abbildung 1)

Diese Abbildung wird aus urheberrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Abbildung 1: Pathogenese der atherosklerotischen Plaques (Michael Schünke et al. Prometheus Lernatlas der Anatomie Innere Organe (8))

Hauptrisikofaktoren für Atherosklerose sind Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Adipositas, Bewegungsmangel, ungesunde Ernährung, positive Familienanamnese, hohes Alter und männliches Geschlecht. Zusätzliche Risikofaktoren sind unter anderem chronische Entzündungen, chronische Erkrankungen wie Niereninsuffizienz oder obstruktives Schlafapnoesyndrom, Alkoholabusus, Stress und Depression. (9)

Für das einen Myokardinfarkt Typ 2 auslösende Sauerstoffdefizit gibt es zahlreiche Ursachen wie Tachykardie, Bradykardie, Koronarspasmen, Koronardissektion, koronare Thromboembolie, respiratorische Insuffizienz, Anämie und Schock (7).

Ein NSTEMI ist entweder ein KHK-bedingter Myokardinfarkt Typ 1, bei dem der Thrombus zwar den Großteil des Gefäßes aber nicht das ganze Gefäß verschließt,

oder ein anderer Myokardinfarkt Typ. Diese Arbeit bezieht sich auf Patient*innen mit KHK-bedingtem NSTEMI.

1.1.4.3 Klinik und Diagnostik

Ein Myokardinfarkt äußert sich klinisch typischerweise als Angina pectoris in Form von akuten retrosternalen Schmerzen oder Druckgefühl. Der Schmerz kann typischerweise nach links in Arm, Schulter, Hals, Rücken oder Epigastrium ausstrahlen, aber auch eine Ausstrahlung nach rechts ist möglich. Es kann zu Hypotonie, Tachykardie, Dyspnoe und Kaltschweißigkeit kommen. Vor allem bei Frauen oder Diabetes mellitus-Patient*innen treten oft atypische Symptome auf, es ist möglich, dass sich ausschließlich vegetative Symptome wie Übelkeit oder Erbrechen zeigen. Außerdem kann es insbesondere bei Diabetiker*innen zu stummen Infarkten ohne Symptome kommen. Es ist nicht möglich, anhand der Klinik zwischen instabiler Angina pectoris, NSTEMI und STEMI zu unterscheiden.

Zusätzlich zu Anamnese und Untersuchung sollten alle Patient*innen mit Verdacht auf ACS innerhalb von 10 Minuten ein 12-Kanal-EKG erhalten. Liegen in mindestens zwei benachbarten Ableitungen signifikante ST-Streckenhebungen vor, handelt es sich um einen STEMI. In diesem Fall sollen die Ergebnisse der Laboruntersuchungen nicht abgewartet werden. Es soll schnellstmöglich, spätestens innerhalb von zwei Stunden, eine Intervention stattfinden. (10)

Bei einem NSTEMI finden sich keine ST-Streckenhebungen im EKG. Stattdessen können unspezifische Veränderungen der Erregungsrückbildung wie ST-Streckensenkungen oder T-Wellennegativierungen vorliegen. Zur Differenzierung zwischen NSTEMI und instabiler Angina pectoris wird sofort und nach einer Stunde Troponin bestimmt. Wenn der Troponin-Wert erhöht ist oder eine Dynamik zeigt, handelt es sich um einen NSTEMI. (6)

Zusätzlich sollten im Blut CK (Creatinkinase), CK-MB (Creatinkinase-Muscle Brain) und NTproBNP (N- terminales pro brain natriuretic peptide) bestimmt werden. Die Höhe der CK-MB korreliert mit der Infarktgröße (11). Bei Instabilität und unspezifischem EKG-Befund kann zusätzlich eine Echokardiographie durchgeführt werden.

Mittels Koronarangiografie lassen sich die Lage der Stenosen und der Stenosegrad bestimmen. Je nachdem wie viele Hauptäste betroffen sind, handelt es sich um eine 1-, 2- oder 3- Gefäßerkrankung.

1.1.4.4 Therapie

Die akute Therapie eines NSTEMI besteht neben der medikamentösen Therapie mittels Blutverdünnung in den allermeisten Fällen aus einer zeitnahen interventionellen Revaskularisationstherapie.

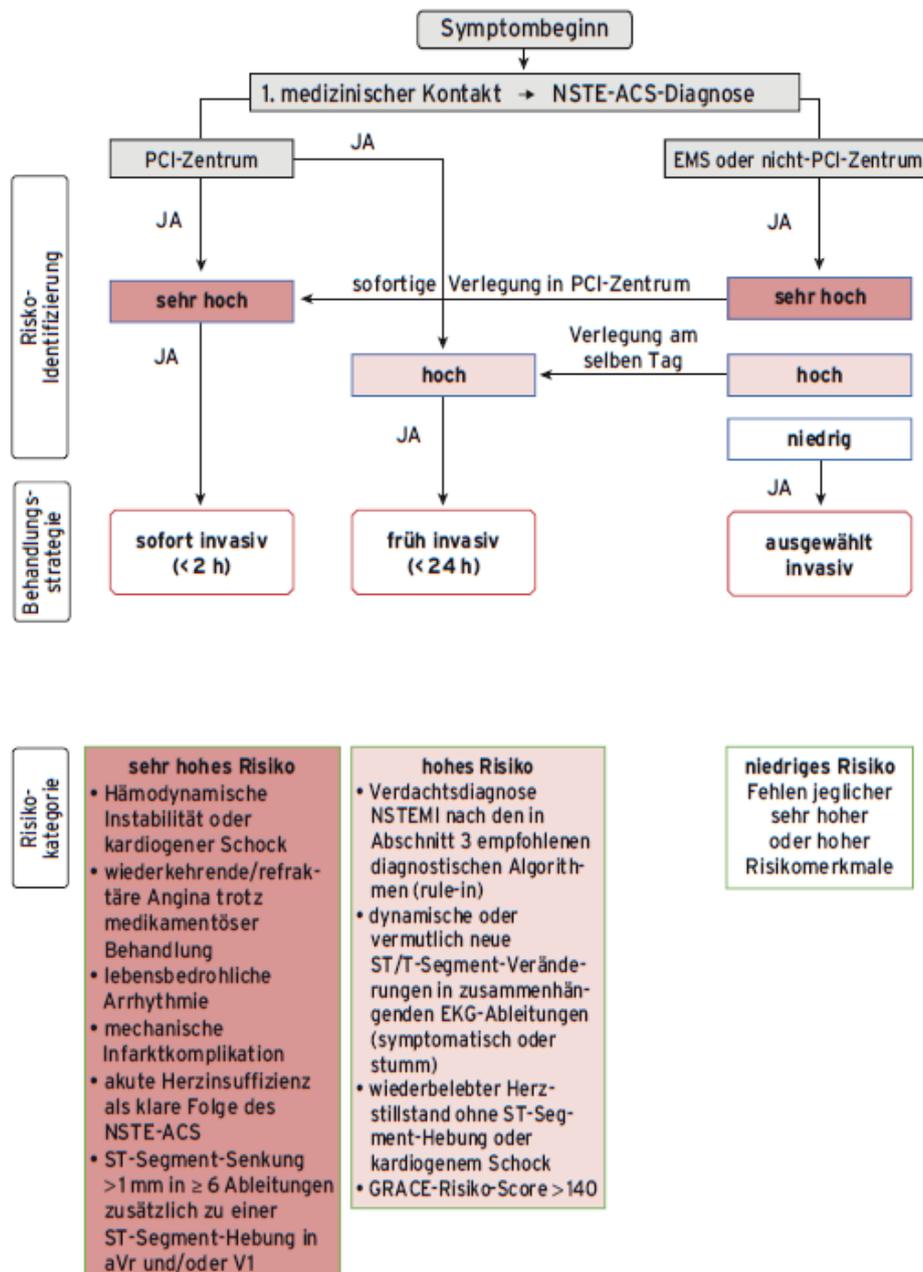
Die medikamentöse Therapie sollte eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin (ASS) sowie einem weiteren Thrombozytenaggregationshemmer (Ticagrelor, Prasugrel oder Clopidogrel) beinhalten. Beim NSTEMI sollten Ticagrelor und Prasugrel gegenüber Clopidogrel bevorzugt werden. Zusätzlich sollte eine Antikoagulation mit Fondaparinux oder unfraktioniertem Heparin erfolgen. Wenn eine Herzinsuffizienz besteht, können auch Beta-Blocker die Prognose verbessern. Daneben können auch Sauerstoff bei einer Sauerstoffsättigung unter 90 %, Nitrate, Antiemetika, Morphin oder Benzodiazepine zum Einsatz kommen. (6)

Die interventionelle Therapie umfasst eine Koronarangiografie via Linksherzkatheter. Dadurch erhält man zum einen durch Darstellung der Koronararterien mittels Kontrastmittel diagnostische Informationen. Zum anderen kann mittels Ballonkatheter und Stentimplantation im Rahmen einer PCI die Rekanalisation einer Koronarstenose vorgenommen werden. Bei Patient*innen mit komplexer Mehrgefäßerkrankung, verminderter linksventrikulärer Pumpfunktion, Diabetes mellitus, Komplikationen während der PCI oder wenn eine PCI aus anatomischen Gründen nicht möglich ist sollte eine aortokoronare Bypass Operation evaluiert werden (6).

Eine PCI ist die Standardtherapie für die meisten NSTEMI-Patient*innen, doch der Zeitpunkt, wann die Koronarangiografie erfolgen soll, ist umstritten.

1.2 Datenlage zum Zeitpunkt der Intervention bei NSTEMI-Patient*innen

1.2.1 NSTEMI-ACS Leitlinie der European Society of Cardiology



EMS = Rettungsdienst; NSTEMI-ACS = akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung; NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt; PCI = perkutane Koronarintervention.

Abbildung 2: Zeitpunkt der koronaren Revaskularisation bei NSTEMI-ACS (Holger Thiele et al. NSTEMI-ACS Pocket Leitlinie Version 2020 (12))

In der aktuellen Version der NSTEMI-ACS ESC (European Society of Cardiology) Leitlinie 2020 von Collet et al. wird für Patient*innen mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebungen je nach Risikoprofil eine Intervention innerhalb von 2 oder 24 Stunden oder bei geringem Risiko eine selektive invasive Strategie nach nicht invasiver Diagnostik empfohlen (siehe Abbildung 2). Hämodynamisch instabile Patient*innen sowie Patient*innen mit therapieresistenter Angina pectoris, lebensbedrohlichen Arrhythmien, mechanischen Komplikationen, neuer Herzinsuffizienz oder mit sechs ST-Streckenensenkungen zusammen mit ST-Streckenhebung in aVR oder V1 sollen innerhalb von 2 Stunden kathetert werden. Bei Patient*innen mit der Verdachtsdiagnose NSTEMI aufgrund von erhöhtem Troponin oder einer relevanten Troponindynamik nach 0 und 1 Stunde, Ischämie-typischen ST-Streckenveränderungen ohne Hebungen, transienten ST-Streckenhebungen oder einem GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Score über 140 soll die Intervention innerhalb von 24 Stunden stattfinden. Bei Patient*innen ohne die genannten Risikomerkmale kann die Intervention selektiv im Verlauf stattfinden. Bei stabilen Patient*innen nach präklinisch erfolgreich reanimiertem Herzstillstand kann die PCI entweder sofort oder verzögert stattfinden. (6)

Die Empfehlung der NSTEMI-ACS ESC Leitlinie 2015, dass Patient*innen mit intermediärem Risiko wegen Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, früher Postinfarktangina, kürzlich stattgehabter PCI oder CABG, eines GRACE Scores von 109-140, rezidivierenden Symptomen oder Ischämie bei nicht invasiven Tests eine Intervention innerhalb von 72 Stunden erhalten sollen, wurde revidiert (13).

Für die Risikoabschätzung soll unter anderem der GRACE Risk Score 2.0 herangezogen werden, mit dessen Hilfe das Risiko für Tod oder Myokardinfarkte besser vorausgesagt werden könne (6). Aus Alter, Puls, systolischem Blutdruck, Zeichen einer Herzinsuffizienz, Serumkreatinin, ST-Streckenveränderungen, Troponin und Asystolie bei Aufnahme resultiert ein Punktwert. Liegt dieser Wert unter 109 beträgt die 6-Monats-Mortalität unter 3 %, bei 109-140 Punkten 3-8 % und bei über 140 Punkten über 8 % (14).

1.2.2 Studien mit positiven Auswirkungen einer frühen Intervention

Die Autoren der „ISAR COOL Studie“ Neumann et al. gingen 2003 der Frage nach, ob eine längere antithrombotische Behandlung vor der Koronarangiografie das Risiko der Untersuchung minimieren könnte. Dafür erhielten 410 NSTEMI-Patient*innen entweder innerhalb von 6 oder 72 bis 120 Stunden eine Intervention. Entgegen ihrer These war in der Gruppe, bei der später interveniert wurde, die Mortalität höher. (15)

Reuter et al. fanden 2015 im Rahmen der „SISCA Studie“ anhand von 170 NSTEMI-Patient*innen heraus, dass eine frühe invasive Therapie innerhalb von 6 Stunden das Auftreten von MACE (major adverse cardiac event) im Gegensatz zu einer verzögerten Intervention verringerte (16).

2016 zeigten Bertrand et al. durch die „RIDDLE NSTEMI Studie“ an 323 NSTEMI-Patient*innen, dass bei der Gruppe mit Intervention innerhalb von 2 Stunden sowohl 30 Tage als auch 1 Jahr später weniger Todesfälle, neue Myokardinfarkte und wiederkehrende Ischämien auftraten als bei der Gruppe mit Intervention zwischen 2 und 72 Stunden (17). Drei Jahre später konnten in derselben Kohorte diesbezüglich keine Unterschiede mehr festgestellt werden (18).

Sechs aus den Datenbanken PubMed, Cochrane Library und Embase herausgesuchte RCTs (randomized controlled trials), die eine frühe und späte Intervention bei NSTEMI-ACS-Patient*innen verglichen, wurden im Rahmen einer Meta-Analyse von Zhang et al. 2019 zusammengefasst. Eine frühe Intervention reduzierte signifikant die Sterblichkeit und das Auftreten erneuter Myokardinfarkte. Allerdings war die Rate an Reinterventionen bei früher Intervention erhöht. (19)

Barbarawi et al. fassten 2020 in ihrer Meta-Analyse die Ergebnisse von 14 RCTs zusammen. Zwei Autor*innen suchten unabhängig voneinander alle RCTs aus den Datenbanken PubMed, Cochrane Library und Embase heraus, die eine frühe und eine späte Intervention bei NSTEMI-ACS-Patient*innen verglichen. Es stellte sich heraus, dass eine frühe Intervention mit einer geringeren MACE-Rate und weniger wiederkehrenden Ischämien assoziiert war, während sich für die Mortalität keine signifikanten Unterschiede zeigten. (20)

2020 veröffentlichten Awan et al. eine Meta-Analyse, in der 13 RCTs aus PubMed und Embase ausgewertet wurden. Eine frühe Intervention bei NSTEMI-Patient*innen führte zu weniger Myokardinfarkten, im Hinblick auf die Mortalität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Bei Patient*innen mit einem GRACE-Score über 140 konnte eine frühe Intervention das Auftreten von MACE verringern. (21)

1.2.3 Studien mit teilweise positiven Auswirkungen einer frühen Intervention

In der 2009 publizierten „TIMACS Studie“ von Mehta et al. wurden 3031 NSTEMI-Patient*innen entweder innerhalb von 24 oder später als 36 Stunden nach Aufnahme kathetert. Es gab keine signifikanten Unterschiede im primären Endpunkt, bestehend aus Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall innerhalb von sechs Monaten. Allerdings zeigten genauere Analysen, dass Patient*innen mit hohem Risiko durchaus von einer frühen Intervention profitierten und sich nur bei Patient*innen mit mittlerem und geringem Risiko kein Unterschied im primären Endpunkt zeigte. Außerdem trat der sekundäre Endpunkt bestehend aus Tod, Reinfarkt und wiederkehrender Ischämie innerhalb von sechs Monaten bei der frühen Intervention seltener auf. (22)

Sciahbasi et al. untersuchten 2010 im Rahmen des „first NSTEMI RCT“ 54 Patient*innen mit erstmalig aufgetretenem NSTEMI und Behandlung mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Eptifibatid. Die Intervention fand entweder innerhalb von 6 oder innerhalb von 7 bis 72 Stunden statt. Eine frühe PCI führte zwar zu einem geringeren Anstieg der kardialen Nekroseparameter, im Hinblick auf die mittels Myokardkontrast-Echokardiographie gemessene Myokardperfusion gab es allerdings keine signifikanten Unterschiede. (23)

2013 beschrieben Dimitrov et al. wie 178 NSTEMI-Patient*innen, darunter 52 mit Diabetes mellitus, entweder innerhalb von 24 Stunden kathetert oder später einer selektiven Intervention unterzogen wurden. Es zeigte sich, dass eine frühe Intervention bei den Diabetiker*innen mit einer geringeren Anzahl (n) von MACE und einer längeren Zeit bis zum Auftreten von MACE assoziiert war. Bei Patient*innen ohne Diabetes mellitus konnten diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. (24)

2018 wurde im Rahmen der „VERDICT Studie“ von Kofoed et al. anhand von 2.147 NSTEMI-Patient*innen für eine Intervention innerhalb von 12 gegenüber 48 bis 72

Stunden kein verbessertes Outcome gezeigt. Der primäre Endpunkt bestehend aus Tod, erneuten Myokardinfarkten und Rehospitalisierung wegen Myokardischämie oder Herzinsuffizienz trat in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf. Bei den Patient*innen mit einem GRACE-Score über 140 verbesserte eine Intervention innerhalb von 12 Stunden allerdings das primäre Outcome. (25)

Lemesle et al. teilten in der „EARLY Randomized Studie“ aus dem Jahr 2020 741 Patient*innen mit NSTEMI-ACS in zwei Gruppen ein. Die Intervention fand entweder innerhalb von 2 oder innerhalb von 12 bis 72 Stunden statt. In der Gruppe mit früher Intervention kam es innerhalb eines Monats seltener zu erneuten ischämischen Ereignissen, in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. (26)

In einer 2016 von Bonello et al. veröffentlichten Meta-Analyse, in der zehn RCTs berücksichtigt wurden, stellte sich heraus, dass sich weder Mortalität noch Anzahl der Myokardinfarkte signifikant in Abhängigkeit davon unterschieden, ob die Intervention früh oder spät stattfand. Lediglich das Auftreten rezidivierender Ischämien sowie die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus wurden durch eine frühe Intervention reduziert. (27)

Javat et al. untersuchten 2017 in ihrer Meta-Analyse neun RCTs, die sie in den Datenbanken MEDLINE, CINAHL und SCOPUS zum Thema Zeitpunkt der Intervention bei NSTEMI-ACS-Patient*innen gefunden hatten. Es konnte gezeigt werden, dass eine frühe Intervention die Mortalität sowie das Auftreten von erneuten Myokardinfarkten nicht reduziert, wohl aber die Rate an rezidivierenden Ischämien. (28)

1.2.4 Studien ohne Unterschied zwischen früher und später Intervention

2009 wurde von Montalescot et al. die „ABOARD Studie“ an 352 NSTEMI-ACS-Patient*innen durchgeführt. Die Intervention erfolgte entweder sofort (im Durchschnitt nach 70 Minuten) oder nach 8 bis 60 Stunden. Weder für den maximalen Troponin-Wert noch für sekundäre Endpunkte wie den zusammengefassten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt oder Revaskularisation innerhalb eines Monats oder starke Blutungen, konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden. (29)

400 NSTEMI-Patient*innen wurden im Rahmen der 2012 von Thiele et al. veröffentlichten „LIPSIA-NSTEMI Studie“ in drei Gruppen eingeteilt: Intervention innerhalb von 2 oder 10 bis 48 Stunden oder selektive Intervention. Eine sofortige Intervention führte weder zu einer Verringerung der Infarktgröße in Form eines niedrigeren maximalen CK-MB Wertes noch zu einer geringeren Mortalität oder Reinfarkt-Rate. (30)

Die „ELISA-3 Studie“ aus dem Jahr 2013 untersuchte anhand von 534 NSTEMI-ACS-Patient*innen, ob sich die Mortalität, Reinfarkt-Rate oder Rate der wiederkehrenden Ischämien innerhalb von 30 Tagen in Abhängigkeit davon unterschieden, ob die Intervention innerhalb von 12 oder später als 48 Stunden stattfand. Diesbezüglich konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. (31)

In der „NONSTEMI Studie“, deren Ergebnisse 2019 von Rasmussen et al. veröffentlicht wurden, wurde überprüft, ob sich das Outcome der 429 NSTEMI-ACS-Patient*innen in Abhängigkeit davon unterschied, ob die Intervention innerhalb von 2 oder von 2 bis 72 Stunden stattfand. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für Mortalität, Reinfarkt-Rate oder Rehospitalisierungs-Rate. (32)

Lemkes et al. veröffentlichten 2019 die „COACT Studie“, die sich anhand von 552 Patient*innen mit der Frage beschäftigte, ob NSTEMI-Patient*innen nach erfolgreicher präklinischer Reanimation sofort angiografiert werden müssen oder eine Intervention nach neurologischer Genesung ausreicht. Weder für die 90-Tages-Mortalität noch für die sekundären Endpunkte wurde ein Unterschied zwischen beiden Herangehensweisen gezeigt, eine sofortige Intervention war nicht überlegen. (33)

2021 wurde die „OPTIMA 2 Studie“ von Fagel et al. veröffentlicht. 249 NSTEMI-ACS-Patient*innen wurden entweder innerhalb von 3 oder 12 bis 24 Stunden kathetert. Weder für die MACE-Rate noch für die Infarktgröße in Form des CK-MB Wertes wurden signifikante Unterschiede deutlich. (34)

2018 gingen auch Velagapudi et al. in ihrer Meta-Analyse anhand von drei RCTs der Frage nach, wie sich eine Intervention innerhalb von 2 oder später als 2 Stunden auf das Outcome von NSTEMI-Patient*innen auswirkt. Auch sie konnten keine signifikanten Unterschiede in der Mortalität sowie dem Auftreten weiterer Myokardinfarkte oder schweren Blutungen beobachten. (35)

1.2.5 Studien mit negativen Auswirkungen einer frühen Intervention

In der „ELISA Studie“ von van't Hof et al. aus dem Jahr 2003 wurden 220 NSTEMI-Patient*innen entweder ohne Vorbehandlung früh (im Durchschnitt nach 6 Stunden) angiografiert oder nach Vorbehandlung mit dem Thrombozytenaggregationshemmer Tirofiban verzögert (im Durchschnitt nach 50 Stunden) angiografiert. Hier zeigte sich, dass die frühe Intervention zu einer höheren Infarktgröße, gemessen an der Freisetzung der Herzenzyme, und schlechteren angiographischen Ergebnissen führte. (36)

Die 2009 von Riezebos et al. veröffentlichte „OPTIMA Studie“ zeigte, dass diejenigen der 142 NSTEMI-Patient*innen, die sofort kathetert wurden, eine signifikant höhere Rate an Myokardinfarkten aufwiesen als die, die erst nach 24 bis 48 Stunden kathetert wurden. Laut den Autoren sollte die PCI für Patient*innen mit hohem Risiko und nicht-refraktärem NSTEMI-ACS frühestens 24 Stunden nach Aufnahme erfolgen. (37)

2014 konnten Mahmoud et al. in ihrer Metaanalyse mithilfe von acht RCTs erstmals eine U-förmige Beziehung zwischen dem Zeitpunkt der Intervention und dem Outcome von NSTEMI-Patient*innen zeigen. Dafür durchsuchten zwei Autor*innen unabhängig voneinander die Datenbanken Medline, Cochrane Library, ClinicalTrials, Current Controlled Trials und Netherlands Trials Registry nach RCTs, in denen bei Patient*innen mit NSTEMI-ACS die Intervention entweder früh oder spät stattfand. Es stellte sich heraus, dass die Myokardinfarkt-Rate innerhalb von 30 Tagen sowie nach 6 und 12 Monaten sowohl bei einer Intervention innerhalb von 20 Stunden als auch bei einer Intervention später als nach 40 Stunden erhöht war. Als optimales Zeitfenster mit der geringsten Rate an Myokardinfarkten stellte sich somit eine Intervention innerhalb von 20 bis 40 Stunden heraus. (38)

1.2.6 Fazit Datenlage

Im Gegensatz zum STEMI, wo eine invasive Therapie innerhalb von 2 Stunden empfohlen wird (10), wird der optimale Zeitpunkt der Intervention bei NSTEMI-Patient*innen trotz vieler Studien nach wie vor kontrovers diskutiert. Eine frühe Intervention könnte aufgrund nicht ausreichender Vorbehandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien zu einem erhöhten Risiko für periprozedurale Infarkte durch Plaque Instabilität und distale Embolien führen (38).

