DISSERTATION

Der Einfluss des Zugangsweges (radial vs. femoral) bei Koronarangiographien auf das Outcome bei NSTE-ACS

The influence of the access route (radial vs. femoral) for coronary angiography on the outcome of NSTE-ACS

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Max Otto Link

Erstbetreuung: PD Dr. Mohammad Sherif

Datum der Promotion: 20.06.2025

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 4

TABELLENVERZEICHNIS 8

1. ABSTRACT 9

2. EINLEITUNG 11

2.1 HERZINFARKT - EPIDEMIOLOGIE UND RELEVANZ 11

2.2 DEFINITION MYOKARDINFARKT 12

2.3 EINTEILUNG DES ACS 13

2.4 SYMPTOME MYOKARDINFARKT 14

2.5 DIAGNOSTIK 15

2.6 THERAPIE DES NSTEMI 17

2.6.1 AKUTE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE 17

2.6.2 HERZKATHETERUNTERSUCHUNG 18

2.6.3 KOMPLIKATIONEN BEI KORONARANGIOGRAPHIEN 21

2.6.4 NACHSORGE UND TERTIÄRPRÄVENTION 23

2.7 AKTUELLE DATENLAGE 24

2.8 ZIELSETZUNG DER ARBEIT UND FRAGESTELLUNG 26

3. METHODIK 31

3.1 STUDIENDESIGN UND ENDPUNKTE 31

3.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN 33

3.3 DATENERFASSUNG 34

3.4 ERHOBENE PARAMETER 35

3.4.1 ALLGEMEINE BASISCHARAKTERISTIKA 35

3.4.2 KOMORBIDITÄTEN 35

3.4.3 INITIALE LABORPARAMETER 36

3.4.4 KORONARANGIOGRAPHIE-ASSOZIIERTE PARAMETER 36

3.4.5 KARDIOVASKULÄR RELEVANTE MEDIKAMENTE 37

3.5 STATISTISCHE ANALYSE 38

3.5.1 PEARSON-CHI-QUADRAT 38
3.5.2 TESTUNG DER METRISCHEN VARIABLEN 39
3.5.3 BINÄR LOGISTISCHE REGRESSION 39
3.5.4 PROPENSITY-SCORE MATCHING 41
3.6 LITERATUR 41
3.7 ETHIKVOTUM 42
4. ERGEBNISSE 42
4.1 CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION 43
4.2 CHARAKTERISTIKA DER HERZKATHETERUNTERSUCHUNGEN 46
4.3 MEDIKATION 48
4.4 ERGEBNISSE ENDPUNKTE 50
4.4.1 PRIMÄRE ENDPUNKTE 50
4.4.2 ERGEBNISSE NACH PROPENSITY SCORE MATCHING 53
4.4.3 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE 54
4.5 SUBGRUPPENANALYSE 55
4.6 BINÄR LOGISTISCHE REGRESSION 56
4.6.1 12-MONATSMORTALITÄT 56
4.6.2 24-MONATSMORTALITÄT 57
4.7 KONTRASTMITTELVOLUMEN UND RÖNTGENSTRAHLUNG 58
5. DISKUSSION 59
5.1 CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION 60
5.2 PRIMÄRE ENDPUNKTE 64
5.3 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE 64
5.4 SUBGRUPPENANALYSE 67
5.5 MEDIKATION 70
5.6 KONTRASTMITTEL UND RÖNTGENSTRAHLUNG 72
5.7 STÄRKEN 75
5.8 LIMITATIONEN 77