Eine späte Intervention hingegen erhöht die Ischämiezeit und schädigt dadurch den Herzmuskel.

Einige Studien zeigten, dass eine frühe Intervention sich positiv auf das Outcome auswirkte (15-17, 19-28), bei anderen gab es keine signifikanten Unterschiede (18, 29-35) oder eine frühere Intervention wirkte sich negativ aus (36-38). Insgesamt deuten die Ergebnisse der Literaturrecherche aber darauf hin, dass eine frühe Intervention einer späten entweder überlegen oder mindestens gleichwertig ist. Einige Studien legen nahe, dass vor allem Patient*innen mit Risikofaktoren und einem dementsprechend erhöhtem GRACE-Score über 140 von einer frühen Intervention profitieren (22, 24, 25).

Wie im Abschnitt „NSTE-ACS Leitlinie der European Society of Cardiology“ beschrieben, haben sich die Leitlinien bezüglich des empfohlenen Zeitpunktes der Intervention von 2015 bis 2020 geändert. Unter anderem wird statt einer Intervention innerhalb von 2, 24 oder 72 Stunden nun eine Intervention innerhalb von 2 oder 24 Stunden empfohlen, sowie bei geringem Risiko eine selektive invasive Strategie (6, 13). Es hat sich also noch kein endgültiger Algorithmus etabliert.

1.3 Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll anhand einer retrospektiven Datenanalyse zeigen, welchen Einfluss der Interventionszeitpunkt bei Patient*innen mit einem NSTEMI auf Mortalität und MACE hat.

Folgende neue Aspekte sollen im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden:

Um den optimalen Zeitraum herauszufinden, werden in dieser Arbeit vier verschiedene Zeiträume verglichen. Die meisten Studien haben nur eine frühe und eine späte Intervention miteinander verglichen.

Dazu kommt, dass die meisten prospektiven Studien einen Zeitraum von maximal 72 Stunden untersucht haben, wie es in den Leitlinien von 2015 empfohlen wurde (13). Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse können auch Daten von Patient*innen analysiert werden, die ihre Intervention später als 72 Stunden nach Aufnahme erhielten, beispielsweise wenn Patient*innen zunächst keine Intervention wünschten, bei grenzwertigen Befunden zunächst auf eine Intervention verzichtet wurde oder anfänglich andere Krankheitsbilder im Vordergrund standen.

Zudem haben die meisten Studien die Gesamtheit der NSTEMI-Patient*innen untersucht - in dieser Arbeit werden auch bestimmte Patient*innen-Subgruppen einzeln betrachtet.

1.4 Fragestellung

Aufgrund der Relevanz von NSTEMIs für Patient*innen und das Gesundheitswesen sowie der aktuell uneindeutigen Datenlage ergeben sich folgende Fragestellungen für diese Arbeit:

Gibt es bei Patient*innen mit KHK-bedingtem NSTEMI Unterschiede in der Mortalität und MACE-Rate sowie sekundären Endpunkten in Abhängigkeit davon, ob die Intervention innerhalb von 6, 6 bis 24, 24 bis 72 oder später als 72 Stunden nach Aufnahme stattfindet? Wenn ja, in welchem Zeitfenster ist das Outcome am besten?

Gibt es für folgende Subgruppen Unterschiede im Outcome in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention: unter 65-Jährige, über 65-Jährige, Männer, Frauen, Patient*innen mit vorbekannter KHK, mit Diabetes mellitus, mit Adipositas, mit vorbekannter Niereninsuffizienz, mit ASS in der Vormedikation, mit Statin in der Vormedikation und mit β -Blocker in der Vormedikation?

Es soll die Hypothese überprüft werden, dass das Outcome umso schlechter ist, je später die Intervention stattfindet. Zusätzlich wird angenommen, dass diese Unterschiede in verschiedenen Subgruppen unterschiedlich stark ausgeprägt sind, bestimmte Patient*innenkollektive also stärker von einer frühzeitigen Intervention profitieren als andere.

2 Methodik

2.1 Literaturrecherche

Um den in der Einleitung beschriebenen aktuellen Stand der Wissenschaft zu erheben, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche in der Datenbank PubMed nach „NSTEMI AND intervention AND time“ am 03.11.2021 gefiltert nach RCTs (randomized controlled trials) und Metaanalysen ergab 124 Ergebnisse. Das Screenen der Titel ergab 17 relevante Studien, darunter elf RCTs und sechs Metaanalysen. Durch Verweise auf ähnliche Studien wurden sechs weitere relevante RCTs und eine Metaanalyse identifiziert. Die genutzten Artikel stammten aus dem Zeitraum 2003 bis 2021.

2.2 Studiendesign

Im Rahmen dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurden die Daten von NSTEMI-Patient*innen ausgewertet, die zwischen dem 26.12.2017 und dem 31.12.2019 in der kardiologischen Klinik des Virchow-Klinikums der Charité (CVK) behandelt wurden. Die Daten wurden aus dem Dokumentationsprogramm SAP extrahiert und in eine Excel-Datenbank eingepflegt.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpopulation

Zunächst mussten alle NSTEMI-Patient*innen identifiziert werden, die im genannten Zeitraum im CVK behandelt wurden. Dafür wurden in einer Übersicht sämtliche Fallnummern, die nach ICD (International Classification of Diseases) mit I21.4 für NSTEMI codiert waren, aufgelistet. Die Fälle, die mit I21.9 (nicht näher bezeichneter akuter Myokardinfarkt) codiert waren, wurden einzeln überprüft, und die NSTEMIs darunter der Liste zugeordnet.

Auf diese Weise ergaben sich 1.017 Fälle, die nun für die eingehende Analyse herangezogen wurden. Es stellte sich heraus, dass darunter einige Patient*innen waren, die keinen NSTEMI hatten, die Codierung also fehlerhaft war. Außerdem wurden einige Fälle zusammengefasst, beispielsweise wenn sich ein*e Patient*in gegen ärztlichen Rat entließ aber am selben Tag wieder erschien. Zusätzlich waren für die Fragestellung nur Patient*innen mit Intervention aufgrund eines KHK-bedingten

NSTEMIs mit bekannter Uhrzeit der Intervention relevant. Manche Patient*innen waren im Beobachtungszeitraum zweimal stationär, dann wurde nur der initiale Aufenthalt berücksichtigt. Auf diese Weise ergab sich eine Studienpopulation von 331 Patient*innen (siehe Abbildung 3).

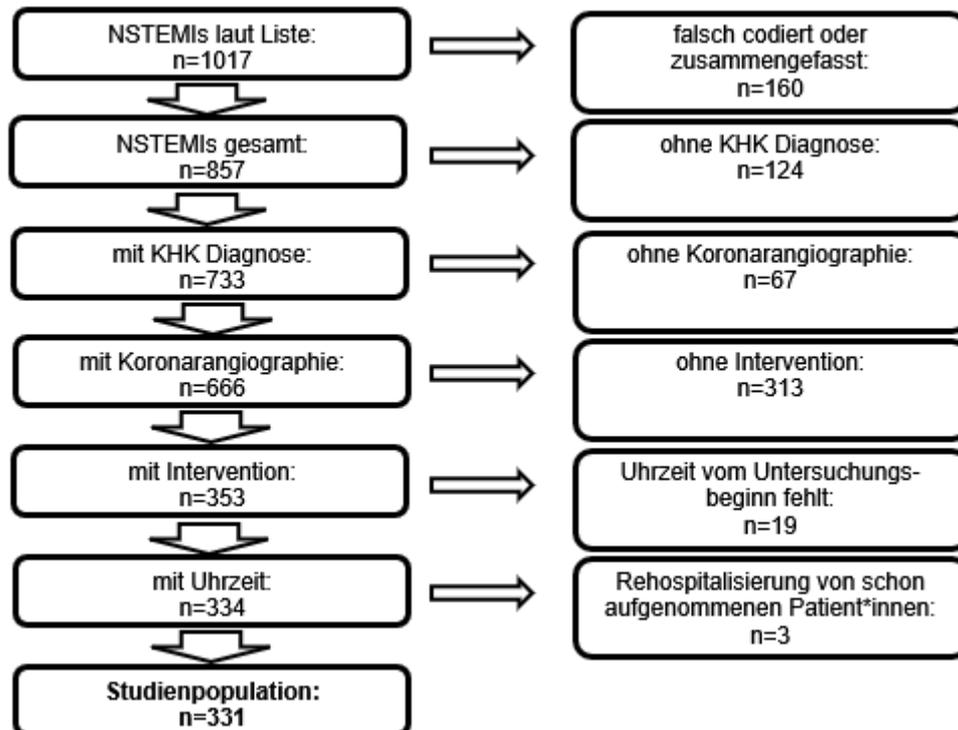


Abbildung 3: Studienpopulation

2.4 Datenerhebung

Mithilfe eines Zugangs für das an der Charité genutzte Dokumentationsprogramm SAP konnte über die Fallnummern auf die Patient*innenakten zugegriffen werden. Es wurden manuell Daten aus Arztbriefen, Erste-Hilfe-Scheinen, Herzkatheterprotokollen und -befunden und Terminübersichten sowie Laborwerte erhoben.

Anschließend wurde eine Datenbank in Microsoft Excel (Version 2016) erstellt und die gewonnenen Informationen übersichtlich dokumentiert. Es wurden nur die Anfangsbuchstaben der Patient*innen in die Tabelle übernommen, um die gewonnenen Daten zu anonymisieren. Die Tabelle bestand aus 245 Spalten, die für die Auswertung primär relevanten Variablen sind im Folgenden dargestellt.

Als Rahmendaten wurden Datum und Uhrzeit der Aufnahme auf die Kardiologie, Datum und Uhrzeit des Beginns der Koronarangiografie, Entlassungsdatum, ITS (Intensivstation)-Tage und LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) bei Aufnahme

und Entlassung erhoben. Wenn in SAP nur ein LVEF-Wert dokumentiert war, wurde dieser als Entlassungs-Wert eingetragen. Ebenso wurde die Lage der Koronarstenosen sowie die Art der Intervention dokumentiert.

Des Weiteren wurden Alter, Gewicht, Körpergröße, BMI (Body Mass Index), Geschlecht sowie NYHA- (New York Heart Association) und CCS- (Canadian Cardiovascular Society) Stadium erfasst. Ebenso wurden die Vorerkrankungen KHK, Zustand nach Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes, Adipositas, Hyperlipoproteinämie, Vorhofflimmern, pAVK und COPD (chronic obstructive pulmonary disease), sowie die Risikofaktoren Nikotinabusus, Alkoholabusus, Drogenabusus und positive Familienanamnese für Myokardinfarkte vermerkt.

Es wurde die Höhe der Laborwerte hochspezifisches (hs) Troponin, Troponin, Creatinkinase (CK), Hämoglobin (Hb), Kreatinin und C-reaktives Protein (CRP) erfasst.

Außerdem wurde die Einnahme von Gerinnungshemmern, Statinen, β -Blockern, ACE-Hemmern, Diuretika, AT2-Rezeptor-Blockern, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten und Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren bei Aufnahme und bei Entlassung dokumentiert.

Komplikationen während des Aufenthaltes und bei Rehospitalisierung wurden in Form der im Folgenden dargestellten Endpunkte erhoben.

2.4.1 Primäre Endpunkte

- Krankenhausmortalität
- 12-Monats-Mortalität
- 24-Monats-Mortalität
- Krankenhaus-MACE-Rate
- 12-Monats-MACE-Rate
- 24-Monats-MACE-Rate

MACE wurde jeweils definiert als Tod, STEMI, erneuter NSTEMI, Schlaganfall, erneute PCI oder CABG nach Herzkatheter.

2.4.2 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte beziehen sich nur auf den initialen Krankenhausaufenthalt.

- Pneumonie

Es wurden nur im Krankenhaus erworbene Pneumonien, keine ambulant erworbenen Pneumonien berücksichtigt.

- Katecholaminpflichtigkeit
- Invasive Beatmung
- Delir
- Sepsis
- Akutes Nierenversagen (ANV)
- Multiorganversagen
- Akute Herzinsuffizienz

Als akute Herzinsuffizienz wurde gezählt: LVEF unter 55, erhöhtes NTproBNP, pathologisches NYHA-Stadium, neue Herzinsuffizienz Medikation oder kardiale Dekompensation. Bei Patient*innen mit bekannter chronischer Herzinsuffizienz musste ersichtlich sein, dass eine akute Verschlechterung vorlag.

- Herzkatheter-(HK) assoziierte Komplikationen

HK-assoziierte Komplikationen wurden definiert als Gefäßverschluss, arteriovenöse Fistel, Aneurysma spurium oder Dissektion an der Punktionsstelle sowie Blutungen und ANV.

- Krankenhaustage nach Intervention
- Mindestens eine Komplikation
- Mindestens zwei Komplikationen
- Anzahl der Komplikationen

Berücksichtigt wurden als Komplikationen jeweils die Endpunkte Pneumonie, Katecholaminpflichtigkeit, invasive Beatmung, Delir, Sepsis, ANV und Multiorganversagen.

2.5 Gruppeneinteilung

Um die Frage - inwieweit der Zeitpunkt der Intervention das Outcome beeinflusst - beantworten zu können, mussten die Patient*innen in verschiedene Gruppen eingeteilt werden, die miteinander verglichen werden konnten. Zunächst wurde aus dem Aufnahmezeitpunkt auf die Kardiologie und dem Zeitpunkt des Beginns der PCI die „Door-to-treatment-Zeit“ errechnet. Anhand dieser wurden die Patient*innen in verschiedene Gruppen eingeteilt. In den NSTEMI-ACS ESC-Leitlinien von 2015 wurde je nach Risikoprofil eine Intervention innerhalb von 2, 24 oder 72 Stunden empfohlen

(13). Da die geringe Fallzahl der Patient*innen, deren Intervention innerhalb von 2 Stunden nach Aufnahme stattfand, die statistische Auswertung erschwert hätte, wurde in Anlehnung an die Leitlinien folgende Gruppeneinteilung gewählt: Die Intervention fand entweder innerhalb von 6 (Gruppe 1), 24 (Gruppe 2), oder 72 (Gruppe 3) Stunden nach Aufnahme statt oder später als 72 Stunden nach Aufnahme (Gruppe 4). Die weitere Analyse in dieser Arbeit bezieht sich immer auf diese vier Gruppen.

2.6 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung wurde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version IBM SPSS Statistics 27.0) genutzt.

2.6.1 Basischarakteristika der Studienpopulation

Zunächst wurden die Basischarakteristika der gesamten Studienpopulation herausgearbeitet. Dazu wurden für die Parameter Alter, Gewicht, Körpergröße, BMI, Dauer des Ereignisaufenthaltes, ITS Tage, initiales Troponin, initiales Troponin (hs), maximales Troponin, initiale CK und maximale CK mittels deskriptiver Statistik Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Median berechnet. Außerdem wurde für die Ausprägung folgender Parameter eine Häufigkeitsanalyse durchgeführt: Geschlecht, NYHA Stadium, CCS Stadium, bekannte KHK, Zustand nach Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Drogenabusus, positive Familienanamnese für Myokardinfarkte, Vorhofflimmern, pAVK und COPD. Die Ergebnisse der Analyse wurden in einer Tabelle zusammengefasst.

2.6.2 Vergleich der Basischarakteristika zwischen den vier Gruppen

In einem nächsten Schritt wurden dieselben Basischarakteristika nochmal einzeln für die vier Gruppen herausgearbeitet und in einer Tabelle gegenübergestellt. Dadurch sollte überprüft werden, ob eine Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben war. Mittels geeigneter statistischer Tests wurden die Ausprägungen der Basischarakteristika auf signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen hin untersucht.

2.6.3 Statistische Tests

Die Mittelwerte der metrischen Variablen wurden mittels einfaktoriellem ANOVA-Test, die Verteilung der nominalen Variablen wurden mittels Pearson Chi²-Test auf signifikante Unterschiede hin überprüft. Damit die mittels Pearson Chi²-Test ermittelte asymptotische Signifikanz verwendet werden konnte, durfte die erwartete Häufigkeit bei höchstens 20 % der Zellen unter 5 sein und musste immer mindestens 1 betragen (39). Wenn dies nicht der Fall war, so wurde der Fisher exakt Test verwendet. Auf diese Weise wurden die P-Werte (Signifikanzwert, P) für den deskriptiven Vergleich der vier Gruppen ermittelt, sowie die P-Werte für die primären und sekundären Endpunkte.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen sollten bei einem P-Wert unter 0,05 als signifikant gelten, das entspricht dem Signifikanzniveau (α). In diesem Fall geht man davon aus, dass der α -Fehler (falsch positives Testergebnis) mit über 95 prozentiger Wahrscheinlichkeit nicht eintritt (39).

2.6.4 Primäre und sekundäre Endpunkte

Die Raten der primären und sekundären Endpunkte wurden zunächst deskriptiv für die Gesamtpopulation sowie für die vier Gruppen ermittelt und jeweils in einem Diagramm dargestellt. Anschließend wurde wie oben beschrieben, mittels einfaktoriellem ANOVA, Pearson Chi² oder Fisher-exakt-Test, die Auftrittshäufigkeit der Endpunkte auf signifikante Unterschiede hin überprüft.

2.6.4.1 Post-hoc-Test

Konnte gezeigt werden, dass zwischen den vier Gruppen signifikante Unterschiede bestehen, wurde ein Post-hoc-Test durchgeführt. Dazu wurden die Kombinationen der Gruppen 4 und 3, 4 und 2, 4 und 1, 3 und 2, 3 und 1 sowie 2 und 1 einzeln auf signifikante Unterschiede hin überprüft und die Ergebnisse in einer Tabelle zusammengefasst. So konnte eine Aussage darüber getroffen werden, zwischen welchen Gruppen signifikante Unterschiede bestehen.

2.6.4.2 Bonferroni-Korrektur

Beim Post-hoc-Test wurden jeweils sechs statistische Tests durchgeführt, was insofern problematisch ist, als dass der α -Fehler umso wahrscheinlicher wird, je mehr Tests durchgeführt werden. Deshalb wurde die Bonferroni-Korrektur angewendet,

indem das ursprüngliche Signifikanzniveau (0,05) durch die Anzahl der durchgeführten Tests (6) geteilt wurde. Das mittels Bonferroni-Korrektur ermittelte korrigierte Signifikanzniveau beträgt 0,0083 (0,05/6).

Durch die Bonferroni-Korrektur steigt allerdings das Risiko eines falsch negativen Testergebnisses (β -Fehler) (39). In dieser Arbeit wurden deshalb P-Werte unter 0,05 als signifikant betrachtet, die Ergebnisse des Post-hoc-Tests aber sowohl gegen 0,05 als auch gegen 0,0083 geprüft.

2.6.4.3 Effektstärke

Im Rahmen des Pearson χ^2 -Tests und des Fisher exakt Tests wurde auch die Effektstärke Phi berechnet. Laut Cohen werden Phi Werte ab 0,1 als schwache Effekte, ab 0,3 als mittlere Effekte und ab 0,5 als starke Effekte bezeichnet. Im Rahmen des ANOVA-Tests wurde die Effektstärke η^2 berechnet, wobei laut Cohen Werte ab 0,001 als schwache Effekte, ab 0,06 als mittlere Effekte und ab 0,14 als starke Effekte gelten. (40)

2.6.5 Korrelation der signifikanten Endpunkte

Die Endpunkte, für die sich signifikante Unterschiede gezeigt hatten, wurden anschließend mit der Höhe der LVEF bei Entlassung, der Höhe der maximalen CK, des minimalen Hb, des maximalen NTproBNP, des maximalen Kreatinin und des maximalen CRP-Wertes korreliert. Dies sollte helfen, die Pathophysiologie hinter den Komplikationen zu verstehen. Dafür wurde die Punktbiserielle Korrelation verwendet, da jeweils eine dichotom nominalskalierte Variable mit einer intervallskalierten Variable korreliert werden sollte (41). Ab einem Korrelationskoeffizienten (r) von 0,1 spricht man von einem schwachen, ab 0,3 von einem mittleren und ab 0,5 von einem starken Effekt (40).

2.6.6 Subgruppenanalyse

In einem letzten Schritt wurden Subgruppen der Studienpopulation gebildet, um zu untersuchen, auf welche Patient*innenkollektive der Einfluss des Interventionszeitpunktes besonders groß ist. Die Subgruppen wurden auf dieselbe Weise wie zuvor die gesamte Studienpopulation auf Unterschiede in den primären und sekundären Endpunkten zwischen den vier Gruppen hin untersucht (siehe Kapitel „Primäre und sekundäre Endpunkte“). Zusätzlich wurde eine Tabelle erstellt, in der für die verschiedenen Subgruppen jeweils die Komplikationsraten bzw. Mittelwerte der

primären und sekundären Endpunkte dargestellt wurden. Im Ergebnisteil werden für die Subgruppen nur die Endpunkte erörtert, für die sich signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen gezeigt hatten.

Folgende Subgruppen wurden gebildet:

- Unter 65-Jährige
- Über 65-Jährige
- Männer
- Frauen
- Patient*innen mit Dyspnoe bei Aufnahme
- Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme
- Patient*innen mit Adipositas
- Patient*innen mit vorbekanntem Diabetes mellitus
- Patient*innen mit vorbekannter KHK
- Patient*innen mit vorbekannter Niereninsuffizienz
- Patient*innen mit Statin in der Vormedikation
- Patient*innen mit β -Blocker in der Vormedikation
- Patient*innen mit Gerinnungshemmer in der Vormedikation

Als Gerinnungshemmer wurden ASS, P2Y12-Inhibitoren sowie orale Antikoagulantien gezählt.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Gesamtkohorte

Die Studienpopulation betrug 331 NSTEMI-Patient*innen. Das Alter der Patient*innen lag zwischen 33 und 91 Jahren (siehe Abbildung 4). Das Durchschnittsalter betrug 67,37 Jahre bei einer Standardabweichung von 12,30, das mediane Alter betrug 69,00 Jahre.

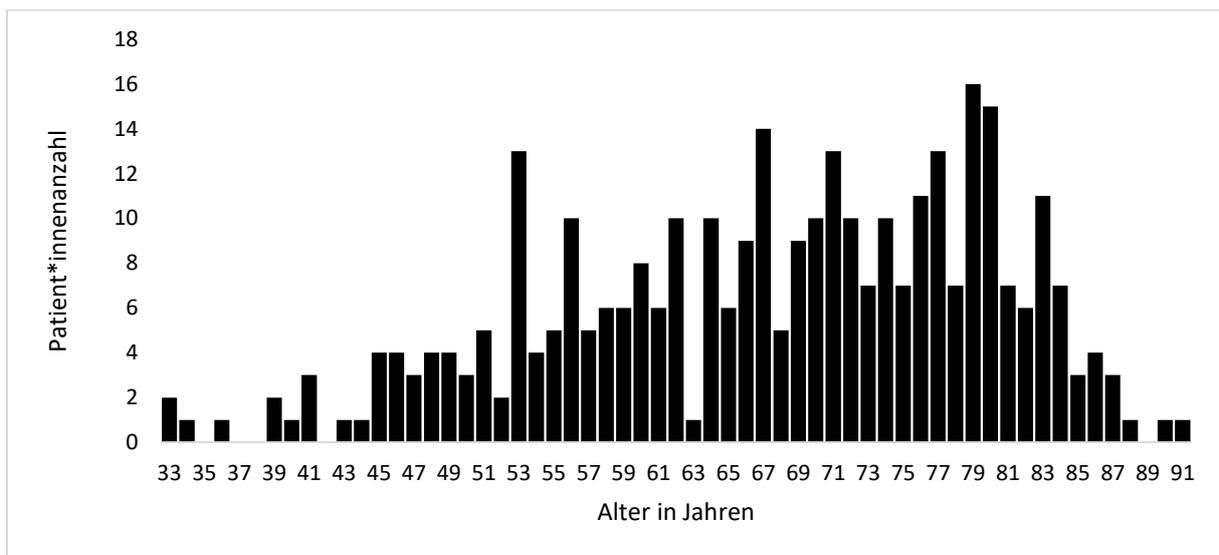


Abbildung 4: Alter der Patient*innen

Abbildung 5 zeigt die Raten der Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Studienpopulation in Prozent. Am häufigsten bestand eine arterielle Hypertonie, gefolgt von bekannter KHK, Hyperlipidämie, Nikotinabusus und Diabetes mellitus.

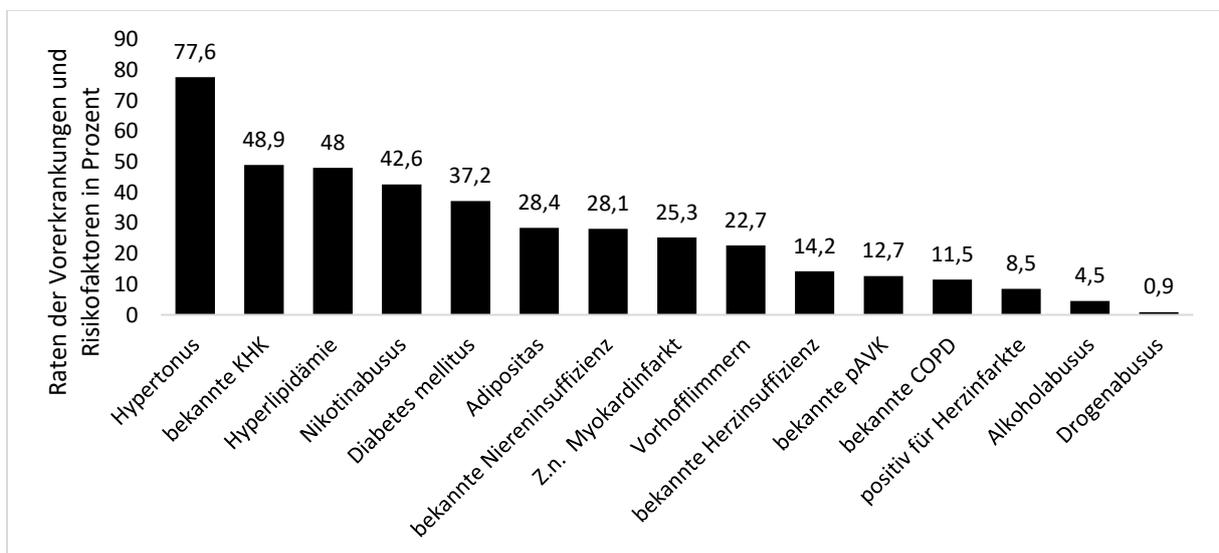


Abbildung 5: Vorerkrankungen und Risikofaktoren

72,8 % der Studienpopulation waren Männer (241/331) und 27,2 % Frauen (90/331), damit bestand eine deutliche Dominanz des männlichen Geschlechts. Klinisch präsentierten sich 75,5 % der Patient*innen mit Brustschmerz und 44,1 % mit Dyspnoe.

In Tabelle 1 sind weitere Basischarakteristika der Studienpopulation zusammengefasst. Wenn die Anzahl (n) kleiner als 331 ist, dann fehlen für die entsprechende Variable einzelne Werte.

	n	Mittelwert	Standard- Abweichung	Minimum	Maximum	Median
Gewicht (kg)	320	82,05	18,43	44,00	180,00	80,00
Körpergröße (m)	319	1,72	0,09	1,45	1,95	1,72
BMI (kg/m ²)	319	27,65	5,62	16,98	70,31	27,02
Dauer des Ereignisaufenthaltes (Tage)	331	9,68	9,16	1	90	6,00
Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation (Tage)	331	4,25	7,92	0	75	2,00
Initiales Troponin (ng/l)	221	266,31	418,97	10	2940	111,00
Initiales Troponin (hs) (ng/l)	296	440,85	696,12	7	6791	202,50
Maximales Troponin gesamt (ng/l)	322	977,50	3354,57	10	55603	330,50
Initiale CK (U/l)	326	501,12	809,08	11	6976	237,00
Maximale CK (U/l)	330	656,74	1135,95	23	10039	280,00
			n		Prozent	
Geschlecht:						
- vorhandene Werte			331			
- männlich			241		72,8 %	
- weiblich			90		27,2 %	

Dyspnoe:		
- vorhandene Werte	304	
- keine Dyspnoe	170	55,9 %
- nicht spezifizierte Dyspnoe	92	30,3 %
- starke Dyspnoe	27	8,9 %
- Dyspnoe in Ruhe	15	4,9 %
Brustschmerz:		
- vorhandene Werte	306	
- kein Brustschmerz	75	24,5 %
- Brustschmerz	231	75,5 %

Tabelle 1: Basischarakteristika der Studienpopulation

3.2 Vergleich der demographischen Daten zwischen den vier Gruppen

In Tabelle 2 sind die demographischen Daten der Patient*innen der vier Gruppen vergleichend gegenübergestellt.

Die Gruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Alter, Gewicht, BMI und Geschlecht der Patient*innen auf. Die Körpergröße der Patient*innen war in Gruppe 4 durchschnittlich am kleinsten.

Das initiale Troponin sowie das hochspezifische initiale Troponin war in Gruppe 1 im Schnitt am höchsten, die initiale CK in Gruppe 3 am niedrigsten.

Weder bei der Auftrittshäufigkeit von Brustschmerzen noch von Dyspnoe bestanden signifikante Unterschiede.

Für die Parameter Zustand nach Myokardinfarkt, bekannte Herzinsuffizienz, bekannte Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und bekannte COPD bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Im Hinblick auf bekannte KHK, arterielle Hypertonie, Adipositas, Hyperlipidämie, Vorhofflimmern, bekannte pAVK, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Drogenabusus und positive Familienanamnese bestanden keine signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

	Gruppe 1 (n = 93) ¹	Gruppe 2 (n = 145) ¹	Gruppe 3 (n = 61) ¹	Gruppe 4 (n = 35) ¹	P-Wert
	Mittelwerte (Standardabweichung) der metrischen Variablen:				
Patient*innenalter (Jahre)	66,34 (13,59)	66,99 (12,61)	68,93 (11,02)	68,97 (8,99)	0,506 ²
Gewicht (kg)	80,64 (16,35)	83,46 (18,81)	81,77 (17,89)	80,79 (23,13)	0,683 ²
Körpergröße (m)	1,72 (0,08)	1,73 (0,08)	1,72 (0,09)	1,69 (0,10)	0,048 ²
BMI (kg/m ²)	27,29 (5,02)	27,70 (5,41)	27,59 (4,53)	28,49 (8,90)	0,767 ²

Initiales Troponin (ng/l)	412,36 (543,03)	227,84 (385,39)	162,43 (291,68)	215,21 (246,10)	0,011 ²
Initiales Troponin (hs) (ng/l)	774,97 (1100,84)	344,77 (474,44)	302,40 (456,38)	328,94 (322,47)	<0,001 ²
Initiale CK (U/l)	645,86 (772,83)	461,26 (667,74)	295,95 (578,26)	625,36 (1486,89)	0,049 ²
	Verteilung der nominalen Variablen in Prozent (n):				
Geschlecht:					0,820 ³
- männlich	73,1 (68)	74,8 (107)	70,5 (43)	67,6 (23)	
- weiblich	26,9 (25)	25,2 (36)	29,5 (18)	32,4 (11)	
Dyspnoe:					0,147 ³
- keine Dyspnoe	54,8 (51)	54,5 (78)	45,9 (28)	38,2 (13)	
- nicht spezifizierte Dyspnoe	26,9 (25)	28,7 (41)	27,9 (17)	26,5 (9)	
- starke Dyspnoe	5,4 (5)	7,7 (11)	14,8 (9)	5,9 (2)	
- Dyspnoe in Ruhe	6,5 (6)	2,1 (3)	3,3 (2)	11,8 (4)	
Brustschmerz:					0,356 ³
- kein Brustschmerz	18,3 (17)	23,8 (34)	23,0 (14)	29,4 (10)	
- Brustschmerz	76,3 (71)	69,9 (100)	68,9 (42)	52,9 (18)	
KHK:					0,139 ³
- keine KHK	49,5 (46)	56,6 (81)	39,3 (24)	50 (17)	
- bekannte KHK	50,5 (47)	42,7 (61)	60,7 (37)	50 (17)	
Z.n. Myokardinfarkt:					0,010 ³
- kein Myokardinfarkt	66,7 (62)	79,7 (114)	70,5 (43)	76,5 (26)	
- Z.n. 1 Myokardinfarkt	25,8 (24)	14,7 (21)	14,8 (9)	17,6 (6)	
- Z.n. 2 Myokardinfarkten	3,2 (3)	4,2 (6)	4,9 (3)	2,9 (1)	
- Z.n. 3 Myokardinfarkten	3,2 (3)	0,7 (1)	1,6 (1)	2,9 (1)	
- Z.n. 4 Myokardinfarkten			4,9 (3)		
- Z.n. 7 Myokardinfarkten			3,3 (2)		
Herzinsuffizienz:					0,040 ³
- keine Herzinsuffizienz	86,0 (80)	88,8 (127)	83,6 (51)	70,6 (24)	
- bekannte Herzinsuffizienz	12,9 (12)	10,5 (15)	16,4 (10)	29,4 (10)	
Niereninsuffizienz:					0,002 ³
- keine Niereninsuffizienz	77,4 (72)	76,9 (110)	55,7 (34)	58,8 (20)	

- bekannte Niereninsuffizienz	21,5 (20)	22,4 (32)	44,3 (27)	41,2 (14)	
arterielle Hypertonie:					0,732 ³
- keine arterielle Hypertonie	22,6 (21)	23,8 (34)	18,0 (11)	17,6 (6)	
- bekannte arterielle Hypertonie	76,3 (71)	75,5 (108)	82,0 (50)	82,4 (28)	
Diabetes mellitus:					0,047³
- kein Diabetes mellitus	72,0 (67)	61,5 (88)	50,8 (31)	58,8 (20)	
- bekannter Diabetes mellitus	26,9 (25)	37,8 (54)	49,2 (30)	41,2 (14)	
Adipositas:					0,490 ³
- keine Adipositas	76,3 (71)	67,8 (97)	72,1 (44)	67,6 (23)	
- bekannte Adipositas	22,6 (21)	31,5 (45)	27,9 (17)	32,4 (11)	
Hyperlipidämie:					0,464 ³
- keine Hyperlipidämie	46,2 (43)	52,4 (75)	49,2 (30)	61,8 (21)	
- bekannte Hyperlipidämie	52,7 (49)	46,2 (66)	50,8 (31)	38,2 (13)	
Vorhofflimmern:					0,270 ³
- kein Vorhofflimmern	75,3 (70)	79,7 (114)	78,7 (48)	64,7 (22)	
- bekanntes Vorhofflimmern	23,7 (22)	19,6 (28)	21,3 (13)	35,3 (12)	
pAVK:					0,795 ³
- keine pAVK	86,0 (80)	88,1 (126)	86,9 (53)	82,4 (28)	
- bekannte pAVK	12,9 (12)	11,2 (16)	13,1 (8)	17,6 (6)	
COPD:					0,037³
- keine COPD	88,2 (82)	90,9 (130)	90,2 (55)	73,5 (25)	
- bekannte COPD	10,8 (10)	9,1 (13)	9,8 (6)	26,5 (9)	
Nikotinabusus:					0,294 ³
- kein Nikotinabusus	54,8 (51)	58,0 (83)	63,9 (39)	44,1 (15)	
- Nikotinabusus	44,1 (41)	41,3 (59)	36,1 (22)	55,9 (19)	
Alkoholabusus:					0,447 ³
- kein Alkoholabusus	93,5 (87)	94,4 (135)	98,4 (60)	91,2 (31)	
- Alkoholabusus	4,3 (4)	4,9 (7)	1,6 (1)	8,8 (3)	
Drogenabusus:					0,050 ³
- kein Drogenabusus	95,7 (89)	99,3 (142)	100,0 (61)	100,0 (34)	
- Drogenabusus	3,2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Familienanamnese:					0,999 ³
- negativ für Myokardinfarkte	90,3 (84)	90,9 (130)	91,8 (56)	91,2 (31)	
- positiv für Myokardinfarkte	8,6 (8)	8,4 (12)	8,2 (5)	8,8 (3)	

Tabelle 2: Vergleich der demographischen Daten zwischen den vier Gruppen, 1: wenn die Gruppengröße größer ist als die addierten nominalen Merkmalsausprägungen, dann fehlen einzelne Werte, P-Wert berechnet mittels: 2: einfaktoriellem ANOVA-Test, 3: Pearson Chi²-Test

3.3 Primäre Endpunkte

3.3.1 Mortalität

Insgesamt verstarben 6,9 % (23/331) der Patient*innen während des Ereignisaufenthaltes, 9,4 % (31/331) innerhalb von 12 Monaten und 10,9 % (36/331) innerhalb von 24 Monaten. Die Mortalität im Krankenhaus, nach 12 und nach 24 Monaten war in Gruppe 4 jeweils am höchsten. In Gruppe 1 war die Mortalität im Krankenhaus, nach 12 und nach 24 Monaten am zweithöchsten, im Verlauf von 12 und 24 Monaten kamen aber weniger Todesfälle dazu als in den anderen drei Gruppen. Die Krankenhausmortalität in Gruppe 2 und Gruppe 3 war identisch, die 12- und 24-Monats-Mortalität nahezu identisch, in Gruppe 3 allerdings minimal geringer. (siehe Abbildung 6)

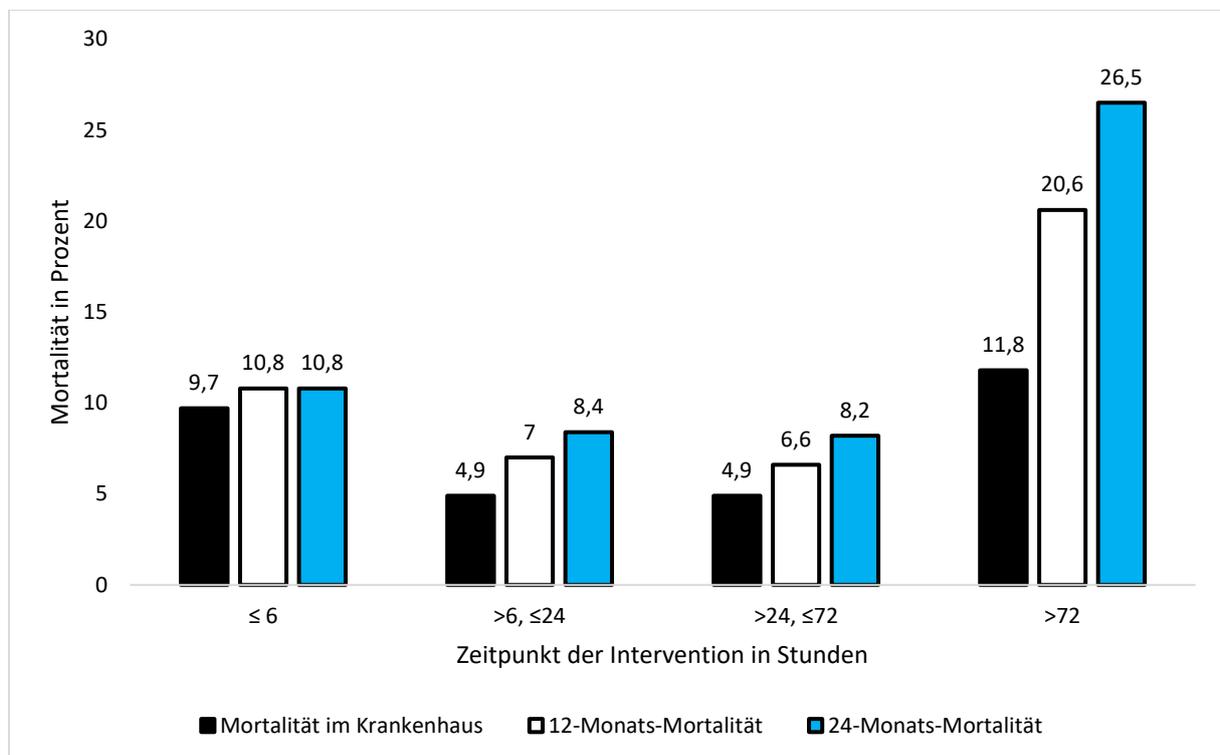


Abbildung 6: Mortalität in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention

3.3.1.1 Krankenhausmortalität

Die Krankenhausmortalität war in Gruppe 4 mit 11,8 % (4/34) am höchsten und in Gruppe 1 mit 9,7 % (9/93) am zweithöchsten. In Gruppe 2 (7/143) und 3 (3/61) verstarben jeweils 4,9 % der Patient*innen im Krankenhaus. Die Unterschiede im Hinblick auf die Krankenhausmortalität waren statistisch nicht signifikant ($P = 0,311$).