5.9 SCHLUSSFOLGERUNG 84

LITERATURVERZEICHNIS 87

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG 96

LEBENSLAUF 97

DANKSAGUNG 98

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	*Arteria*
ACE	*Angiotensin converting enzyme*
ACEI	*Angiotensin converting enzyme inhibitor*
ACS	*Akutes Koronarsyndrom*
ACT	*Activated clotting time*
AP	*Angina pectoris*
ARNI	*Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor*
art.	*arteriell(er)*
ASS	*Acetylsalicylsäure*
AT1	*Angiotensin-1*
AV-Fisteln	*Arteriovenöse Fisteln*
BMI	*Body-Mass-Index*
Ca	*Calcium*
CABG	*Koronararterien-Bypass Operation*
CCS	*Canadian Cardiovascular Society*
cGy	*Zentigray*
CK	*Creatinkinase*
cm	*Zentimeter*
d	*Tag(e)*
DAPT	*Duale antithrombozytäre Therapie*
DFP	*Dosisflächenprodukt*
dl	*Deziliter*
DRG	*Diagnosebezogene Fallgruppen*
EKG	*Elektrokardiogramm*
ESC	*European Society of Cardiology*

GFR	*Glomeruläre Filtrationsrate*
Gy	*Gray*
h	*Stunde(n)*
HbA1c	*Glykiertes Hämoglobin*
HDL	*High density lipoprotein*
HK	*Herzkatheter*
HKU	*Herzkatheteruntersuchung*
HS	*Hauptstamm*
i.v.	intravenös
kg	*Kilogramm*
KHK	*Koronare Herzkrankheit*
l	*Liter*
LAD	*Left anterior descending*
LCx	*Ramus circumflexus*
LDL	*Low density lipoprotein*
LVEF	*Linksventrikuläre Ejektionsfraktion*
m	*Meter*
MACE	*Major adverse cardiac event*
min	*Minuten*
ml	*Milliliter*
mmHg	*Millimeter Quecksilbersäule*
MRA	*Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist*
ng	*Nanogramm*
NOAK	*Neue orale Antikoagulantien*
NSTE-ACS	*Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung*
NSTEMI	*Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt*

OAK	*Orale Antikoagulatien*
OP	*Operation*
pAVK	*Periphere arterielle Verschlusskrankheit*
PCI	*Perkutane koronare Intervention*
PDE	*Phosphodiesterase*
PPI	*Protonenpumpeninhibitor*
PTCA	*Perkutane transluminale Coronarangioplastie*
RCA	*Rechte Koronararterie*
RCT	*Randomisierte kontrollierte Studie*
RIVA	*Ramus interventricularis anterior*
s	*Sekunden*
STEMI	*ST-Strecken-Hebungsinfarkt*
U	*Units*
UFH	*Unfraktioniertes Heparin*
USA	*Vereinigte Staaten von Amerika*
Z.n.	*Zustand nach*

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Todesursachenstatistik nach Krankheitsarten 2022 in % in Deutschland (6) 11

Abbildung 2 Anatomische Verläufe bei einer Linksherzkatheteruntersuchung bei linksseitigem radialem und linksseitigem femoralem Zugangsweg; Katheter in der A. femoralis sinistra mit der Katheterspitze vor der Aortenklappe an der Einmündung zu den Koronararterien (in Anlehnung an (38), mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Inc.)..... 19

Abbildung 3 Anstieg in der Verwendung des radialen Zugangsweges in Deutschland mit Daten aus dem QuIK Register; Einteilung in Gesamtgruppe (hellblau), SCADs (stable coronary artery disease)(gelb) und STEMIs (rot) (80)..... 28

Abbildung 4 Selektion der Studienpopulation 33

Abbildung 5 Balkendiagramm zur Medikation zum Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt..... 49

Abbildung 6 Balkendiagramm zu den absoluten Ergebnissen der primären Endpunkte 1. 12-Monatsmortalität und 2. 24-Monatsmortalität in Bezug auf die beiden Zugangswege 1. radial und 2. femoral 50

Abbildung 7 Charakteristika (Alter in Jahren und prozentualer Anteil der männlichen Patienten) der inkludierten Studien der Meta-Analyse von Bavishi et al. 2016 (In Anlehnung an (94), mit freundlicher Genehmigung von S.K. Sharma)..... 61