3.3.1.2 12-Monats-Mortalität

Die 12-Monats-Mortalität war in Gruppe 4 fast doppelt so hoch wie in Gruppe 1 und fast drei Mal so hoch wie in Gruppe 2 und 3. Innerhalb von 12 Monaten verstarben 20,6 % (7/34) der Patient*innen aus Gruppe 4, 10,8 % (10/93) aus Gruppe 1, 7,0 % (10/143) aus Gruppe 2 und 6,6 % (4/61) aus Gruppe 3. Die Unterschiede in der 12-Monats-Mortalität zwischen den vier Gruppen waren statistisch knapp nicht signifikant ($P = 0,080$).

3.3.1.3 24-Monats-Mortalität

Die 24-Monats-Mortalität war in Gruppe 4 mit 26,5 % (9/34) fast zweieinhalb Mal so hoch wie in Gruppe 1 mit 10,8 % (10/93) und mehr als drei Mal so hoch wie in Gruppe 2 mit 8,4 % (12/143) und Gruppe 3 mit 8,2 % (5/61). Bei einem P-Wert von 0,019 bestanden signifikante Unterschiede.

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,016 (<0,05, >0,0083)	0,247 (schwacher Effekt)
4,2	0,003 (<0,0083)	0,220 (schwacher Effekt)
4,1	0,028 (<0,05, >0,0083)	0,195 (schwacher Effekt)
3,2	0,963 (>0,05)	-0,003 (kein Effekt)
3,1	0,601 (>0,05)	-0,042 (kein Effekt)
2,1	0,542 (>0,05)	-0,040 (kein Effekt)

Tabelle 3: Post-hoc-Test 24-Monats-Mortalität

Bei einem Signifikanzniveau α von 0,05 war die 24-Monats-Mortalität in Gruppe 4 signifikant höher als in den Gruppen 1, 2 und 3 (siehe Tabelle 3), die Effektstärke war schwach. Bei einem korrigierten Signifikanzniveau von 0,0083 war die 24-Monats-Mortalität in Gruppe 4 nur signifikant höher als in Gruppe 2.

3.3.2 MACE

Im Ereignisaufenthalt erlitten 13,3 % (44/331) der Patient*innen ein MACE, innerhalb von 12 Monaten 38,1 % (126) und innerhalb von 24 Monaten 41,1 % (136). Die MACE-Rate im Krankenhaus war in Gruppe 4 am höchsten und in Gruppe 1 am zweithöchsten. Die 12- und 24-Monats-MACE-Raten waren in Gruppe 3 knapp am höchsten. Die Krankenhaus-, 12- und 24-Monats-MACE-Raten waren in Gruppe 2 am niedrigsten (siehe Abbildung 7).

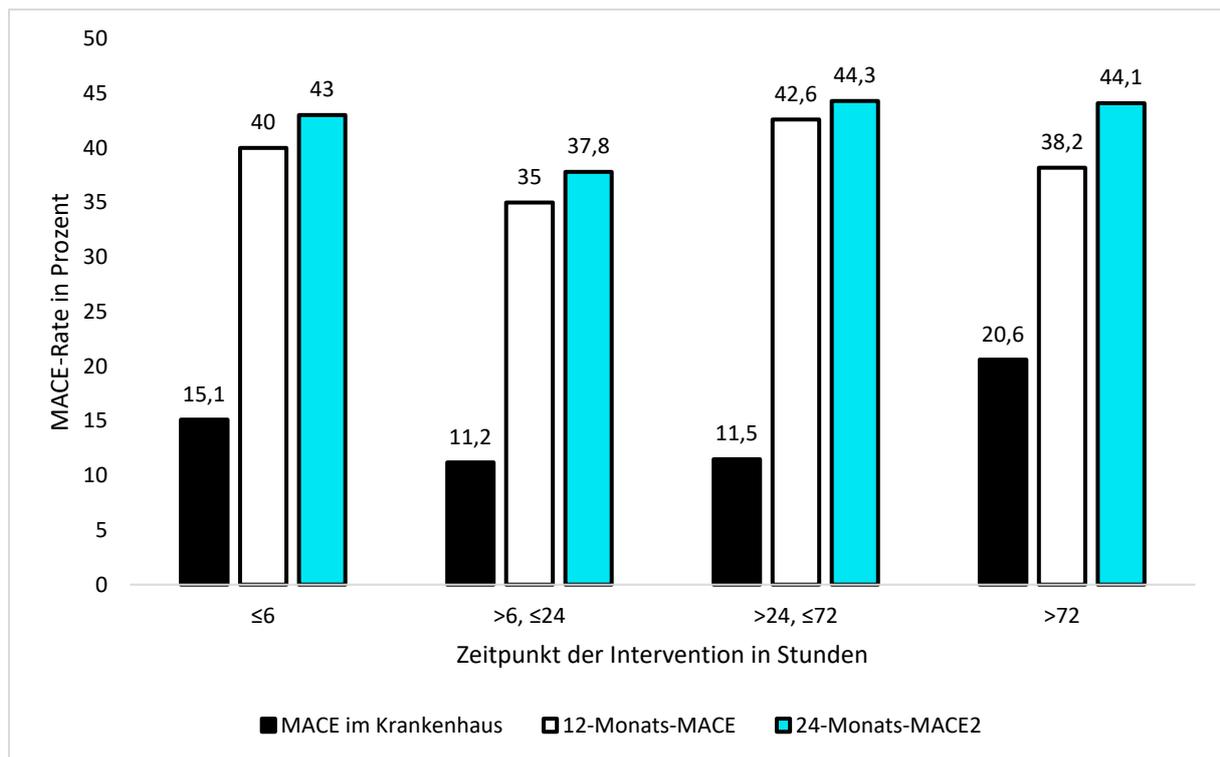


Abbildung 7: MACE-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention

3.3.2.1 MACE im Krankenhaus

Die Krankenhaus-MACE-Rate war in Gruppe 4 mit 20,6 % (7/34) höher als in Gruppe 1 mit 15,1 % (14/93) und fast doppelt so hoch wie in Gruppe 3 mit 11,5 % (7/61) und Gruppe 2 mit 11,2 % (16/143). Die Unterschiede der MACE-Raten zwischen den Gruppen waren statistisch nicht signifikant ($P = 0,467$).

3.3.2.2 12-Monats-MACE-Rate

Innerhalb von 12 Monaten trat in Gruppe 3 bei 42,6 % (26/61), in Gruppe 1 bei 40,0 % (37/93), in Gruppe 4 bei 38,2 % (13/34) und in Gruppe 2 bei 35,0 % (50/143) ein MACE auf. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant ($P = 0,744$).

3.3.2.3 24-Monats-MACE-Rate

Innerhalb von 24 Monaten betrug die MACE-Rate 44,3 % (27/61) in Gruppe 3, 44,1 % (15/34) in Gruppe 4, 43,0 % (40/93) in Gruppe 1 und 37,8 % (54/143) in Gruppe 2. Zwischen den vier Gruppen bestanden keine signifikanten Unterschiede in der 24-Monats-MACE-Rate ($P = 0,758$).

3.4 Sekundäre Endpunkte

3.4.1 Pneumonie

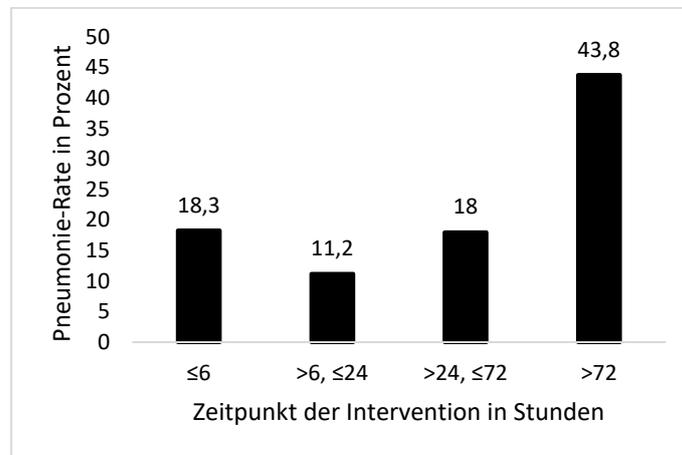


Abbildung 8: Pneumonie-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention

Insgesamt erkrankten 17,6 % (58/329) der Patient*innen an einer Pneumonie. In Gruppe 4 waren es 43,8 % (14/32). Das sind mehr als doppelt so viele wie die 18,3 % (17/93) in Gruppe 1 und die 18,0 % (11/61) in Gruppe 3. Patient*innen der Gruppe 2 entwickelten mit 11,2 % (16/143) am seltensten eine Pneumonie (siehe Abbildung 8) ($P < 0,001$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,0078 (<0,0083)	0,276 (kleiner Effekt)
4,2	<0,001 (<0,0083)	0,334 (mittlerer Effekt)
4,1	0,004 (<0,0083)	0,257 (kleiner Effekt)
3,2	0,187 (>0,05)	0,092 (kein Effekt)
3,1	0,969 (>0,05)	-0,003 (kein Effekt)
2,1	0,125 (>0,05)	-0,100 (kleiner Effekt)

Tabelle 4: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate

Patient*innen der Gruppe 4 erkrankten signifikant häufiger an einer Pneumonie als Patient*innen der Gruppen 1, 2 und 3 (siehe Tabelle 4).

3.4.2 Katecholaminpflichtigkeit

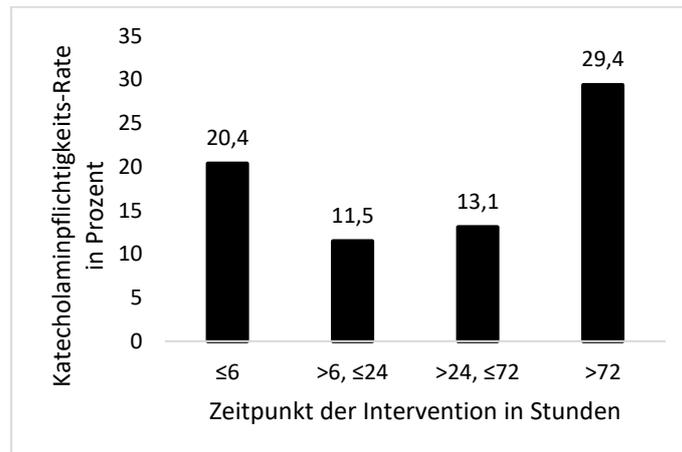


Abbildung 9: Katecholaminpflichtigkeits-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention

Insgesamt wurden 16,2 % (53/327) der Patient*innen katecholaminpflichtig. In Gruppe 4 waren es 29,4 % (10/34), in Gruppe 1 20,4 % (19/93), in Gruppe 3 13,1 % (8/61) und in Gruppe 2 11,5 % (16/139) (siehe Abbildung 9) ($P = 0,041$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,052 ($>0,05$)	0,199 (kleiner Effekt)
4,2	0,0088 ($<0,05$, $>0,0083$)	0,199 (kleiner Effekt)
4,1	0,286 ($>0,05$)	0,095 (kein Effekt)
3,2	0,748 ($>0,05$)	0,023 (kein Effekt)
3,1	0,243 ($>0,05$)	-0,094 (kein Effekt)
2,1	0,063 ($>0,05$)	-0,122 (kleiner Effekt)

Tabelle 5: Post-hoc-Test Katecholaminpflichtigkeits-Rate

In Gruppe 4 wurden signifikant mehr Patient*innen katecholaminpflichtig als in Gruppe 2 (für $\alpha = 0,05$) (siehe Tabelle 5).

3.4.3 Invasive Beatmung

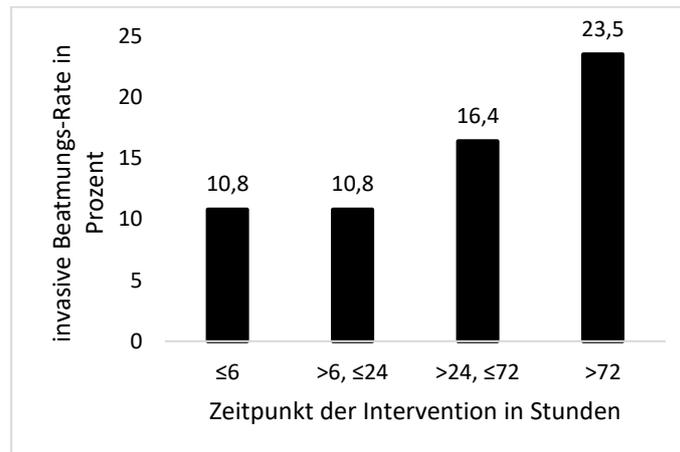


Abbildung 10: Invasive Beatmungs-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention

Insgesamt mussten 13,1 % (43/327) der Patient*innen invasiv beatmet werden. In Gruppe 4 wurden 23,5 % (8/34) invasiv beatmungspflichtig, in Gruppe 3 16,4 % (10/61) und in Gruppe 1 (10/93) und 2 (15/139) jeweils 10,8 % (siehe Abbildung 10). Die Unterschiede waren bei einem P-Wert von 0,178 nicht signifikant.

3.4.4 Delir

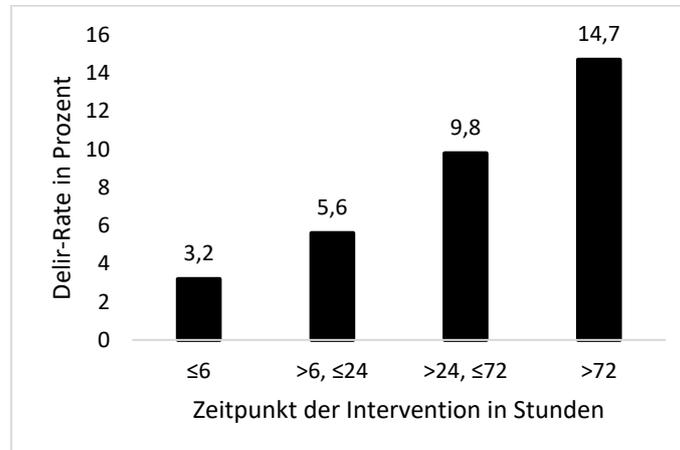


Abbildung 11: Delir-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention

Der Anteil von Patient*innen, die ein Delir entwickelten, war umso höher, je später die Intervention stattfand (siehe Abbildung 11). In Gruppe 1 waren es 3,2 % (3/93), in Gruppe 2 5,6 % (8/143), in Gruppe 3 9,8 % (6/61) und in Gruppe 4 14,7 % (5/3). Insgesamt zeigte sich bei 6,6 % (22/331) der Patient*innen ein Delir. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Delir-Rate zwischen den vier Gruppen ($P = 0,082$).

3.4.5 Sepsis

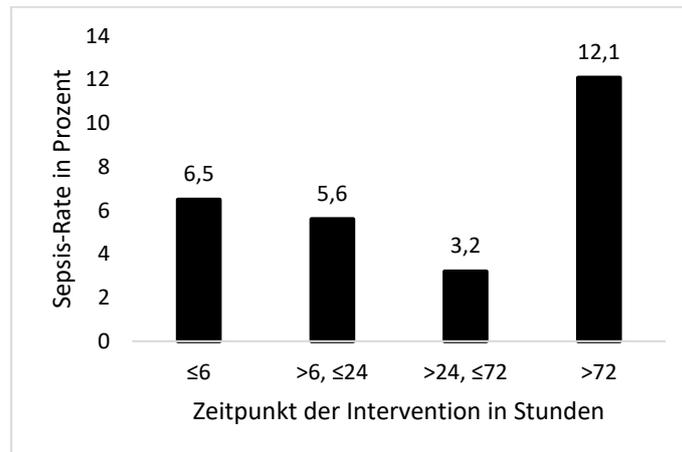


Abbildung 12: Sepsis-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention

6,1 % (20/330) der Patient*innen erkrankten an einer Sepsis. In Gruppe 4 war der Anteil mit 12,1 % (4/33) am höchsten. 6,5 % (6/93) waren es in Gruppe 1, 5,6 % (8/143) in Gruppe 2 und 3,2 % (2/61) in Gruppe 3 (siehe Abbildung 12). Die Unterschiede waren nicht signifikant ($P = 0,382$).

3.4.6 Akutes Nierenversagen

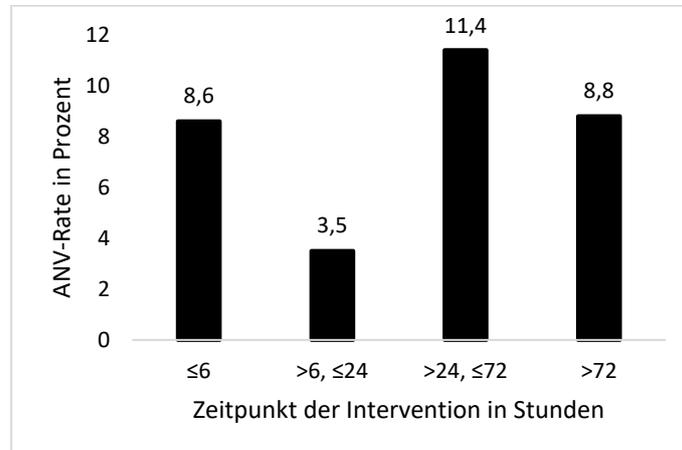


Abbildung 13: ANV-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention

Der Anteil an Patient*innen, die ein akutes Nierenversagen entwickelten, war mit 11,4 % in Gruppe 3 am höchsten, gefolgt von 8,8 % in Gruppe 4, 8,6 % in Gruppe 1 und 3,5 % in Gruppe 2 (siehe Abbildung 13). Insgesamt trat bei 6,9 % (23/331) ein akutes Nierenversagen auf. Bei einem P-Wert von 0,160 bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Auftrittshäufigkeit eines akuten Nierenversagens zwischen den vier Gruppen.

3.4.7 Multiorganversagen

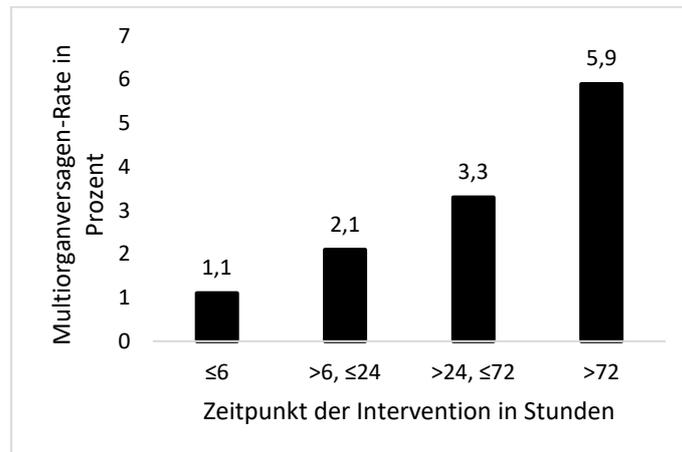


Abbildung 14: Multiorganversagen-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention

Je später die Intervention stattfand, desto höher war der Anteil an Patient*innen, bei denen es zu einem Multiorganversagen kam. Während es in Gruppe 1 nur 1,1 % (1/93) waren, betrug der Anteil in Gruppe 2 2,1 % (3/143), in Gruppe 3 3,3 % (2/61) und in Gruppe 4 5,9 % (2/34) (siehe Abbildung 14). Insgesamt erlitten 2,4 % (8/331) der Patient*innen ein Multiorganversagen. Es gab keine signifikanten Unterschiede ($P = 0,426$).

3.4.8 Akute Herzinsuffizienz

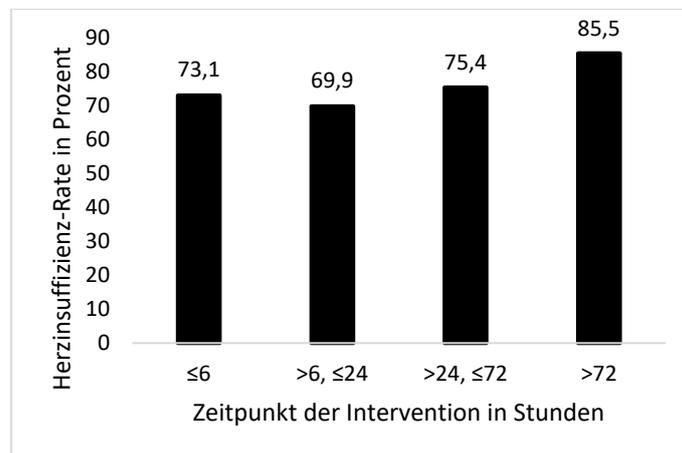


Abbildung 15: Herzinsuffizienz-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention

Akute Herzinsuffizienz im Sinne der festgelegten Definition war die häufigste Komplikation. Die höchste Herzinsuffizienz-Rate bestand mit 85,3 % (29/34) in Gruppe 4, gefolgt von 75,4 % (46/61) in Gruppe 3, 73,1 % (68/93) in Gruppe 1 und 69,9 % (100/143) in Gruppe 2 (siehe Abbildung 15). Insgesamt trat bei 73,4 % (243/331) der

Patient*innen eine akute Herzinsuffizienz auf. Die Unterschiede waren nicht signifikant ($P = 0,324$).

3.4.9 Herzkatheter-assoziierte Komplikationen

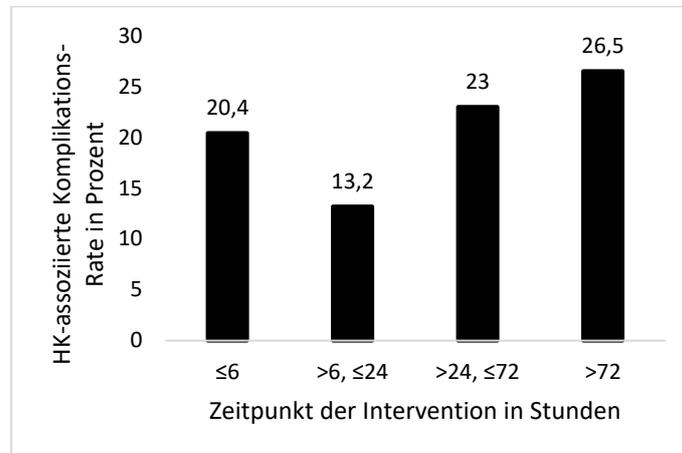


Abbildung 16: HK-assoziierte Komplikations-Rate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention

Am höchsten war die Rate Herzkatheter-assoziiierter Komplikationen in Gruppe 4 mit 26,5 % (9/34), gefolgt von Gruppe 3 mit 23,0 % (14/61) und Gruppe 1 mit 20,4 % (19/93). In Gruppe 2 war sie mit 13,2 % am niedrigsten (siehe Abbildung 16). Insgesamt traten bei 18,4 % (61/331) der Patient*innen Herzkatheter-assoziierte Komplikationen auf. Signifikante Unterschiede zeigten sich nicht ($P = 0,168$).

3.4.10 Krankenhaustage nach Intervention

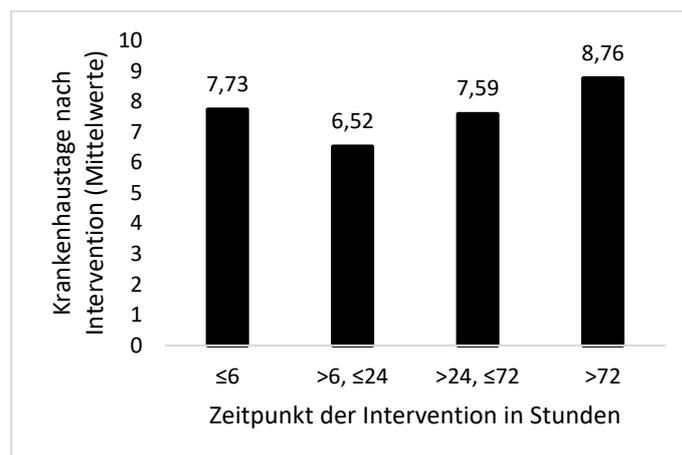


Abbildung 17: Krankenhaustage nach Intervention in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention

Im Schnitt betrug die Liegedauer nach Intervention 7,29 Tage. Am höchsten war sie in Gruppe 4 mit im Mittel 8,76 Tagen, gefolgt von Gruppe 1 mit 7,73 Tagen, Gruppe 3 mit 7,59 Tagen und Gruppe 2 mit 6,52 Tagen (siehe Abbildung 17). Der ermittelte P-Wert

von 0,527 zeigt, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen im Hinblick auf die Liegedauer nach Intervention gab.

3.4.11 Mindestens eine Komplikation

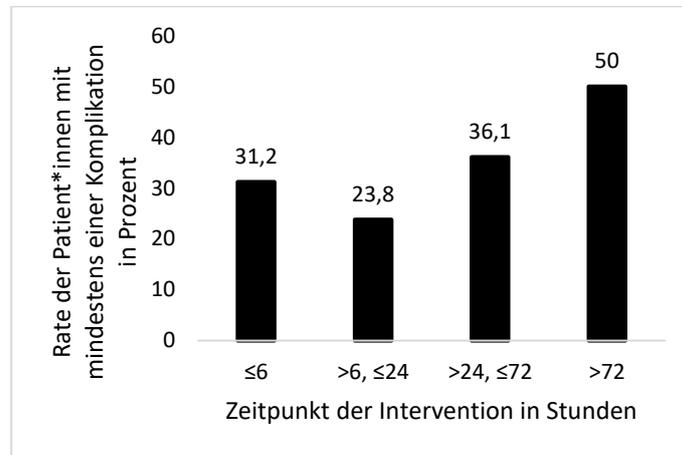


Abbildung 18: Rate der Patient*innen mit mindestens einer Komplikation in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention

Insgesamt trat bei 30,8 % (102/331) der Patient*innen mindestens eine der folgenden Komplikationen auf: Pneumonie, Katecholaminpflichtigkeit, invasive Beatmung, Delir, Sepsis, ANV und Multiorganversagen. 50 % (17/34) der Patient*innen aus Gruppe 4 erlitten während des Ereignisaufenthaltes mindestens eine der genannten Komplikationen. In Gruppe 3 waren es 36,1 % (22/61), in Gruppe 1 31,2 % (29/93) und in Gruppe 2 am wenigsten mit 23,8 % (34/143) (siehe Abbildung 18) ($P = 0,019$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,186 (>0,05)	0,136 (kleiner Effekt)
4,2	0,002 (<0,0083)	0,228 (kleiner Effekt)
4,1	0,051 (>0,05)	0,173 (kleiner Effekt)
3,2	0,072 (>0,05)	0,126 (kleiner Effekt)
3,1	0,529 (>0,05)	0,051 (kein Effekt)
2,1	0,209 (>0,05)	-0,082 (kein Effekt)

Tabelle 6: Post-hoc-Test Rate der Patient*innen mit mindestens einer Komplikation

Im Post-hoc-Test konnte gezeigt werden, dass bei Patient*innen der Gruppe 4 signifikant häufiger mindestens eine Komplikation auftrat als bei Patient*innen der Gruppe 2 (siehe Tabelle 6).

3.4.12 Mindestens zwei Komplikationen

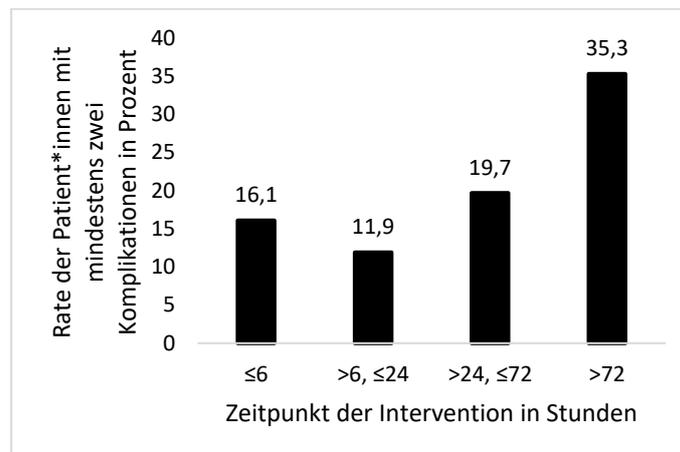


Abbildung 19: Rate der Patient*innen mit mindestens zwei Komplikationen in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention

35,3 % (12/34) der Patient*innen aus Gruppe 4 erlitten während des Ereignisaufenthaltes mindestens zwei der eingeschlossenen Komplikationen, während es in Gruppe 3 19,7 % (12/61), in Gruppe 1 16,1 % (15/93) und in Gruppe 2 nur 11,9 % (17/143) waren (siehe Abbildung 19) ($P = 0,011$). Insgesamt waren es 16,9 % (56/331).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,093 (>0,05)	0,172 (kleiner Effekt)
4,2	0,001 (<0,0083)	0,249 (kleiner Effekt)
4,1	0,019 (<0,05, >0,0083)	0,207 (kleiner Effekt)
3,2	0,145 (>0,05)	0,102 (kleiner Effekt)
3,1	0,572 (>0,05)	0,046 (kein Effekt)
2,1	0,352 (>0,05)	-0,061 (kein Effekt)

Tabelle 7: Post-hoc-Test Rate der Patient*innen mit mindestens zwei Komplikationen

Bei Patient*innen der Gruppe 4 traten signifikant häufiger mindestens zwei Komplikationen auf als bei Patient*innen der Gruppen 1 und 2, wenn man 0,05 als Signifikanzniveau wählt. Wählt man 0,0083 als Signifikanzniveau, so sind nur die Unterschiede zwischen Gruppe 4 und 2 signifikant (siehe Tabelle 7).

3.4.13 Anzahl der Komplikationen

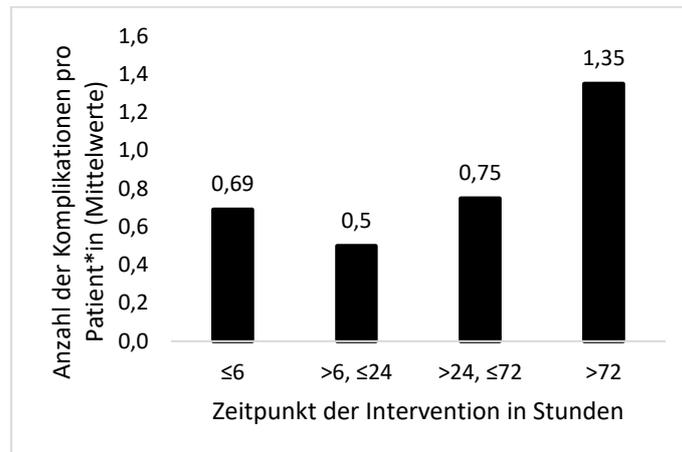


Abbildung 20: Anzahl der Komplikationen pro Patient*in in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Intervention

Patient*innen der Gruppe 4 erlitten im Mittel 1,35 der eingeschlossenen Komplikationen, gefolgt von Patient*innen der Gruppe 3 mit 0,75, Gruppe 1 mit 0,69 und Gruppe 2 mit 0,5 Komplikationen pro Patient*in (siehe Abbildung 20) ($P = 0,008$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke η^2
4,3	0,068 ($>0,05$)	0,035 (kleiner Effekt)
4,2	0,001 ($<0,0083$)	0,063 (mittlerer Effekt)
4,1	0,027 ($<0,05$, $>0,0083$)	0,039 (kleiner Effekt)
3,2	0,156 ($>0,05$)	0,010 (kleiner Effekt)
3,1	0,760 ($>0,05$)	0,001 (kleiner Effekt)
2,1	0,236 ($>0,05$)	0,006 (kleiner Effekt)

Tabelle 8: Post-hoc-Test Anzahl der Komplikationen

Die mittlere Komplikationsanzahl pro Patient*in war in Gruppe 4 für $\alpha = 0,05$ signifikant höher als in Gruppe 1 und 2 und für $\alpha = 0,0083$ in Gruppe 4 höher als in Gruppe 2 (siehe Tabelle 8).

3.5 Korrelation der signifikanten Endpunkte

Je niedriger die LVEF bei Entlassung war, desto eher starben die Patient*innen innerhalb von 24 Monaten ($r = -0,269$, $P < 0,001$), wurden katecholaminpflichtig ($r = -0,339$, $P < 0,001$) oder entwickelten eine Pneumonie ($r = -0,309$, $P < 0,001$).

Der maximale CK-Wert war positiv korreliert mit der 24-Monats-Mortalität ($r = 0,193$, $P < 0,001$), Katecholaminpflichtigkeit ($r = 0,380$, $P < 0,001$) sowie der Pneumonie-Rate ($r = 0,299$, $P < 0,001$).

Je niedriger der minimale Hb-Wert war, desto öfter verstarben die Patient*innen innerhalb von 24 Monaten ($r = -0,307$, $P < 0,001$), mussten Katecholamine bekommen ($r = -0,429$, $P < 0,001$) oder erkrankten an einer Pneumonie ($r = -0,449$, $P < 0,001$).

Je höher der maximale NTproBNP-Wert war, desto häufiger verstarben die Patient*innen innerhalb von 24 Monaten ($r = 0,317$, $P < 0,001$), wurden katecholaminpflichtig ($r = 0,264$, $P < 0,001$) oder entwickelten eine Pneumonie ($r = 0,311$, $P < 0,001$).

Der maximale Kreatinin-Wert war positiv korreliert mit der 24-Monats-Mortalität ($r = 0,270$, $P < 0,001$), der Notwendigkeit einer Katecholamin Therapie ($r = 0,195$, $P < 0,001$) sowie der Pneumonie-Rate ($r = 0,254$, $P < 0,001$).

Ein hoher maximaler CRP-Wert korrelierte mit der 24-Monats-Mortalität ($r = 0,255$, $P < 0,001$) sowie Katecholaminpflichtigkeits-Rate ($r = 0,420$, $P < 0,001$).

3.6 Subgruppen

3.6.1 Übersicht

In Tabelle 9 sind für die verschiedenen Subgruppen jeweils die Komplikationsraten bzw. Mittelwerte der primären und sekundären Endpunkte dargestellt. Die drei besten Outcomes für einen Endpunkt wurden in Grünstufen absteigender Helligkeit hervorgehoben, die drei schlechtesten Outcomes in Rotstufen absteigender Helligkeit. So erhält man einen Überblick über das Outcome in den einzelnen Subgruppen. Es lässt sich erkennen, dass Patient*innen mit Dyspnoe bei Aufnahme, bekannter Niereninsuffizienz oder KHK sowie über 65-jährige Patient*innen ein besonders schlechtes Outcome hatten. In Gegensatz dazu war das Outcome bei den unter 65-Jährigen, bei Patient*innen mit Adipositas sowie bei Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme besonders gut.

	Gesamt	Unter 65-Jährige	Über 65-Jährige	Männer	Frauen	Dyspnoe	Brustschmerz	Adipositas	Bekannte KHK	Bekannte Niereninsuffizienz	Diabetes mellitus	β-Blocker Vormedikation	Statin Vormedikation	Gerinnungshemmer Vormedikation
Krankenhaus-Mortalität¹	6,9	3,2	9,2	5,8	10,0	11,9	5,2	3,2	8,0	9,7	8,9	4,1	5,5	5,2
12Monats-Mortalität¹	9,4	6,4	11,2	8,7	11,1	12,7	6,9	3,2	11,7	15,1	12,2	8,2	8,6	8,0
24Monats-Mortalität¹	10,9	7,2	13,1	10,4	12,2	14,9	8,7	4,3	14,2	18,3	13,0	10,9	11,7	10,9
Krankenhaus MACE¹	13,3	8,8	16,0	12,4	15,6	17,2	12,1	6,4	13,6	14,0	14,6	9,5	10,9	10,9
12Monats-MACE¹	38,1	35,2	39,8	39,0	35,6	48,5	36,4	36,2	40,7	38,7	38,2	38,8	38,3	36,8
24Monats-MACE¹	41,1	39,2	42,2	41,5	40,0	50,0	40,3	38,3	43,8	41,9	39,8	42,2	41,4	40,8
Pneumonie ¹	17,6	10,4	22,1	17,5	18,0	20,1	11,3	19,4	22,8	28,0	22,8	20,4	16,4	18,4
Katecholamine ¹	16,2	10,4	19,8	14,8	20,0	18,2	12,3	16,1	20,6	18,3	23,3	15,1	13,4	13,9
Invasiv beatmet ¹	13,1	9,6	15,3	11,8	16,9	15,2	6,1	15,1	14,5	17,2	21,0	10,3	10,3	9,3
Delir ¹	6,6	2,4	9,2	7,1	5,6	6,0	3,5	5,3	9,3	9,7	7,3	8,2	6,3	4,0
Sepsis ¹	6,1	4,0	7,3	5,8	6,7	5,2	2,2	5,4	7,4	14,0	11,4	6,8	4,7	4,6
ANV ¹	6,9	3,2	9,2	7,1	6,7	6,7	5,2	5,3	9,9	16,1	6,5	8,2	5,5	4,6
Multiorgan-versagen ¹	2,4	0	3,9	2,9	1,1	3,7	1,7	2,1	2,5	5,4	3,3	2,0	0,8	2,3
Herzinsuffizienz ¹	73,4	66,4	77,7	74,3	71,1	84,3	70,1	76,6	74,7	84,9	78,0	72,1	70,3	73,6
HK-assoziierte Komplikationen ¹	18,4	10,4	23,3	14,9	27,8	21,6	15,6	13,8	21,6	30,1	17,1	20,4	17,2	18,4
Tage nach Intervention ²	7,3	5,8	8,2	7,3	7,4	6,9	5,4	6,2	7,4	9,4	6,6	7,6	6,6	6,7
Mindestens eine Komplikation ¹	30,8	17,6	38,8	29,9	33,3	35,8	22,1	34,0	37,0	40,9	36,6	32,7	28,9	29,3
Mindestens zwei Komplikationen ¹	16,9	9,6	21,4	16,6	17,8	15,7	9,1	18,1	21,6	24,7	24,4	16,3	12,5	13,8
Anzahl Komplikationen ²	0,7	0,4	0,9	0,7	0,7	0,8	0,4	0,7	0,9	1,1	0,9	0,7	0,6	0,6

Tabelle 9: Vergleich der Endpunkte zwischen den Subgruppen , ¹ = Komplikationsrate in Prozent, ² = Mittelwerte

3.6.2 Unter 65-Jährige

3.6.2.1 12-Monats-Mortalität

Acht der 125 unter 65-jährigen Patient*innen verstarben inneralb von 12 Monaten, das entspricht 6,4 %. In Gruppe 4 waren es 30,0 % (3/10), in Gruppe 1 7,7 % (3/39), in Gruppe 3 5,0 % (1/20) und in Gruppe 2 1,8 % (1/56) ($P = 0,014$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,095 (>0,05)	0,347 (mittlerer Effekt)
4,2	0,010 (<0,05, >0,0083)	0,424 (mittlerer Effekt)
4,1	0,090 (>0,05)	0,274 (kleiner Effekt)
3,2	0,460 (>0,05)	0,088 (kein Effekt)
3,1	1,000 (>0,05)	-0,051 (kein Effekt)
2,1	0,302 (>0,05)	-0,145 (kleiner Effekt)

Tabelle 10: Post-hoc-Test 12-Monats-Mortalität der unter 65-Jährigen

In Gruppe 4 war die 12-Monats-Mortalität signifikant höher als in Gruppe 2, wenn man ein Signifikanzniveau von 0,05 zugrunde legt (siehe Tabelle 10). Bei einem korrigierten Signifikanzniveau von 0,0083 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

3.6.2.2 24-Monats-Mortalität

Innerhalb von 24 Monaten verstarben 7,2 % (9/125) der unter 65-Jährigen. In Gruppe 4 war mit 40 % (4/10) die höchste 24-Monats-Mortalität zu beobachten. In Gruppe 1 verstarben 7,7 % (3/39), in Gruppe 3 5,0 % (1/20) und in Gruppe 2 1,8 % (1/56) innerhalb von 24 Monaten ($P = 0,002$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,031 (<0,05, >0,0083)	0,443 (mittlerer Effekt)
4,2	0,001 (<0,0083)	0,518 (starker Effekt)
4,1	0,025 (<0,05, >0,0083)	0,372 (mittlerer Effekt)
3,2	0,460 (>0,05)	0,088 (kein Effekt)
3,1	1,000 (>0,05)	-0,051 (kein Effekt)
2,1	0,302 (>0,05)	-0,145 (kleiner Effekt)

Tabelle 11: Post-hoc-Test 24-Monats-Mortalität der unter 65-Jährigen

Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 war die Mortalität in Gruppe 4 signifikant höher als in den Gruppen 1, 2 und 3 (siehe Tabelle 11). Bei einem Signifikanzniveau von 0,0083 waren nur die Unterschiede zwischen Gruppe 4 und Gruppe 2 signifikant.

3.6.3 Über 65-Jährige

3.6.3.1 Pneumonie

21,8 % (45/206) der über 65-Jährigen entwickelten eine Pneumonie. In Gruppe 4 war die Pneumonie-Rate mit 54,5 % (12/22) am höchsten, gefolgt von Gruppe 1 mit 27,8 % (15/54) und Gruppe 3 mit 19,5 % (8/41). In Gruppe 2 war sie mit 11,5 % (10/87) am geringsten ($P < 0,001$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,004 ($<0,0083$)	0,359 (mittlerer Effekt)
4,2	<0,001 ($<0,0083$)	0,431 (mittlerer Effekt)
4,1	0,027 ($<0,05, >0,0083$)	0,254 (kleiner Effekt)
3,2	0,223 ($>0,05$)	0,108 (kleiner Effekt)
3,1	0,352 ($>0,05$)	-0,096 (kein Effekt)
2,1	0,014 ($<0,05, >0,0083$)	-0,207 (kleiner Effekt)

Tabelle 12: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der über 65-Jährigen

In Gruppe 4 entwickelten die Patient*innen signifikant häufiger eine Pneumonie als in den Gruppen 1, 2 und 3, ebenso war die Pneumonie-Rate in Gruppe 1 signifikant höher als in Gruppe 2 (für $\alpha = 0,05$) (siehe Tabelle 12). Für $\alpha = 0,0083$ waren nur die Unterschiede zwischen Gruppe 4 und 3 sowie 4 und 2 signifikant.

3.6.3.2 Mindestens eine Komplikation

80 der 206 über 65-Jährigen (38,8 %) erlitten mindestens eine der eingeschlossenen Komplikationen. In Gruppe 4 waren es mit 58,3 % (14/24) am meisten, gefolgt von 46,3 % (25/54) in Gruppe 1, 41,5 % (17/41) in Gruppe 3 und 27,6 % (24/87) in Gruppe 2 ($P = 0,020$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,189 ($>0,05$)	0,163 (kleiner Effekt)
4,2	0,005 ($<0,0083$)	0,267 (kleiner Effekt)
4,1	0,326 ($>0,05$)	0,111 (kleiner Effekt)
3,2	0,116 ($>0,05$)	0,139 (kleiner Effekt)
3,1	0,639 ($>0,05$)	-0,048 (kein Effekt)
2,1	0,023 ($<0,05, >0,0083$)	-0,191 (kleiner Effekt)

Tabelle 13: Post-hoc-Test Rate der über 65-Jährigen mit mindestens einer Komplikation

Die Patient*innen der Gruppe 1 und 4 erlitten bei einem Signifikanzniveau von 0,05 signifikant häufiger mindestens eine Komplikation als Patient*innen der Gruppe 2 (siehe Tabelle 13). Bei einem Signifikanzniveau von 0,0083 waren nur die Unterschiede zwischen Gruppe 4 und 2 signifikant.