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Charakteristika der Studienpopulation; Einteilung in Gesamtgruppe, radiale und femorale Behandlungsgruppe; Ergebnisse des Vergleichs der radialen und femoralen Gruppe in Form der angegebenen p-Werte 43

Tabelle 2 Charakteristika der Herzkatheteruntersuchungen; oben: separate Charakteristika der rein diagnostischen und der zusätzlich therapeutischen HKUs; unten: detaillierte Charakteristika der therapeutischen Interventionen 46

Tabelle 3 Zugangswege in Abhängigkeit von der untersuchenden Person; Zeilen: Aufteilung in gesamte, radiale und femorale Untersuchungen; Spalten: anonymisierte Zuordnung der Untersucher*innen mittels der Zahlen 1-17 47

Tabelle 4 Vergleich der Aufnahmemedikation zwischen radialer und femoraler Behandlungsgruppe mit den Ergebnissen des statistischen Vergleichs in Form von p-Werten 48

Tabelle 5 Kreuztabelle zum primären Endpunkt "12-Monatsmortalität in Abhängigkeit vom Interventionszugang" 50

Tabelle 6 Kreuztabelle zum primären Endpunkt "24-Monatsmortalität in Abhängigkeit vom Interventionszugang" 51

Tabelle 7 Ergebnisse der Chi-Quadrat Tests bezüglich der primären Endpunkte 52

Tabelle 8 Charakteristika der Studienpopulation nach Propensity Score Matching; Einteilung in radiale und femorale Behandlungsgruppe; Ergebnisse des Vergleichs der radialen und femoralen Gruppe in Form der angegebenen p-Werte 53

Tabelle 9 Ergebnisse der statistischen Testung der sekundären Endpunkte mit absoluten und prozentualen Werten und den Ergebnissen des statistischen Vergleichs in Form von p-Werten 54

Tabelle 10 Ergebnisse der Subgruppenanalyse bezüglich der 12- und 24-Monatsmortalität in der radialen und femoralen Behandlungsgruppe und den Ergebnissen der statistischen Testung in Form von p-Werten 55

Tabelle 11 Mittelwerte und Standardabweichung „verwendetes Kontrastmittel“ und „applizierte Röntgenstrahlung“ der verschiedenen Behandlungsgruppen mit Ergebnissen des statistischen Vergleichs zwischen radialer und femoraler Gruppe in Form von p-Werten 58

1. ABSTRACT

Hintergrund: Die invasive Koronarangiographie nimmt in der Diagnostik und Therapie von NSTEMIs eine zentrale Rolle ein. Das Verfahren ermöglicht gegebenenfalls die Sicherung der Diagnose, das Auffinden einer oder mehrerer culprit laesions und anschließend eine fundierte Entscheidung über eine nachfolgende revaskularisierende Therapie via PCI oder Bypass-OP. Der für das Verfahren lange einzige und favorisierte Zugangsweg über die Arteria femoralis wurde zunächst 1989 durch einen Zugang über die Arteria radialis ergänzt und schließlich in den NSTEMI-Leitlinien als empfohlener Zugangsweg von Letzterem abgelöst. Zu diesem Umdenken kam es, nachdem mehrere RCTs und Metaanalysen Vorteile wie ein geringeres Blutungsrisiko und eine niedrigere Mortalität bei radialem Zugangsweg aufzeigten. Es gibt bis dato allerdings keine RCTs oder Metaanalysen die das Outcome spezifisch bei NSTEMI-Patient*innen untersuchen. Eine generelle Empfehlung zum radialen Zugang ist daher nicht unumstritten. Zudem sind die Endpunkte der bisherigen Studien weitestgehend auf einen 30-Tageszeitraum limitiert, weswegen sich diese Arbeit vor allem auf das längerfristige Outcome fokussiert.