3.6.3.3 Anzahl Komplikationen

0,86 Komplikationen traten im Mittel bei den über 65-Jährigen auf. Im Schnitt erlitt ein*e Patient*in der Gruppe 4 im Krankenhaus 1,5 der eingeschlossenen Komplikationen, ein*e Patient*in der Gruppe 1 0,96, der Gruppe 3 0,9 und der Gruppe 2 nur 0,6 Komplikationen (P = 0,044).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Eta ²
4,3	0,195 (>0,05)	0,027 (kleiner Effekt)
4,2	0,007 (<0,0083)	0,064 (mittlerer Effekt)
4,1	0,166 (>0,05)	0,025 (kleiner Effekt)
3,2	0,224 (>0,05)	0,019 (kleiner Effekt)
3,1	0,835 (>0,05)	0,000 (kein Effekt)
2,1	0,109 (>0,05)	0,036 (kleiner Effekt)

Tabelle 14: Post-hoc-Test Anzahl der Komplikationen der über 65-Jährigen

In Gruppe 4 war der Mittelwert der Komplikationen pro Patient*in signifikant höher als in Gruppe 2 (siehe Tabelle 14).

3.6.4 Männer

3.6.4.1 12-Monats-Mortalität

8,7 % (21/241) der männlichen Patienten verstarben innerhalb von zwölf Monaten. In Gruppe 4 war die 12-Monats-Mortalität mit 26,1 % (6/23) am höchsten. In Gruppe 2 betrug sie 8,4 % (9/107), in Gruppe 1 5,9 % (4/68) und in Gruppe 3 4,7 % (2/43) (P = 0,016).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,018 (<0,05,>0,0083)	0,313 (mittlerer Effekt)
4,2	0,027 (<0,05,>0,0083)	0,211 (kleiner Effekt)
4,1	0,015 (<0,05,>0,0083)	0,281 (kleiner Effekt)
3,2	0,730 (>0,05)	-0,065 (kein Effekt)
3,1	1,000 (>0,05)	-0,027 (kein Effekt)
2,1	0,534 (>0,05)	0,047 (kein Effekt)

Tabelle 15: Post-hoc-Test 12-Monats-Mortalität der Männer

Die 12-Monats-Mortalität war bei einem Signifikanzniveau von 0,05 in Gruppe 4 signifikant höher als in den Gruppen 1, 2 und 3 (siehe Tabelle 15). Bei einem Signifikanzniveau von 0,0083 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

3.6.4.2 24-Monats-Mortalität

Innerhalb von 24 Monaten verstarben 25 der 241 männlichen Patienten (10,3 %). In Gruppe 4 verstarben 30,4 % (7/23), in Gruppe 2 10,3 % (11/107), in Gruppe 3 6,9 % (3/43) und in Gruppe 1 5,9 % (4/68) innerhalb von 24 Monaten ($P = 0,007$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,026 (<0,05,>0,0083)	0,312 (mittlerer Effekt)
4,2	0,019 (<0,05,>0,0083)	0,223 (kleiner Effekt)
4,1	0,005 (<0,0083)	0,327 (mittlerer Effekt)
3,2	0,785 (>0,05)	-0,051 (kein Effekt)
3,1	1,000 (>0,05)	0,022 (kein Effekt)
2,1	0,311 (>0,05)	0,077 (kein Effekt)

Tabelle 16: Post-hoc-Test 24-Monats-Mortalität der Männer

Die 24-Monats-Mortalität der Männer war in Gruppe 4 signifikant höher als in den Gruppen 1, 2 und 3 (für $\alpha = 0,05$) (siehe Tabelle 16). Für $\alpha = 0,0083$ war die 24-Monatsmortalität in Gruppe 4 nur signifikant höher als in Gruppe 1.

3.6.4.3 Pneumonie

42 der 241 männlichen Patienten (17,4 %) entwickelten eine Pneumonie. In Gruppe 4 waren es 45,5 % (10/22), in Gruppe 3 20,9 % (9/43), in Gruppe 1 14,7 % (10/68) und in Gruppe 2 12,1 % (13/107) ($P = 0,002$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,040 (<0,05,>0,0083)	0,255 (kleiner Effekt)
4,2	0,001 (<0,0083)	0,327 (mittlerer Effekt)
4,1	0,006 (<0,0083)	0,318 (mittlerer Effekt)
3,2	0,203 (>0,05)	0,112 (kleiner Effekt)
3,1	0,396 (>0,05)	0,081 (kein Effekt)
2,1	0,626 (>0,05)	-0,037 (kein Effekt)

Tabelle 17: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Männer

Der Anteil der Männer, die eine Pneumonie entwickelten, war in Gruppe 4 signifikant höher als in den Gruppen 1, 2 und 3, wenn man ein Signifikanzniveau von 0,05 zugrunde legt. Bei einem Signifikanzniveau von 0,0083 waren nur die Unterschiede zwischen Gruppe 4 und 1 sowie zwischen 4 und 2 signifikant (siehe Tabelle 17).

3.6.4.4 Katecholaminpflichtigkeit

14,5 % (35/241) der männlichen Patienten wurden während des Krankenhausaufenthaltes katecholaminpflichtig. In Gruppe 4 betrug der Anteil 43,4 % (8/23), in Gruppe 1 16,2 % (11/68), in Gruppe 2 11,7 % (12/103) und in Gruppe 3 9,3 % (4/43) (P = 0,026).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,018 (<0,05,>0,0083)	0,315 (mittlerer Effekt)
4,2	0,011 (<0,05,>0,0083)	0,245 (kleiner Effekt)
4,1	0,076 (>0,05)	0,199 (kleiner Effekt)
3,2	0,779 (>0,05)	-0,034 (kein Effekt)
3,1	0,302 (>0,05)	-0,098 (kein Effekt)
2,1	0,396 (>0,05)	-0,065 (kein Effekt)

Tabelle 18: Post-hoc-Test Katecholaminpflichtigkeits-Rate der Männer

Die Rate der katecholaminpflichtigen Männer war in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 2 und 3 (für $\alpha = 0,05$). Für ein Signifikanzniveau von 0,0083 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 18).

3.6.4.5 Delir

Es entwickelten 7,1 % (17/241) der Männer ein Delir, je später die Intervention stattfand, desto höher war der Anteil. In Gruppe 4 war der Anteil mit 21,7 % (5/23) am höchsten, gefolgt von 9,3 % (4/43) in Gruppe 3, 6,5 % (7/107) in Gruppe 2 und 1,5 % (1/68) in Gruppe 1 (P = 0,011).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,258 (>0,05)	0,173 (kleiner Effekt)
4,2	0,038 (<0,05,>0,0083)	0,200 (kleiner Effekt)
4,1	0,004 (<0,0083)	0,355 (mittlerer Effekt)
3,2	0,512 (>0,05)	0,048 (kein Effekt)
3,1	0,073 (>0,05)	0,184 (kein Effekt)
2,1	0,153 (>0,05)	0,118 (kleiner Effekt)

Tabelle 19: Post-hoc-Test Delir-Rate der Männer

In Gruppe 4 war die Delir-Rate signifikant höher als in Gruppe 1 und 2 (für $\alpha = 0,05$). Für $\alpha = 0,0083$ war die Delir-Rate in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 1 (siehe Tabelle 19).

3.6.4.6 Mindestens zwei Komplikationen

16,6 % (40/241) der Männer erlitten mindestens zwei der eingeschlossenen Komplikationen. In Gruppe 4 waren es 43,5 % (10/23), gefolgt von 18,6 % (8/43) in Gruppe 3, 13,2 % (9/68) in Gruppe 1 und 12,1 % (13/107) in Gruppe 2 ($P = 0,003$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,031 (<0,05,>0,0083)	0,266 (kleiner Effekt)
4,2	0,001 (<0,0083)	0,313 (mittlerer Effekt)
4,1	0,006 (<0,0083)	0,323 (mittlerer Effekt)
3,2	0,308 (>0,05)	0,084 (kein Effekt)
3,1	0,444 (>0,05)	0,073 (kein Effekt)
2,1	0,833 (>0,05)	-0,016 (kein Effekt)

Tabelle 20: Post-hoc-Test Rate der der Männer mit mindestens zwei Komplikationen

Die Rate an männlichen Patienten, die mindestens zwei Komplikationen erlitten, war bei einem Signifikanzniveau von 0,05 in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 1, 2 und 3. Bei einem Signifikanzniveau von 0,0083 war die Rate in Gruppe 4 nur höher als in Gruppe 1 und 2 (siehe Tabelle 20).

3.6.4.7 Anzahl Komplikationen

Ein männlicher Patient erlitt im Schnitt 0,66 Komplikationen während seines Krankenhausaufenthaltes. Bei Patienten der Gruppe 4 betrug der Mittelwert 1,65 Komplikationen pro Patient, in Gruppe 3 0,7, in Gruppe 1 0,53 und in Gruppe 2 0,52 ($P = 0,001$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Eta ²
4,3	0,024 (<0,05,>0,0083)	0,077 (mittlerer Effekt)
4,2	<0,001 (<0,0083)	0,093 (mittlerer Effekt)
4,1	0,001 (<0,0083)	0,108 (mittlerer Effekt)
3,2	0,414 (>0,05)	0,005 (kleiner Effekt)
3,1	0,460 (>0,05)	0,022 (kein Effekt)
2,1	0,972 (>0,05)	0,000 (kein Effekt)

Tabelle 21: Post-hoc-Test Anzahl der Komplikationen der Männer

Die mittlere Anzahl der Komplikationen war Gruppe 4 bei $\alpha = 0,05$ signifikant höher als in Gruppe 1, 2 und 3. Bei $\alpha = 0,0083$ war der Mittelwert in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 1 und 2 (siehe Tabelle 21).

3.6.5 Frauen

3.6.5.1 Krankenhausmortalität

10 % (9/90) der Frauen starben im Krankenhaus. In Gruppe 1 war die Krankenhausmortalität mit 24,0 % (6/25) am höchsten. In Gruppe 3 betrug sie 11,1 % (2/18), in Gruppe 2 2,8 % (1/36) und in Gruppe 4 0 % (0/11) ($P = 0,030$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,512 (>0,05)	-0,213 (kleiner Effekt)
4,2	1,000 (>0,05)	-0,082 (kein Effekt)
4,1	0,148 (>0,05)	-0,297 (kleiner Effekt)
3,2	0,255 (>0,05)	0,171 (kleiner Effekt)
3,1	0,434 (>0,05)	-0,163 (kleiner Effekt)
2,1	0,016 (<0,05, 0,0083)	-0,327 (mittlerer Effekt)

Tabelle 22: Post-hoc-Test Krankenhausmortalität der Frauen

Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 war die Krankenhaus Mortalität in Gruppe 1 signifikant höher als in Gruppe 2. Bei einem Signifikanzniveau von 0,0083 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 22).

3.6.5.2 Pneumonie

17,8 % (16/90) der Frauen entwickelten eine Pneumonie. In Gruppe 4 waren es 40 % (4/10), in Gruppe 1 28,0 % (7/25), in Gruppe 3 11,1 % (2/18) und in Gruppe 2 8,3 % (3/36) ($P = 0,049$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Eta ²
4,3	0,147 (>0,05)	0,337 (mittlerer Effekt)
4,2	0,031 (<0,05, >0,0083)	0,364 (mittlerer Effekt)
4,1	0,689 (>0,05)	0,117 (kleiner Effekt)
3,2	1,000 (>0,05)	0,045 (kein Effekt)
3,1	0,263 (>0,05)	-0,205 (mittlerer Effekt)
2,1	0,075 (>0,05)	-0,261 (kleiner Effekt)

Tabelle 23: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Frauen

Die Pneumonie-Rate der weiblichen Patientinnen war in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 2 (für $\alpha = 0,05$). Bei einem Signifikanzniveau von 0,0083 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 23).

3.6.6 Patient*innen mit Dyspnoe bei Aufnahme

3.6.6.1 Pneumonie

Insgesamt erkrankten 20,1 % (27/134) der Patient*innen mit Dyspnoe bei Aufnahme an einer Pneumonie, in Gruppe 4 40,0 % (6/15), in Gruppe 1 27,8 % (10/36), in Gruppe 3 17,9 % (5/28) und in Gruppe 2 10,9 % (6/55) ($P = 0,046$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,150 (>0,05)	0,242 (kleiner Effekt)
4,2	0,016 (<0,05, >0,0083)	0,317 (mittlerer Effekt)
4,1	0,510 (>0,05)	0,120 (kleiner Effekt)
3,2	0,495 (>0,05)	0,097 (kein Effekt)
3,1	0,390 (>0,05)	-0,116 (kleiner Effekt)
2,1	0,039 (<0,05, >0,0083)	-0,217 (kleiner Effekt)

Tabelle 24: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Patient*innen mit Dyspnoe bei Aufnahme

Der Anteil von Patient*innen mit Dyspnoe bei Aufnahme mit Pneumonie war bei einem Signifikanzniveau von 0,05 in Gruppe 4 und Gruppe 1 signifikant höher als in Gruppe 2 (siehe Tabelle 24).

3.6.6.2 Sepsis

5,2 % (7/134) der Patient*innen, die bei Aufnahme Dyspnoe angegeben hatten, entwickelten im Verlauf eine Sepsis. Drei der 15 Patient*innen aus Gruppe 4 erkrankten an einer Sepsis (20 %), in Gruppe 1 waren es 8,3 % (3/36), in Gruppe 2 1,8 % (1/55) und in Gruppe 3 0 % (0/28) ($P = 0,015$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,037 (<0,05, >0,0083)	0,374 (mittlerer Effekt)
4,2	0,029 (<0,05, >0,0083)	0,321 (mittlerer Effekt)
4,1	0,343 (>0,05)	0,165 (kleiner Effekt)
3,2	1,000 (>0,05)	-0,079 (kein Effekt)
3,1	0,250 (>0,05)	-0,196 (kleiner Effekt)
2,1	0,297 (>0,05)	-0,155 (kleiner Effekt)

Tabelle 25: Post-hoc-Test Sepsis-Rate der Patient*innen mit Dyspnoe bei Aufnahme

Die Sepsis-Rate war in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 2 und 3 (für $\alpha = 0,05$) (siehe Tabelle 25).

3.6.7 Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme

3.6.7.1 24-Monats-Mortalität

Von den 231 Patient*innen, die bei Aufnahme Brustschmerz angaben, verstarben 20 innerhalb von 24 Monaten (8,7 %). Die 24-Monats-Mortalität war in Gruppe 4 mit 27,8 % (5/18) am höchsten und war insgesamt umso höher, je später die Intervention stattfand. In Gruppe 3 betrug sie 9,5 % (4/42), in Gruppe 2 7,0 % (7/100) und in Gruppe 1 war sie mit 5,6 % (4/71) am niedrigsten ($P = 0,023$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,111 (>0,05)	0,234 (kleiner Effekt)
4,2	0,019 (<0,05, >0,0083)	0,249 (mittlerer Effekt)
4,1	0,015 (<0,05, >0,0083)	0,295 (mittlerer Effekt)
3,2	0,732 (>0,05)	0,043 (kein Effekt)
3,1	0,467 (>0,05)	0,073 (kein Effekt)
2,1	1,000 (>0,05)	0,027 (kein Effekt)

Tabelle 26: Post-hoc-Test 24-Monats-Mortalität der Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme

Die 24-Monats-Mortalität von Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme war bei einem Signifikanzniveau von 0,05 in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 1 und 2 (siehe Tabelle 26).

3.6.7.2 Pneumonie

Insgesamt erkrankten 11,3 % (26/231) der Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme an einer Pneumonie. Die Pneumonie-Rate war mit 35,3 % (6/17) in Gruppe

4 am höchsten, gefolgt von 12,7 % (9/71) in Gruppe 1, 9,5 % (4/42) in Gruppe 3 und 7,0 % (7/100) in Gruppe 2 ($P = 0,008$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,026 (<0,05, >0,0083)	0,311 (mittlerer Effekt)
4,2	0,004 (<0,0083)	0,317 (mittlerer Effekt)
4,1	0,066 (>0,05)	0,237 (kleiner Effekt)
3,2	0,732 (>0,05)	0,043 (kein Effekt)
3,1	0,764 (>0,05)	-0,048 (kein Effekt)
2,1	0,287 (>0,05)	-0,096 (kein Effekt)

Tabelle 27: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme

Der Anteil der Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme, die an einer Pneumonie erkrankten, war in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 2 und 3 (für $\alpha = 0,05$). Bei einem Signifikanzniveau von 0,0083 waren nur die Unterschiede zwischen Gruppe 4 und 2 signifikant (siehe Tabelle 27).

3.6.8 Patient*innen mit Adipositas

3.6.8.1 24-Monats-Mortalität

4,3 % (4/94) der adipösen Patient*innen verstarben innerhalb von 24 Monaten. In Gruppe 4 waren es 27,3 % (3/11), in Gruppe 2 2,2 % (1/45) und in Gruppe 1 (0/21) und 3 (0/17) 0 % ($P = 0,005$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,050 (=0,05)	0,431 (mittlerer Effekt)
4,2	0,021 (<0,05, >0,0083)	0,386 (mittlerer Effekt)
4,1	0,033 (<0,05, >0,0083)	0,444 (mittlerer Effekt)
3,2	1,000 (>0,05)	-0,079 (kein Effekt)
3,1	-	-
2,1	1,000 (>0,05)	0,085 (kein Effekt)

Tabelle 28: Post-hoc-Test 24-Monats-Mortalität der Patient*innen mit Adipositas

Die 24-Monats-Mortalität war für $\alpha = 0,05$ in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 1 und 2 (siehe Tabelle 28).

3.6.8.2 Katecholaminpflichtigkeit

16,0 % (15/94) der Patient*innen mit Adipositas wurden katecholaminpflichtig. In Gruppe 4 war der Anteil mit 45,5 % (5/11) am höchsten, gefolgt von 19,0 % (4/21) in Gruppe 1, 11,4 % (5/44) in Gruppe 2 und 5,9 % (1/17) in Gruppe 3 (P = 0,025).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,022 (<0,05, >0,0083)	0,471 (mittlerer Effekt)
4,2	0,019 (<0,05, >0,0083)	0,354 (mittlerer Effekt)
4,1	0,213 (>0,05)	0,279 (kleiner Effekt)
3,2	1,000 (>0,05)	-0,083 (kein Effekt)
3,1	0,355 (>0,05)	-0,194 (kleiner Effekt)
2,1	0,455 (>0,05)	-0,104 (kleiner Effekt)

Tabelle 29: Post-hoc-Test Katecholaminpflichtigkeits-Rate der Patient*innen mit Adipositas

In Gruppe 4 wurden für $\alpha = 0,05$ signifikant mehr Patient*innen katecholaminpflichtig als in Gruppe 2 und 3 (siehe Tabelle 29).

3.6.8.3 Mindestens zwei Komplikationen

Von den Patient*innen mit Adipositas erlitten 18,1 % (17/94) mindestens zwei Komplikationen. 54,5 % (6/11) waren es in Gruppe 4, 19,0 % (4/21) in Gruppe 1, 17,6 % (3/17) in Gruppe 3 und nur 8,9 % (4/45) in Gruppe 2 (P = 0,006).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,095 (>0,05)	0,386 (mittlerer Effekt)
4,2	0,002 (<0,0083)	0,474 (mittlerer Effekt)
4,1	0,056 (>0,05)	0,364 (mittlerer Effekt)
3,2	0,381 (>0,05)	0,123 (kleiner Effekt)
3,1	1,000 (>0,05)	-0,018 (kein Effekt)
2,1	0,253 (>0,05)	-0,145 (kleiner Effekt)

Tabelle 30: Post-hoc-Test Rate der Patient*innen mit Adipositas mit mindestens zwei Komplikationen

In Gruppe 4 war der Anteil an Patient*innen mit Adipositas, die mindestens zwei Komplikationen erlitten, signifikant höher als in Gruppe 2 (siehe Tabelle 30).

3.6.8.4 Anzahl Komplikationen

Im Schnitt erlitt ein*e Patient*in mit Adipositas 0,68 Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes. In Gruppe 4 waren es 1,73 in Gruppe 1 0,62, in Gruppe 3 0,59 und in Gruppe 2 0,49 (P = 0,013).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Eta ²
4,3	0,029 (<0,05, >0,0083)	0,170 (großer Effekt)
4,2	0,004 (<0,0083)	0,146 (großer Effekt)
4,1	0,033 (<0,05, >0,0083)	0,143 (großer Effekt)
3,2	0,722 (>0,05)	0,002 (kleiner Effekt)
3,1	0,920 (>0,05)	0,000 (kein Effekt)
2,1	0,635 (>0,05)	0,004 (kleiner Effekt)

Tabelle 31: Post-hoc-Test Anzahl der Komplikationen der Patient*innen mit Adipositas

Der Mittelwert der Komplikationen pro Patient*in war für $\alpha = 0,05$ in Gruppe 4 signifikant höher als in den Gruppen 1, 2 und 3 (siehe Tabelle 31). Für $\alpha = 0,0083$ waren nur die Unterschiede zwischen Gruppe 4 und Gruppe 2 signifikant.

3.6.9 Patient*innen mit Diabetes mellitus

3.6.9.1 Pneumonie

28 der 123 Patient*innen mit Diabetes mellitus entwickelten eine Pneumonie (22,8 %). In Gruppe 4 war die Pneumonie-Rate mit 57,1 % (8/14) am höchsten. In Gruppe 3 betrug sie 26,7 % (8/30), in Gruppe 1 24 % (6/25) und in Gruppe 2 11,1 % (6/54) ($P = 0,003$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,050	0,295 (kleiner Effekt)
4,2	0,001 (<0,0083)	0,460 (mittlerer Effekt)
4,1	0,038 (<0,05, >0,0083)	0,331 (mittlerer Effekt)
3,2	0,067 (>0,05)	0,200 (kleiner Effekt)
3,1	0,821 (>0,05)	0,030 (kein Effekt)
2,1	0,180 (>0,05)	-0,167 (kleiner Effekt)

Tabelle 32: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Patient*innen mit Diabetes mellitus

Für $\alpha = 0,05$ war die Pneumonie-Rate in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 1 und 2 (siehe Tabelle 32). Für $\alpha = 0,0083$ war die Pneumonie-Rate in Gruppe 4 nur signifikant höher als in Gruppe 2.