Methoden: Diese Arbeit betrachtet retrospektiv ein Kollektiv von Patient*innen, bei denen in den Jahren 2018 und 2019 eine NSTEMI-Diagnose am Virchow Klinikum der Berliner Charité gestellt wurde und welche im Zuge dessen eine Koronarangiographie erhalten haben. Hierbei wurde in Abhängigkeit vom Zugangsweg (radial vs. femoral) auf Unterschiede im Outcome getestet. Primäre Endpunkte waren die 12- und 24-Monatsmortalität, ausgehend vom Zeitpunkt des primären Herzkatheters. Es wurden insgesamt 539 Patient*innen eingeschlossen, wovon primär 256 über die Arteria radialis und 283 über die Arteria femoralis katheterisiert wurden.

Ergebnisse: In der Gesamtgruppe von 539 Patient*innen wurde bei radialem Zugangsweg eine signifikant niedrigere 12- und 24-Monatsmortalität festgestellt (3,91 % vs. 13,78 %, $p<0,001$; 5,08 % vs. 15,19 %, $p<0,001$). Bei signifikanten Inhomogenitäten zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich wichtiger Vorerkrankungen erfolgte ein Propensity Score Matching um den Einfluss möglicher Confounder zu reduzieren. Für das resultierende Datenset mit 416 Patient*innen ergab sich weiterhin eine signifikant niedrigere 12- und 24-Monatsmortalität (4,33 % vs. 12,02 %; $p=0,004$; 5,77 % vs. 12,98 %; $p=0,012$).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen und stützen bisher festgestellte Vorteile eines radialen Zugangsweges in der Subgruppe der NSTEMI-Patient*innen. Hierbei konnten in dieser spezifischen Subgruppe Vorteile wie seltenere Blutungsereignisse und eine signifikant niedrigere Langzeitmortalität bei radialem Zugang gezeigt werden.

Background: Invasive coronary angiography plays a central role in the diagnosis and treatment of NSTEMI. The procedure allows, if necessary, confirmation of the diagnosis, the detection of one or multiple culprit lesions, and a well-founded decision on a subsequent revascularizing therapy via PCI or bypass surgery. The femoral artery, which was the only and favored access route for the procedure for a long time, was initially supplemented by radial artery access in 1989 and finally replaced by the latter in the NSTEMI guidelines as the recommended access route. The shift concerning the favored access route happened after several RCTs and meta-analyses demonstrated advantages such as a lower risk of bleeding and lower mortality with radial access. However, to date there are no RCTs or meta-analyses that specifically investigate the outcome in NSTEMI patients. A general recommendation for radial access is therefore not uncontroversial. In addition, the endpoints of previous studies are mostly limited to a 30-day period, which is why this study primarily focuses on the longer-term outcome.

Methods: This study retrospectively reviews a collective of patients diagnosed with an NSTEMI at the Virchow Clinic of the Charité in Berlin in 2018 and 2019 who underwent coronary angiography in the course of this diagnosis. The collective was tested for differences in outcome depending on the access route (radial vs. femoral). Primary endpoints were the 12- and 24-month mortality, based on the date of primary cardiac catheterization. A total of 539 patients were included, of whom 256 underwent primary catheterization via the radial and 283 via the femoral artery.

Results: In the overall group of 539 patients, the radial access route was associated with a significantly lower 12- and 24-month mortality (3.91 % vs. 13.78 %, $p<0.001$; 5.08 % vs. 15.19 %, $p<0.001$). As there were significant inhomogeneities between the treatment groups with regard to important pre-existing conditions, propensity score matching was performed to reduce the influence of possible confounders. A significantly lower 12- and 24-month mortality was also found for the resulting dataset of 416 patients (4.33 % vs. 12.02 %; $p=0.004$; 5.77 % vs. 12.98 %; $p=0.012$).