3.6.10 Patient*innen mit vorbekannter KHK

3.6.10.1 Pneumonie

37 der 162 Patient*innen mit vorbekannter KHK (22,8 %) erkrankten an einer Pneumonie. In Gruppe 4 waren es 47,1 % (8/17), in Gruppe 1 27,7 % (13/47), in Gruppe 3 21,6 % (8/37) und in Gruppe 2 nur 13,1 % (8/61) ($P = 0,022$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,057 (>0,05)	0,259 (kleiner Effekt)
4,2	0,005 (<0,0083)	0,347 (mittlerer Effekt)
4,1	0,144 (>0,05)	0,182 (kleiner Effekt)
3,2	0,269 (>0,05)	0,112 (kleiner Effekt)
3,1	0,526 (>0,05)	-0,69 (kein Effekt)
2,1	0,058 (>0,05)	-0,182 (kleiner Effekt)

Tabelle 33: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Patient*innen mit vorbekannter KHK

Die Pneumonie-Rate war für $\alpha = 0,0083$ in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 2 (siehe Tabelle 33).

3.6.10.2 Herzkatheter-assoziierte Komplikationen

21,6 % (35/162) der Patient*innen mit vorbekannter KHK entwickelten Herzkatheter-assoziierte Komplikationen. In Gruppe 4 war die Komplikationsrate mit 35,3 % (6/17) am höchsten, gefolgt von 31,9 % (15/47) in Gruppe 1, 18,9 % (7/37) in Gruppe 3 und 11,5 % (7/61) in Gruppe 2 ($P = 0,034$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,303 (>0,05)	0,178 (kleiner Effekt)
4,2	0,030 (<0,05, >0,0083)	0,264 (kleiner Effekt)
4,1	0,799 (>0,05)	0,032 (kein Effekt)
3,2	0,307 (>0,05)	0,103 (kleiner Effekt)
3,1	0,179 (>0,05)	-0,147 (kleiner Effekt)
2,1	0,009 (<0,05, >0,0083)	-0,252 (kleiner Effekt)

Tabelle 34: Post-hoc-Test HK-assoziierte Komplikations-Rate der Patient*innen mit vorbekannter KHK

Die Komplikationsrate war für $\alpha = 0,05$ in Gruppe 2 signifikant geringer als in Gruppe 1 und 4 (siehe Tabelle 34).

3.6.11 Patient*innen mit vorbekannter Niereninsuffizienz

3.6.11.1 Pneumonie

28,0 % (26/93) der Patient*innen mit vorbekannter Niereninsuffizienz entwickelten während des Krankenhausaufenthaltes eine Pneumonie. In Gruppe 4 war die Pneumonie-Rate mit 57,1 % (8/14) am höchsten, gefolgt von 30,0 % (6/20) in Gruppe 1, 25,9 % (7/27) in Gruppe 3 und 15,6 % (5/32) in Gruppe 2 (P = 0,038).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,049 (<0,05, >0,0083)	0,307 (mittlerer Effekt)
4,2	0,010 (<0,05, >0,0083)	0,424 (mittlerer Effekt)
4,1	0,113 (>0,05)	0,271 (kleiner Effekt)
3,2	0,327 (>0,05)	0,127 (kleiner Effekt)
3,1	0,758 (>0,05)	-0,045 (kleiner Effekt)
2,1	0,299 (>0,05)	-0,171 (kleiner Effekt)

Tabelle 35: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Patient*innen mit vorbekannter Niereninsuffizienz

Die Pneumonie-Rate war in Gruppe 4 für $\alpha = 0,05$ signifikant höher als in Gruppe 2 und 3 (siehe Tabelle 35).

3.6.12 Patient*innen mit Statin in der Vormedikation

3.6.12.1 Pneumonie

16,4 % (21/128) der Patient*innen, die bereits vor Aufnahme mit einem Statin behandelt wurden, entwickelten eine Pneumonie. 50,0 % (7/14) waren es in Gruppe 4, 17,6 % (6/34) in Gruppe 3, 11,4 % (4/35) in Gruppe 1 und 8,9 % (4/45) in Gruppe 2 (P = 0,003).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,034 (<0,05, >0,0083)	0,331 (mittlerer Effekt)
4,2	0,002 (<0,0083)	0,449 (mittlerer Effekt)
4,1	0,007 (<0,0083)	0,418 (mittlerer Effekt)
3,2	0,313 (>0,05)	0,130 (kleiner Effekt)
3,1	0,513 (>0,05)	0,088 (kleiner Effekt)
2,1	0,724 (>0,05)	-0,042 (kein Effekt)

Tabelle 36: Post-hoc-Test Pneumonie-Rate der Patient*innen mit Statin in der Vormedikation

Für $\alpha = 0,05$ zeigte sich die Pneumonie-Rate in Gruppe 4 signifikant höher als in den Gruppen 1, 2 und 3 (siehe Tabelle 36). Bei $\alpha = 0,0083$ war die Pneumonie-Rate in Gruppe 4 nur signifikant höher als in Gruppe 1 und 2.

3.6.13 Patient*innen mit β -Blocker in der Vormedikation

3.6.13.1 24-Monats-Mortalität

16 der 147 Patient*innen mit β -Blocker in der Vormedikation (10,9 %) verstarben innerhalb von 24 Monaten. Die 24-Monats-Mortalität war mit 33,3 % (5/15) in Gruppe 4 am höchsten, gefolgt von 11,8 % (6/51) in Gruppe 2, 8,6 % (3/35) in Gruppe 3 und 4,3 % (2/46) in Gruppe 1 ($P = 0,018$).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,043 (<0,05, >0,0083)	0,310 (mittlerer Effekt)
4,2	0,107 (>0,05)	0,243 (kleiner Effekt)
4,1	0,0076 (<0,0083)	0,392 (mittlerer Effekt)
3,2	0,733 (>0,05)	-0,051 (kein Effekt)
3,1	0,647 (>0,05)	0,087 (kein Effekt)
2,1	0,274 (>0,05)	0,135 (kleiner Effekt)

Tabelle 37: Post-hoc-Test 24-Monats-Mortalität der Patient*innen mit β -Blocker in der Vormedikation

Für $\alpha = 0,05$ zeigte sich die 24-Monats-Mortalität in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 1 und 3. Bei $\alpha = 0,0083$ waren nur die Unterschiede zwischen Gruppe 4 und Gruppe 1 signifikant (siehe Tabelle 37).

3.6.13.2 Herzkatheter-assoziierte Komplikationen

20,4 % (30/147) der Patient*innen mit β -Blocker in der Vormedikation erlitten Herzkatheter-assoziierte Komplikationen. Die Komplikationsrate war in Gruppe 4 mit 46,7 % (7/15) am höchsten, gefolgt von 25,7 % (9/35) in Gruppe 3, 17,6 % (9/51) in Gruppe 2 und 10,9 % (5/46) in Gruppe 1 ($P = 0,020$). Insgesamt war die Komplikationsrate also umso höher, je später die Intervention stattfand.

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	0,191 (>0,05)	0,206 (kleiner Effekt)
4,2	0,037 (<0,05, >0,0083)	0,284 (kleiner Effekt)
4,1	0,006 (<0,0083)	0,388 (mittlerer Effekt)
3,2	0,366 (>0,05)	0,097 (kein Effekt)
3,1	0,080 (>0,05)	0,194 (kleiner Effekt)
2,1	0,343 (>0,05)	0,096 (kein Effekt)

Tabelle 38: Post-hoc-Test HK-assoziierte Komplikations-Rate der Patient*innen mit β -Blocker in der Vormedikation

Der Anteil der Patient*innen mit β -Blocker in der Vormedikation, die Herzkatheter-assoziierte Komplikationen entwickelten, war für $\alpha = 0,05$ in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 1 und 2. Für $\alpha = 0,0083$ war der Anteil in Gruppe 4 nur signifikant höher als in Gruppe 1 (siehe Tabelle 38).

3.6.14 Patient*innen mit Gerinnungshemmer in der Vormedikation

3.6.14.1 Sepsis

4,6 % (8/174) der Patient*innen mit Gerinnungshemmer (ASS, P2Y12-Inhibitor oder orale Antikoagulation) in der Vormedikation entwickelten während des Krankenhausaufenthaltes eine Sepsis. In Gruppe 2 waren es 10,1 %, (7/69), in Gruppe 3 2,5 % (1/40), und in Gruppe 1 (0/48) und 4 (0/17) 0 % (P = 0,039).

Verglichene Gruppen	P-Wert	Effektstärke Phi
4,3	1,000 (>0,05)	-0,087 (kein Effekt)
4,2	0,336 (>0,05)	-0,148 (kleiner Effekt)
4,1	-	-
3,2	0,254 (>0,05)	-0,141 (kleiner Effekt)
3,1	0,455 (>0,05)	0,117 (kleiner Effekt)
2,1	0,040 (<0,05, >0,0083)	0,210 (kleiner Effekt)

Tabelle 39: Post-hoc-Test Sepsis-Rate der Patient*innen mit Gerinnungshemmer in der Vormedikation

Die Sepsis-Rate war bei $\alpha = 0,05$ in Gruppe 2 signifikant höher als in Gruppe 1 (siehe Tabelle 39).

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

4.1.1 Limitationen des Studiendesigns

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Studie, damit gehen Vor- und Nachteile einher. Vorteilhaft war, dass eine große Anzahl an Patient*innen erfasst werden konnte, es wurden 331 NSTEMI-Patient*innen eingeschlossen (siehe Abbildung 3). Durch den zweijährigen Beobachtungszeitraum konnte eine repräsentative Studienpopulation generiert werden. Die Daten waren in SAP übersichtlich dokumentiert und einfach zu extrahieren. Es bestand kein Risiko, dass die Dokumentation der Daten durch die Forschungsfrage beeinflusst wurde, da diese bereits zuvor vom medizinischen Personal in SAP eingepflegt worden waren.

Allerdings wurde nur ein Team und ein Patient*innenkollektiv untersucht. Im Gegensatz dazu werden in multizentrischen Studien regionale Unterschiede sowie die Variabilität in der Therapie und den Patient*innen-Charakteristika berücksichtigt. Dazu kommt, dass die Behandlungspfade nicht wie in einer randomisierten Kontrollstudie zufällig zugeteilt wurden, was zu einer Stichprobenverzerrung geführt haben könnte. Auch ein Selektionsbias lässt sich nicht ausschließen, da die Patient*innen über bestimmte ICD-Codierungen aus SAP auffindig gemacht wurden. Ebenso kann nicht garantiert werden, dass das medizinische Personal die Daten korrekt erhoben und in SAP dokumentiert hat. Fehlende Angaben konnten nicht ergänzt und mussten freigelassen werden. Es konnten zwar Zusammenhänge beobachtet, die Kausalität der Zusammenhänge aber nicht endgültig nachgewiesen werden. Außerdem war es nicht möglich, eine generelle Follow-Up-Erhebung durchzuführen. Auch in dieser Hinsicht wäre eine prospektive Studie überlegen gewesen. Es wurden lediglich Follow-Up-Daten erhoben, wenn die Patient*innen innerhalb von zwei Jahren nach ihrem Ereignisaufenthalt erneut im CVK aufgenommen wurden.

4.1.2 Limitationen der Auswertung

Die vier Gruppen unterschieden sich stark in der Anzahl der Patient*innen, Gruppe 1 beinhaltete 93 Patient*innen, Gruppe 2 145, Gruppe 3 63 und Gruppe 4 35. Aufgrund der geringen Anzahl der Patient*innen in Gruppe 4 sind Effektstärke und Aussagekraft der Ergebnisse vermindert.

Die Daten wurden aus SAP in eine Excel-Tabelle übertragen und anschließend kontrolliert. Die Reliabilität (Konsistenz) der Ergebnisse wurde dadurch gewährleistet, dass die Variablen eindeutig definiert wurden. Trotzdem können Übertragungsfehler nicht ausgeschlossen werden.

Die Definitionen der Endpunkte haben die Ergebnisse beeinflusst. MACE beinhaltete Tod, NSTEMI, STEMI und Reintervention. Der Parameter Reintervention trat bei so vielen Patient*innen auf, dass es den Endpunkt MACE weniger aussagekräftig machte. Die Definition für den Endpunkt akute Herzinsuffizienz war sehr weit gefasst. Luftnot bei Aufnahme bei Patient*innen ohne bekannte Herzinsuffizienz wurde beispielsweise bereits als akute Herzinsuffizienz gewertet. Die Ergebnisse für den Endpunkt Herzinsuffizienz hatten also im Gegensatz zu denen der anderen Endpunkte eine geringe Validität (Genauigkeit).

Die verwendeten statistischen Tests unterlagen bestimmten Voraussetzungen. Damit der Pearson Chi²-Test funktioniert, sollte die Statistik einer Chi² Verteilung folgen. Diese liegt näherungsweise vor, wenn in weniger als 20 % der Zellen des Chi²-Tests die erwartete Häufigkeit kleiner als 5 ist und immer mindestens 1 beträgt. Ist dies nicht der Fall, so liefert der Fisher exakt Test zuverlässigere Ergebnisse. Daran wurde sich bei der Auswertung gehalten, die Validität der durchgeführten Pearson Chi²-Tests sowie Fisher-exakt-Tests ist somit als hoch anzusehen. (39)

Beim einfaktoriellen ANOVA-Test wurde angenommen, dass die abhängige Variable normalverteilt ist, wobei ab 25 Probanden pro Gruppe die Normalverteilung nicht mehr erforderlich ist (39). Für die gesamte Studienpopulation bestanden alle Gruppen aus mehr als 25 Probanden, aber bei der Subgruppenanalyse waren die Gruppen teilweise kleiner. Für die Endpunkte Krankenhaustage nach Intervention und Anzahl der Komplikationen war in der Subgruppenanalyse also die Validität des ANOVA-Tests verringert.

Im Rahmen des Post-hoc-Tests wurde die Bonferroni-Korrektur verwendet, um das Risiko eines falsch positiven Testergebnisses zu reduzieren. Allerdings steigt dadurch das Risiko eines falsch negativen Testergebnisses. Da der Post-hoc-Test nur durchgeführt wurde, wenn ein Screening-Test zuvor bereits signifikante Unterschiede detektiert hatte, wurden in dieser Arbeit im Post-hoc-Test bereits P-Werte unter 0,05 als signifikant angesehen, um keine Effekte zu übersehen. Zusätzlich wurden die

Ergebnisse des Post-hoc-Tests auch für $\alpha = 0,0083$ angegeben. Wenn der P-Wert im Post-hoc-Test kleiner als 0,0083 war, war das Risiko für ein falsch positives Testergebnis besonders gering.

4.1.3 Stichprobe

4.1.3.1 Repräsentativität

Es wurden alle Patient*innen mit KHK-bedingtem NSTEMI untersucht, die zwischen dem 26.12.2017 und dem 31.12.2019 im Virchow-Klinikum der Charité aufgenommen wurden und eine Intervention erhielten. Die Patient*innen kamen aus dem Einzugsgebiet der Charité, also vor allem aus Berlin und Brandenburg.

Laut Freisinger et al. lag das Durchschnittsalter für NSTEMI-Patient*innen 2009 deutschlandweit bei 71,9 Jahren. 61,2 % der NSTEMI-Patient*innen waren männlich, 68,9 % litten unter arterieller Hypertonie, 16,7 % an einer chronischen Niereninsuffizienz und 6,1 % an pAVK. Die Krankenhausmortalität bei NSTEMI-Patient*innen betrug 9,9 %. (3)

Mit durchschnittlich 67,4 Jahren waren die Patient*innen der Studienpopulation im Schnitt 4,5 Jahre jünger als im deutschen Durchschnitt. Eine mögliche Ursache für das jüngere Alter könnte sein, dass gerade jüngere Patient*innen Wert auf eine Behandlung im Universitätsklinikum legen könnten.

72,8 % der Patient*innen der Studienpopulation waren männlich, das sind 11,6 % mehr als deutschlandweit, 77,6 % wiesen eine bekannte arterielle Hypertonie auf, 28,1 % eine chronische Niereninsuffizienz und 12,7 % eine pAVK. Die höhere Rate an Komorbiditäten als im deutschen Durchschnitt könnte dadurch erklärt sein, dass diese komplizierteren Patient*innen eher zum Universitätsklinikum Charité geschickt wurden. Ebenso könnte dies auch durch den höheren Anteil an Männern bedingt sein.

Die Krankenhausmortalität der Studienpopulation war mit 6,9 % ganze 3 % geringer als im deutschen Durchschnitt. Das könnte unter anderem daran liegen, dass die Patient*innen im Vergleich zur Gesamtheit der deutschen NSTEMI-Patient*innen vermutlich eine kürzere Wartezeit auf den Rettungswagen hatten und in einem Universitätsklinikum behandelt wurden. Zusätzlich könnte die niedrigere Mortalität durch das geringere Alter bedingt sein.

Zudem muss der Vergleich vor dem Hintergrund gesehen werden, dass die Studienpopulation nur aus Patient*innen mit KHK-bedingtem NSTEMI mit Intervention bestand, im Gegensatz zu allen NSTEMI-Patient*innen deutschlandweit.

Trotz einiger Abweichungen lässt sich insgesamt feststellen, dass die Studienpopulation näherungsweise die Gesamtheit der NSTEMI-Patient*innen in Deutschland repräsentiert.

4.1.3.2 Vergleichbarkeit der vier Gruppen

Es wurde überprüft, ob sich die vier Gruppen im Hinblick auf verschiedene demographische Parameter signifikant unterscheiden (siehe Tabelle 2).

Für die Parameter Körpergröße, initiales Troponin, hochspezifisches initiales Troponin, initiale CK, Zustand nach Myokardinfarkt, bekannte Herzinsuffizienz, bekannte Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und bekannte COPD bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Dass Patient*innen der Gruppe 4 im Schnitt 2-3 cm kleiner waren als Patient*innen der Gruppen 1, 2 und 3 hat vermutlich keinen Einfluss auf die Endpunkte. Dass das initiale Troponin und das initiale hochspezifische Troponin in Gruppe 1 am höchsten war, könnte erklären, warum so schnell interveniert wurde und darauf hindeuten, dass die Krankheitsverläufe in Gruppe 1 besonders akut waren. Die Unterschiede in der initialen CK könnten auf einen geringeren Myokardschaden in Gruppe 3 hindeuten, was eventuell mit einer verbesserten Prognose einhergehen könnte. Patient*innen der Gruppe 2 hatten am häufigsten in der Vergangenheit bereits einen Myokardinfarkt erlitten. Patient*innen der Gruppe 4 hatten am häufigsten eine vorbekannte Herzinsuffizienz und COPD, Patient*innen der Gruppe 3 am häufigsten eine vorbekannte Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus. Diese Confounder könnten die Unterschiede im Outcome zwischen den Gruppen beeinflusst haben.

Die Gruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf Patient*innenalter, Gewicht, BMI, Geschlecht, bekannte KHK, arterielle Hypertonie, Adipositas, Hyperlipidämie, Vorhofflimmern, pAVK, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Drogenabusus und positive Familienanamnese auf.

Insgesamt bestanden in den meisten Parametern keine signifikanten Unterschiede, eine Vergleichbarkeit der vier Gruppen ist also gegeben.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Mortalität im Krankenhaus, nach 12 und nach 24 Monaten war jeweils in Gruppe 4 am höchsten. Allerdings war nur die 24-Monats-Mortalität in Gruppe 4 signifikant höher als in den Gruppen 1,2 und 3. Die Mortalität war in Gruppe 2 und 3 durchweg am geringsten, dabei war deren Krankenhausmortalität identisch, die 12- und 24-Monats-Mortalität in Gruppe 3 minimal geringer.

In Gruppe 2 war die Krankenhaus-, 12- und 24-Monats-MACE-Rate am geringsten, allerdings waren die Unterschiede nicht signifikant.

Die Pneumonie-Rate war in Gruppe 4 signifikant höher als in den Gruppen 1, 2 und 3. Zudem wurden in Gruppe 4 signifikant mehr Patient*innen katecholaminpflichtig als in Gruppe 2.

Patient*innen der Gruppe 4 erlitten signifikant häufiger mindestens eine Komplikation als in Gruppe 2 und signifikant häufiger mindestens zwei Komplikationen als in Gruppe 1 und 2. Ebenso war die durchschnittliche Anzahl der Komplikationen in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 1 und 2.

Die Rate von invasiver Beatmung, Delir, Sepsis, Multiorganversagen, Herzinsuffizienz und HK-assoziierten Komplikationen war in Gruppe 4 am höchsten, ebenso die Liegedauer nach Intervention. Nur die Rate von akutem Nierenversagen war in Gruppe 3 am höchsten. Signifikant waren diese Unterschiede allerdings nicht.

In der Subgruppenanalyse zeigten sich folgende signifikante Unterschiede in den primären Endpunkten zwischen den vier Gruppen: Bei den unter 65-Jährigen war die 12-Monats-Mortalität in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 2 und die 24-Monats-Mortalität signifikant höher als in den Gruppen 1, 2 und 3. Die 12- und 24-Monats-Mortalität war bei den Männern in Gruppe 4 signifikant höher als in den Gruppen 1, 2 und 3. Sowohl bei den Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme als auch bei den Patient*innen mit Adipositas war die 24-Monats-Mortalität in Gruppe 4 höher als in Gruppe 2 und 3. Bei Patient*innen mit β -Blocker-Vormedikation war die 24-Monats-Mortalität in Gruppe 4 signifikant höher als in Gruppe 1 und 3. Bei den Frauen hingegen war die Krankenhausmortalität in Gruppe 1 signifikant höher als in Gruppe 2.