Conclusion: The results of this study confirm and support previously established advantages of the radial access in the subgroup of NSTEMI patients. In this specific subgroup, advantages such as less frequent bleeding events and significantly lower long-term mortality with radial access were demonstrated.

2. EINLEITUNG

2.1 HERZINFARKT - EPIDEMIOLOGIE UND RELEVANZ

Krankheiten des Kreislaufsystems sind weltweit (1-3) und in Deutschland nach wie vor die häufigste Todesursache (4, 5). Sie sind in Deutschland mit 358.219 Verstorbenen im Jahr 2022 für circa 33,6 % der Gesamttode verantwortlich (siehe Abbildung 1), wobei circa 47 % der Verstorbenen männlich und circa 53 % weiblich waren. Zur übergeordneten Gruppe der Herzkreislauferkrankungen zählt unter anderem der Herzinfarkt, an welchem im Jahr 2022 insgesamt 46.608 Menschen in Deutschland verstarben. Hiervon waren circa 60 % Männer und circa 40 % Frauen (5).

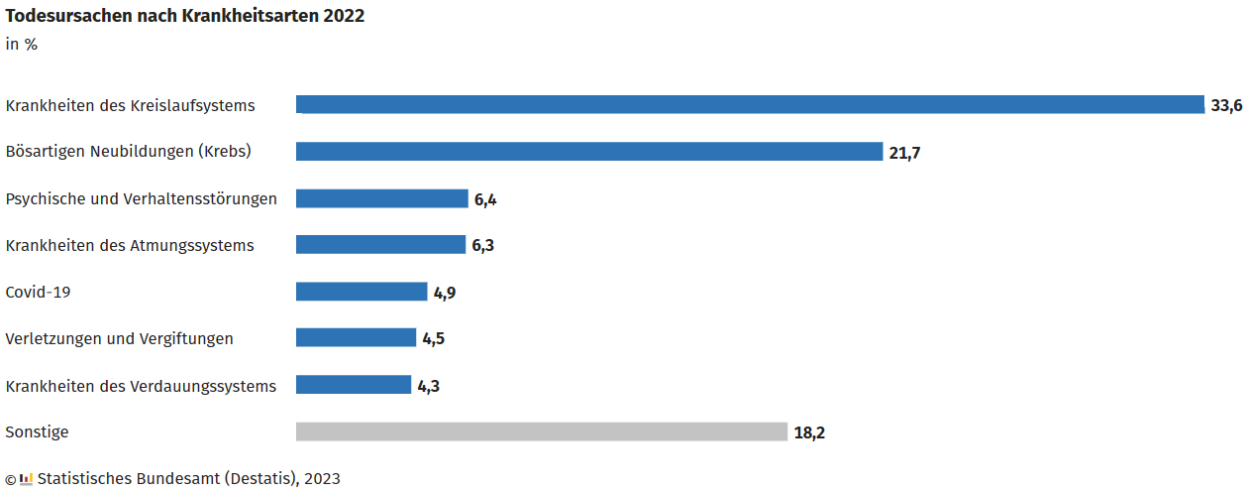

Abbildung 1 *Todesursachenstatistik nach Krankheitsarten 2022 in % in Deutschland (6)*

Allerdings ist in den letzten Jahrzehnten in Deutschland und anderen industrialisierten Ländern ein Rückgang der Mortalitätsraten bei Myokardinfarkten festzustellen (7). Dies hängt neben einer Reduktion der bedeutsamsten Risikofaktoren im Sinne einer Primärprävention und einer verbesserten Früherkennung der koronaren Herzkrankheit im Sinne einer Sekundärprävention mit einer sich immer weiter verbessernden Akutbehandlung des Myokardinfarkts zusammen. Die Früherkennung der koronaren Herzkrankheit sowie deren Therapie führen hierbei zunächst zu einer Reduktion der Inzidenz von Herzinfarkten. Eine verbesserte Diagnostik, nicht invasive und invasive Therapie im Akutfall können Schäden am Herzmuskel reduzieren, resultierende Folgeerkrankungen wie beispielsweise eine Herzinsuffizienz gegebenenfalls verhindern und die Mortalität senken (4).

Neben dem Mortalitätsrisiko sind auch die erheblichen ökonomischen Schäden, die durch Myokardinfarkte verursacht werden, zu berücksichtigen. So beliefen sich beispielsweise die

Kosten der USA, die infolge von Myokardinfarkten im Jahr 2009 entstanden, auf über 150 Milliarden US-Dollar. Hierbei wurden sowohl die Behandlungskosten als auch Kosten, die in Folge des Produktivitätsausfall der betroffenen Patient*innen entstanden, eingerechnet (8). Ein Großteil der Kosten entsteht hierbei durch die therapeutischen Prozesse der Revaskularisierung (PCIs und CABGs) sowie durch die Krankenhausaufenthalte (9). Da Letztere durch Komplikationen tendenziell verlängert werden, liegt demnach neben den individuellen Vorteilen auch aus sozioökonomischer Sicht ein Vorteil in der Weiterentwicklung der bisherigen Therapieverfahren mit folglich tendenziell kürzeren Klinikaufenthalten.

2.2 DEFINITION MYOKARDINFARKT

Myokardinfarkte setzen einen akuten Schaden des Myokards, also des Herzmuskels, mit Erhöhung des myokardialen Strukturproteins Troponin im Serum über die 99. Perzentile des oberen Referenzbereichs voraus. Zudem muss eine Dynamik des Troponin Werts, das heißt ein Anstieg oder ein Abfall in der sequenziellen Bestimmung, vorliegen (3, 10). Hiervon abzugrenzen ist der chronische Myokardschaden, bei dem das Troponin im Blut dauerhaft erhöht ist, jedoch ohne akute feststellbare Dynamik (3, 10).

Um einen akuten Myokardschaden als akuten Myokardinfarkt bezeichnen zu können, muss zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein (10, 11):

1. Symptome einer myokardialen Ischämie (siehe 2.4)
2. Neu aufgetretene, Ischämie-typische EKG-Veränderungen
3. Ausbildung von pathologischen Q-Zacken im EKG
4. Ein Befund in der Bildgebung, der auf einen neu aufgetretenen Verlust von vitalem Myokardgewebe oder auf eine neu aufgetretene regionale Wandbewegungsstörung hindeutet
5. Identifikation eines koronaren Thrombus in der Angiographie oder Autopsie

Alle Typen von Myokardinfarkten entstehen letztlich durch ein Missverhältnis von Sauerstoffbedarf der Myokardzellen und dem ihnen zur Verfügung stehenden Sauerstoffangebot (10). Pathophysiologisch lassen sich 5 Subtypen des Myokardinfarkts bilden. Beim Myokardinfarkt Typ 1 entsteht beispielsweise durch eine Plaqueruptur oder Dissektion innerhalb einer Koronararterie ein verminderter Blutfluss. Die Sauerstoffversorgung der von dieser Arterie versorgten Myokardareale wird folglich reduziert und die betroffenen Myokardzellen nekrotisieren (3, 10, 12, 13).

Bei dem Myokardinfarkt Typ 2 entsteht die letztliche Ischämie hingegen nicht durch die Ruptur eines Plaques, sondern beispielsweise durch Spasmen der Koronararterien oder durch eine Anämie. Auch hierbei reicht das Sauerstoffangebot nicht zur adäquaten Versorgung der Myokardzellen aus und es kommt zur beschriebenen pathophysiologischen Endstrecke des myokardialen Zelltods. Der Typ 3 beschreibt den plötzlichen Herztod, der Typ 4a ist ein PCI-assoziierter und der Typ 5 ein Bypass-OP-assoziierter Myokardinfarkt (10, 11).