Tabelle 40 fasst die wichtigsten Ergebnisse zusammen. Es sind die Endpunkte dargestellt, für die sich signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen der gesamten Studienpopulation gezeigt hatten.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	P-Wert
24-Monats-Mortalität	10,8 %	8,4 %	8,2 %	26,5 %	0,019
Pneumonie-Rate	18,3 %	11,2 %	18,0 %	43,8 %	<0,001
Katecholaminpflichtigkeits-Rate	20,4 %	11,5 %	13,1 %	29,4 %	0,041
Rate der Patient*innen mit mindestens einer Komplikation	31,2 %	23,8 %	36,1 %	50,0 %	0,019
Rate der Patient*innen mit mindestens zwei Komplikationen	16,1 %	11,9 %	19,7 %	35,3 %	0,011
Anzahl der Komplikationen pro Patient*in	0,69	0,50	0,75	1,35	0,008

Tabelle 40: Signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen der gesamten Studienpopulation

4.2.2 Interpretation und Schlussfolgerungen

4.2.2.1 Einfluss des Zeitpunktes der Intervention

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob sich das Outcome von Patient*innen mit KHK-bedingtem NSTEMI in Abhängigkeit davon unterscheidet, ob die Intervention innerhalb von 6, 24, 72 oder später als 72 Stunden nach Aufnahme stattfindet. Im Hinblick auf die 24-Monats-Mortalität, die Pneumonie-Rate, die Katecholaminpflichtigkeits-Rate, die Rate von Patient*innen mit mindestens einer bzw. mindestens zwei Komplikationen sowie die Anzahl der Komplikationen pro Patient*in bestanden signifikante Unterschiede zwischen den vier Gruppen. Das Outcome von NSTEMI-Patient*innen scheint also vom Zeitpunkt der Intervention abzuhängen. Das deckt sich damit, dass die meisten Studien zu dem Thema ebenfalls einen Einfluss vom Zeitpunkt der Intervention auf das Outcome zeigen konnten (15-17, 19-28, 36-38), während sich nur bei wenigen Studien keine signifikanten Unterschiede gezeigt hatten (18, 29-35).

4.2.2.2 Optimaler Zeitpunkt der Intervention

Weiterhin sollte im Rahmen dieser Arbeit herausgefunden werden, in welchem Zeitfenster das Outcome am besten war. Die zu überprüfende Hypothese, dass das Outcome umso schlechter sein würde, je später die Intervention stattfand, konnte größtenteils bestätigt werden. Die Patient*innen, deren Intervention später als 72 Stunden nach Aufnahme stattfand, hatten insgesamt das schlechteste Outcome (siehe Kapitel „Zusammenfassung der Ergebnisse“). Zwischen den Gruppen 1, 2 und 3 konnten für die gesamte Studienpopulation keine signifikanten Unterschiede im Outcome gezeigt werden. Allerdings war der Trend zu beobachten, dass das Outcome in Gruppe 2 am besten war, gefolgt von Gruppe 3. In Gruppe 1 war das Outcome nach Gruppe 4 am zweitschlechtesten.

Einen Erklärungsansatz für das schlechte Outcome in Gruppe 4 bieten die Ergebnisse der durchgeführten Korrelationstests. Die 24-Monats-Mortalität, Pneumonie-Rate und Katecholaminpflichtigkeit waren jeweils korreliert mit einer hohen maximalen CK, einer niedrigen LVEF, einem hohen NTproBNP, einem niedrigen Hb und einem hohen Kreatinin. Das passt zu der These, dass der Grund für die hohe 24-Monats-Mortalität in Gruppe 4 die längere Ischämiezeit gewesen sein könnte. Dies könnte durch den großen Untergang an Herzmuskelgewebe zu hohen CK-Werten geführt haben. Das wiederum könnte zu einer verminderten Herzleistung (niedrige LVEF, hohes NTproBNP) mit Stauung und damit auch vermehrt zu Stauungspneumonien und Katecholaminpflichtigkeit geführt haben.

Das zweitschlechteste Outcome in Gruppe 1 könnte dadurch zu erklären sein, dass die schnelle Intervention keine ausreichende Vorbehandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien zuließ, was zu Plaqueinstabilität geführt haben könnte. Allerdings könnten auch Confounder die Ergebnisse beeinflusst haben. Mitverantwortlich für das zweitschlechteste Outcome in Gruppe 1 könnte gewesen sein, dass die Patient*innen, denen es klinisch bereits sehr schlecht ging, öfter notfallmäßig kathetert wurden, sodass in dieser Gruppe vermehrt Patient*innen zu finden waren, deren Prognose von Beginn an schlechter war. Ebenso könnte es sein, dass einige Patient*innen erst nach über 72 Stunden kathetert wurden, weil zuvor aufgrund von akuten Begleiterkrankungen andere Therapien im Vordergrund standen. Auch diese Patient*innen hätten von Beginn an eine schlechtere Prognose gehabt. Beide Mechanismen lassen sich in dieser Studie nicht ausschließen.

Insgesamt legen die Ergebnisse dieser Studie nahe, dass die Intervention bei NSTEMI-Patient*innen innerhalb von 72 Stunden erfolgen sollte, da eine spätere Intervention zu erhöhten Mortalitäts- und Komplikations-Raten führt. Der optimale Zeitpunkt für die Intervention scheint zwischen 6 und 24 Stunden nach Aufnahme zu liegen. Passend dazu wurde in den NSTE-ACS-Leitlinien von 2015 für Patient*innen mit intermediärem Risiko noch eine Intervention innerhalb von 72 Stunden empfohlen (13). Ebenso deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit, dass die aktuellen NSTE-ACS-Leitlinien von 2020 bei der Verdachtsdiagnose NSTEMI ohne bestimmte Hochrisikokriterien eine Intervention innerhalb von 24 Stunden empfehlen (6). Mit bestimmten Hochrisikokriterien wird laut Leitlinien eine Intervention innerhalb von 2 Stunden empfohlen (6). Dazu lässt sich durch diese Arbeit keine Aussage treffen, da die in den Leitlinien beschriebenen Hochrisikokriterien nicht berücksichtigt wurden.

Viele Studien kommen bei der Frage nach dem optimalen Zeitpunkt der Intervention zu unterschiedlichen Ergebnissen, bei den meisten war eine frühe Intervention einer späten allerdings überlegen (siehe „Fazit Datenlage“). Neumann et al. beobachteten beispielsweise passend zu den Ergebnissen dieser Arbeit in der „ISAR COOL“-Studie eine erhöhte Mortalität bei Intervention später als 72 Stunden nach Aufnahme im Vergleich zu einer Intervention innerhalb von 6 Stunden (15).

4.2.2.3 Subgruppen

Zusätzlich sollte durch diese Arbeit herausgefunden werden, ob bestimmte Patient*innenkollektive mehr von einer frühzeitigen Intervention profitieren als andere. Es war im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, die Patient*innen - wie in den Leitlinien empfohlen - anhand der Risikokriterien (siehe Abbildung 2) einzuteilen, da zum Teil Angaben zur Klinik, zum EKG und zum GRACE-Score fehlten. Stattdessen wurden die beschriebenen Subgruppen untersucht.

Diese Arbeit hat gezeigt, dass NSTEMI-Patient*innen mit Dyspnoe bei Aufnahme, bekannter Niereninsuffizienz oder bekannter KHK sowie Patient*innen über 65 Jahre eine besonders schlechte Prognose haben. Demgegenüber scheint die Prognose der unter 65-Jährigen, der Patient*innen mit Adipositas sowie der Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme besonders gut zu sein. Dass junge Patient*innen ein besseres Outcome hatten als ältere erscheint logisch, ebenso, dass Patient*innen mit Dyspnoe, bekannter KHK oder Niereninsuffizienz ein schlechtes Outcome hatten. Interessant ist, dass adipöse Patient*innen und Patient*innen mit Brustschmerz ein

besonders gutes Outcome hatten. Die Gründe dafür sind unklar, hier wäre weitere Forschung wünschenswert. Möglicherweise kann das Symptom Brustschmerz dazu geführt haben, dass diagnostische und therapeutische Maßnahmen schneller durchgeführt wurden.

Sowohl die unter 65-Jährigen, die Männer, die Patient*innen mit Brustschmerz bei Aufnahme, die Patient*innen mit Adipositas als auch die Patient*innen mit β -Blocker-Vormedikation zeigten eine signifikant erhöhte 12- oder 24- Monats-Mortalität bei Intervention später als 72 Stunden nach Aufnahme im Vergleich zu einer früheren Intervention. Vor allem diese Subgruppen sollten demnach innerhalb von 72 Stunden eine invasive Therapie erhalten.

Doch auch für die über 65-Jährigen sowie für die Patient*innen mit Dyspnoe bei Aufnahme, Diabetes mellitus, bekannter KHK, Niereninsuffizienz oder einer Statin-Vormedikation scheint eine Intervention innerhalb von 72 Stunden einer späteren Intervention überlegen zu sein. Allerdings bestanden keine signifikanten Unterschiede in den primären Endpunkten, sondern nur in den sekundären Endpunkten Pneumonie, Sepsis, HK-assoziierte Komplikationen, mindestens eine Komplikation und Anzahl der Komplikationen.

Bei den Frauen hingegen war die Krankenhausmortalität bei Intervention innerhalb von 6 Stunden am höchsten. Diese Aussage könnte allerdings zum einen durch die oben beschriebenen Confounder (siehe Kapitel „Vergleichbarkeit der vier Gruppen“) und zum anderen durch die geringen Subgruppengröße von nur 90 Frauen verfälscht worden sein.

4.2.3 Bedeutung und Ausblick

Signifikant höhere Mortalitäts- und Komplikations-Raten bei Intervention später als 72 Stunden nach Aufnahme legen nahe, NSTEMI-Patient*innen innerhalb von 72 Stunden kathetert werden sollten. Insgesamt konnte der Ansatz der aktuellen NSTEMI-ACS-Leitlinien untermauert werden, Patient*innen mit NSTEMI innerhalb von 24 Stunden zu kathetern (6), da das Outcome in diesem Zeitfenster auch in dieser Arbeit am besten war. Obwohl im Rahmen dieser Arbeit bei Intervention innerhalb von 6 Stunden das Outcome schlechter war als innerhalb von 24 oder 72 Stunden erscheint es sinnvoll, dass Patient*innen mit bestimmten Hochrisikokriterien - so wie in den Leitlinien empfohlen - innerhalb von 2 Stunden kathetert werden (6). Dazu kann diese

Studie allerdings keine Aussage treffen, da die Patient*innen nicht nach den Hochrisikokriterien gruppiert worden sind.

Diese Arbeit hat bestimmte Limitationen, unter anderem aufgrund des retrospektiven Studiendesigns. Allerdings bietet diese Arbeit trotz der Vielzahl an vorangegangenen Studien neue Ansätze für Forschungsfragen. Prospektive randomisierte Studien, die verschiedene Zeitpunkte der Intervention vergleichen und bestimmte Subgruppen untersuchen wären sinnvoll. Insbesondere Studien nur mit Frauen wären interessant, da Frauen in dieser Arbeit - im Gegensatz zu allen anderen Subgruppen - bei Intervention innerhalb von 6 Stunden das schlechteste Outcome hatten. Die Endpunkte Pneumonie und Katecholaminpflichtigkeit sollten ebenfalls näher untersucht werden. Zudem sollte im Rahmen weiterer Studien eine gezielte Follow-Up-Untersuchung nach 12 und 24 Monaten durchgeführt werden. Ein guter Ansatz für eine weitere Studie wäre es außerdem, die Patient*innen - wie in den Leitlinien empfohlen - in Patient*innen mit niedrigem, hohem und sehr hohem Risiko einzuteilen. Da aufgrund der bestehenden Empfehlungen eine Randomisierung des Therapiezeitpunktes im Rahmen von prospektiven Studien nur begrenzt möglich ist, wären auch weitere retrospektive Studien wünschenswert.

5 Literaturverzeichnis

1. Thomas H, Diamond J, Vieco A, Chaudhuri S, Shinnar E, Cromer S, Perel P, Mensah GA, Narula J, Johnson CO, Roth GA, Moran AE. Global Atlas of Cardiovascular Disease 2000-2016: The Path to Prevention and Control. *Glob Heart*. 2018;13(3):143-63.
2. Todesursachenstatistik Deutschland Statistisches Bundesamt 2020 [Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=1&step=1&titel=E%20ergebnis&levelid=1636375965859&acceptscookies=false#abreadcrumb>].
3. Freisinger E, Fuerstenberg T, Malyar NM, Wellmann J, Keil U, Breithardt G, Reinecke H. German nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: discrepancies between trials and real-life. *Eur Heart J*. 2014;35(15):979-88.
4. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):650-5.
5. Fleck E. Deutscher Herzbericht 2017: Immer weniger Herzinfarkt-Tote dank Fortschritten der modernen Herz-Medizin. Presstext DGK 01/2018. 2018.
6. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthelémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM, Group ESCSD. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, 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. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e51.

8. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus LernAtlas der Anatomie Innere Organe 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. 125 p.
9. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med.* 2014;5(8):927-46.
10. Tubaro M. ESC 2017 STEMI Guidelines: a step forward for a better cure. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018;4(3):133-5.
11. Grande P, Hansen BF, Christiansen C, Naestoft J. Estimation of acute myocardial infarct size in man by serum CK-MB measurements. *Circulation.* 1982;65(4):756-64.
12. Thiele H, Bauersachs J, Jobs A, Landmesser U, Mehilli J, Möllmann H. Pocket Leitlinie: Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS) (Version 2020), Kurzfassung der 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation (European Heart Journal; 2020 — doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575). Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V.; 2021.
13. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. [2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation]. *Kardiol Pol.* 2015;73(12):1207-94.
14. Huang W, FitzGerald G, Goldberg RJ, Gore J, McManus RH, Awad H, Waring ME, Allison J, Saczynski JS, Kiefe CI, Fox KA, Anderson FA, McManus DD, Investigators T-C. Performance of the GRACE Risk Score 2.0 Simplified Algorithm for Predicting 1-Year Death After Hospitalization for an Acute Coronary Syndrome in a Contemporary Multiracial Cohort. *Am J Cardiol.* 2016;118(8):1105-10.
15. Neumann FJ, Pasterkamp G, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schömig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ('cooling-off' strategy) before intervention in patients with

unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. 2003.

16. Reuter PG, Rouchy C, Cattan S, Benamer H, Jullien T, Beruben A, Montely JM, Assez N, Raphael V, Hennequin B, Boccara A, Javaud N, Soulat L, Adnet F, Lapostolle F. Early invasive strategy in high-risk acute coronary syndrome without ST-segment elevation. The Sisca randomized trial. *Int J Cardiol.* 2015;182:414-8.

17. Bertrand MJ, Tanguay JF. Immediate Versus Delayed Invasive Intervention for Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients (RIDDLE-NSTEMI Study): A Game Changer for Interventional Cardiologists? *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(13):1415-6.

18. Milasinovic D, Milosevic A, Vasiljevic-Pokrajcic Z, Marinkovic J, Vukcevic V, Stefanovic B, Asanin M, Stankovic S, Ivanovic B, Stankovic G. Three-Year Impact of Immediate Invasive Strategy in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from the RIDDLE-NSTEMI Study). *Am J Cardiol.* 2018;122(1):54-60.

19. Zhang MB, Guo C, Li M, Lv YH, Fan YD, Wang ZL. Comparison of early and delayed invasive strategies in short-medium term among patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220847.

20. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Chahine A, Haykal T, Kanugula AK, Bachuwa G, Alkotob ML, Bhatt DL. Meta-analysis of optimal timing of coronary intervention in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;95(2):185-93.

21. Awan A, Ogunti R, Fatima U, Gonzalez H, Ganta N, Rizwan M, Mahajan A, Opoku-Asare I. Timing of Percutaneous Coronary Intervention in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome - Meta-Analysis and Systematic Review of Literature. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020;21(11):1398-404.

22. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S, Investigators T. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;360(21):2165-75.

23. Sciahbasi A, Madonna M, De Vita M, Agati L, Scioli R, Summaria F, Romagnoli E, Patrizi R, Lanzillo C, Pendenza G, Canali E, Penco M, Lioy E. Comparison of immediate vs early invasive strategy in patients with first acute non-ST-elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2010;33(10):650-5.
24. Dimitrov NG, Simova, II, Mateev HF, Kalpachka MR, Pavlov PS, Tasheva IG. Timing of invasive strategy in diabetic and non-diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Folia Med (Plovdiv).* 2013;55(2):16-25.
25. Kofoed KF, Kelbaek H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Hofsten D, Klovgaard L, Holmvang L, Helqvist S, Jorgensen E, Galatius S, Pedersen F, Bang L, Saunamaki K, Clemmensen P, Linde JJ, Heitmann M, Wendelboe Nielsen O, Raymond IE, Kristiansen OP, Svendsen IH, Bech J, Dominguez Vall-Lamora MH, Kragelund C, Hansen TF, Dahlgard Hove J, Jorgensen T, Fornitz GG, Steffensen R, Jurlander B, Abdulla J, Lyngbaek S, Elming H, Therkelsen SK, Abildgaard U, Jensen JS, Gislason G, Kober LV, Engstrom T. Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2018;138(24):2741-50.
26. Lemesle G, Laine M, Pankert M, Boueri Z, Motreff P, Paganelli F, Baumstarck K, Roch A, Kerbaul F, Puymirat E, Bonello L. Optimal Timing of Intervention in NSTEMI-ACS Without Pre-Treatment: The EARLY Randomized Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(8):907-17.
27. Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, Michelet P, Roch A, Kerbaul F, Boyer L. Timing of Coronary Invasive Strategy in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes and Clinical Outcomes: An Updated Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(22):2267-76.
28. Javat D, Heal C, Buchholz S, Zhang Z. Early Versus Delayed Invasive Strategies in High-Risk Non-ST Elevation Acute Coronary Syndrome Patients - A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart Lung Circ.* 2017;26(11):1142-59.
29. Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Rande JL, Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, Payot L, Steg PG, Henry P, Spaulding C, Vicaut E,

Investigators A. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2009;302(9):947-54.

30. Thiele H, Rach J, Klein N, Pfeiffer D, Hartmann A, Hambrecht R, Sick P, Eitel I, Desch S, Schuler G, Group L-NT. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: the Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI Trial). *Eur Heart J*. 2012;33(16):2035-43.

31. Badings EA, The SH, Dambrink JH, van Wijngaarden J, Tjeerdsma G, Rasoul S, Timmer JR, van der Wielen ML, Lok DJ, van 't Hof AW. Early or late intervention in high-risk non-ST-elevation acute coronary syndromes: results of the ELISA-3 trial. *EuroIntervention*. 2013;9(1):54-61.

32. Rasmussen MB, Stengaard C, Sorensen JT, Riddervold IS, Sondergaard HM, Niemann T, Dodt KK, Frost L, Jensen T, Raungaard B, Hansen TM, Giebner M, Rasmussen CH, Botker HE, Kristensen SD, Maeng M, Christiansen EH, Terkelsen CJ. Comparison of Acute Versus Subacute Coronary Angiography in Patients With NON-ST-Elevation Myocardial Infarction (from the NONSTEMI Trial). *Am J Cardiol*. 2019;124(6):825-32.

33. Lemkes JS, Janssens GN, van der Hoeven NW, Jewbali LSD, Dubois EA, Meuwissen M, Rijpstra TA, Bosker HA, Blans MJ, Bleeker GB, Baak R, Vlachojannis GJ, Eikemans BJW, van der Harst P, van der Horst ICC, Voskuil M, van der Heijden JJ, Beishuizen A, Stoel M, Camaro C, van der Hoeven H, Henriques JP, Vlaar APJ, Vink MA, van den Bogaard B, Heestermans T, de Ruijter W, Delnoij TSR, Crijns H, Jessurun GAJ, Oemrawsingh PV, Gosselink MTM, Plomp K, Magro M, Elbers PWG, van de Ven PM, Oudemans-van Straaten HM, van Royen N. Coronary Angiography after Cardiac Arrest without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1397-407.

34. Fagel ND, Amoroso G, Vink MA, Slagboom T, van der Schaaf RJ, Herrman JP, Patterson MS, Oosterwerff EFJ, Vos NS, Verheugt FWA, Tijssen JGP, de Winter RJ, Riezebos RK. An immediate or early invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: The OPTIMA-2 randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2021;234:42-50.

35. Velagapudi P, Turagam M, Kolte D, Khera S, Parikh P, Hyder O, Aronow H, Abbott JD. Less than two versus greater than two hour invasive strategy in non-ST elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(1):67-72.
36. van 't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, de Boer MJ. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in unStable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2003;24(15):1401-5.
37. Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, Kiemeneij F, Amoroso G, Patterson MS, Suttorp MJ, Tijssen JG, Laarman GJ, trial O. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Heart.* 2009;95(10):807-12.
38. Mahmoud KD, Hillege HL, Lennon RJ, Gersh BJ, Holmes DR, Jr. Timing of intervention and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndromes: there is risk on both sides of the curve. *Int J Cardiol.* 2014;177(1):23-4.
39. Datenanalyse mit SPSS: Universität Zürich; 2018 [Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss.html].
40. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* Hoboken: Taylor and Francis; 1988.
41. Planing P. *Statistik Grundlagen* 2021. Available from: www.statistikgrundlagen.de.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Karlo Kolodziej versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss des Interventionszeitpunktes bei Patient*innen mit Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt auf die Mortalität sowie Major Adverse Cardiac Events. The effect of time until intervention in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction on mortality and major adverse cardiac events.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet. Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Ich danke allen Menschen, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein Dank gebührt insbesondere meinem Erstbetreuer Priv.-Doz. Mohammad Sherif sowie meinem Zweitbetreuer Dr. med. univ. Uwe Primessnig für die gute Betreuung der Promotion.

Ich danke meiner Freundin Friederike und meinen Freunden dafür, dass sie mein Leben bereichern.

Ich widme diese Arbeit meinen Eltern Sabine und Lutz sowie meinen Schwestern Lucia und Lina.

Bescheinigung eines akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucherschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Kolodziej, Karlo
Emailadresse: karlo.kolodziej@charite.de
Matrikelnummer: 223154
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. Mohammad Sherif
Promotionsinstitution/ Klinik: CC11 Medizinische Klinik m.S.
Kardiologie CVK

Bescheinigung

Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 30.04.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvolle Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- *Chi-Quadrat Test um Häufigkeiten des Events zwischen mehreren Gruppen zu vergleichen*
- *Logistisches Regressionsmodell um für mögliche Confounder zu adjustieren*

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 30.04.2021

Name des Beraters/ der Beraterin: Maja Krajewska

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