2.3 EINTEILUNG DES ACS

Zusammengefasst werden Herzinfarkte unter dem Oberbegriff des sogenannten „Acute Coronary Syndome“, kurz ACS. Darunter werden alle thorakalen Beschwerden subsumiert, die aufgrund einer insuffizienten Sauerstoffversorgung der Herzmuskelzellen durch die Koronararterien entstehen. Obligat ist hierbei die Symptomatik der instabilen Angina pectoris, welche sich klassischerweise als Brustschmerz über einen Zeitraum von mindestens 20 Minuten präsentiert oder der bei Erstauftreten der Stufe II bis III nach CCS-Klassifikation entspricht (12). Stufe II der Canadian Cardiovascular Society-Klassifikation bedeutet, dass es bereits bei moderater körperlicher Belastung zu leichten Angina pectoris Beschwerden kommt. Stufe III entspricht auftretenden Beschwerden bei einer leichten Belastung (14). Es sind allerdings auch atypische Verläufe mit epigastrischen Schmerzen oder vegetativen Symptomen wie Übelkeit möglich (12).

Unterteilt wird das ACS mittels EKG- und Labordiagnostik (3). Wenn im EKG in mindestens zwei anatomisch benachbarten Ableitungen signifikante Hebungen der ST-Strecke festgestellt werden, spricht man von einem sogenannten STEMI (ST-Strecken-Hebungsinfarkt). Beim STEMI handelt es sich um einen transmuralen Infarkt, was bedeutet, dass die gesamte Herzmuskelschicht im Gebiet der Sauerstoffminderversorgung betroffen ist (11).

Beim NSTEMI (Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt) und bei der instabilen Angina pectoris (AP) finden sich hingegen keine persistierenden ST-Streckenhebungen im EKG (11). Der NSTEMI und die instabile AP werden als Arbeitsdiagnose nach erfolgtem 12-Kanal EKG ohne persistierende ST-Streckenhebungen und vor Eintreffen des hs-Troponins als NSTE-ACS zusammengefasst (15).

Die Differenzierung zwischen NSTEMI und instabiler AP erfolgt über die Bestimmung des selektiven kardialen Muskelstrukturproteins Troponin T/I im Serum und mittels EKG-Diagnostik. Beim NSTEMI ist hierbei eine Erhöhung von Troponin über die 99. Perzentile und eine Dynamik in der sequenziellen Bestimmung Voraussetzung. Der NSTEMI ist im Gegensatz zum STEMI kein

transmuraler Infarkt, sondern betrifft vorrangig die innere Schicht des Myokards. Er wird demnach als intramuraler Infarkt bezeichnet. Veränderungen im EKG können beim NSTEMI unspezifisch auftreten oder gänzlich fehlen (16).

Bei der instabilen AP kommt es hingegen per Definition nicht zur Nekrose von Myokardzellen und dementsprechend auch zu keiner Erhöhung des kardialen Troponins im Serum (3, 12).

Zusammenfassend kann das ACS in folgende drei Kategorien eingeteilt werden (11):

1. STEMI: Troponin-Anstieg plus persistierende ST-Hebung über 20 min
2. NSTEMI: Troponin-Anstieg ohne persistierende ST-Hebung
3. Instabile Angina pectoris ohne Troponin-Anstieg

Hierbei gilt zu betonen, dass NSTEMIs die häufigste Form des ACS sind (17-19). Diese Arbeit untersucht den NSTEMI, die häufigste Unterform des akuten Myokardinfarkts.

2.4 SYMPTOME MYOKARDINFARKT

Die Mortalität von Myokardinfarkten sowie resultierende Folgeerkrankungen bei Überleben korrelieren stark mit der Zeit, die vom Einsetzen der Symptome bis zur definitiven Therapie, verstreicht. Dementsprechend ist es entscheidend, Verzögerungen zu verhindern, was unter anderem eine gute Kenntnis der Infarktsymptome voraussetzt (3, 20).

Die Symptomatik des akuten Myokardinfarkts ist sehr variabel. Die Bandbreite erstreckt sich hierbei von asymptomatischen Patient*innen über anhaltende Brustschmerzen bis hin zu einer hämodynamischen Instabilität oder einem kardiogenem Schock (3). Zudem ist anhand der Symptomatik keine sichere Unterscheidung zwischen den verschiedenen Unterformen des ACS möglich (21). Dementsprechend werden hier die allgemeinen Symptome eines Herzinfarkts besprochen, ohne fokussierter auf den NSTEMI einzugehen.

Als Leitsymptom kann klassischerweise die bereits angesprochene Angina pectoris angesehen werden. Sie bezeichnet einen thorakalen, beziehungsweise retrosternalen Schmerz. Die AP kann jedoch statt als Schmerz auch als Engegefühl wahrgenommen werden (12). Dieser Schmerz, beziehungsweise das Engegefühl, sind hierbei typischerweise nicht bewegungsabhängig und nicht durch Druck induzierbar, was in der akuten Differentialdiagnostik als wichtiger Hinweis fungieren kann. Es kommt zudem häufig zu einer Ausstrahlung des Schmerzes, in absteigender Häufigkeit nach retrosternal, links thorakal, in den linken Arm, in die linke Schulter, in den Hals und in den

Unterkiefer. Ausstrahlungen nach rechts thorakal sind ebenfalls möglich. Ausgelöst wird die typische Angina pectoris Symptomatik meist durch körperliche und psychische Belastung sowie durch Kälteexposition. Charakteristisch ist außerdem eine Besserung in Ruhe sowie ein gutes Ansprechen auf eine Applikation von Nitroglyzerin (22). Zudem kann die verminderte Sauerstoffversorgung des Myokards und die mögliche resultierende geringere Schlagkraft des Herzmuskels zu einer subjektiven Dyspnoe führen (11).

Weitere wichtige Komponenten der Symptomatik stellen die möglichen vegetativen Reaktionen des Körpers dar. Hierbei erleben Betroffene häufig Schweißausbrüche, Unruhe, Übelkeit und Erbrechen. Als besonders belastend kann zudem ein extremes Angstgefühl wahrgenommen werden (11). Abweichend von der typischen Angina pectoris Symptomatik kann der Myokardinfarkt auch durch atypische Symptome in Erscheinung treten. Diese umfassen zum Beispiel einen epigastrischen Schmerz, Dyspnoe als einziges Symptom oder Symptome, die eher mit Verdauungsstörungen assoziiert werden (12). Atypische Präsentationen treten häufiger bei älteren Menschen, Frauen, Diabetiker*innen und bei Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung auf (11, 23).

2.5 DIAGNOSTIK

Wie besprochen, erfolgt die Diagnosestellung des NSTEMI primär mittels 12-Kanal EKG und der laborchemischen Bestimmung des (hs-)Troponins (11).

Bei Vorstellung einer Person mit Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt gilt es jedoch zunächst auf die oben beschriebene Symptomatik zu achten. Hierbei sind eine zielgerichtete Anamnese, eine körperliche Untersuchung und die Messung der Vitalparameter unabdingbar. Eine gegebenenfalls vorliegende hämodynamische Instabilität oder eine lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung müssen umgehend erkannt und therapiert werden (12, 13). Außerdem kann bereits die körperliche Untersuchung entscheidende Hinweise im Rahmen der Differentialdiagnostik bei Brustschmerz geben und den Verdacht auf einen Myokardinfarkt erhärten beziehungsweise alternative Ursachen wie eine Lungenarterienembolie oder muskuloskelettale Erkrankungen wahrscheinlicher machen (24).

In den Leitlinien wird empfohlen, ein 12-Kanal EKG innerhalb der ersten 10 Minuten nach Erstkontakt zu medizinischem Personal zu schreiben und dieses von erfahrenem ärztlichen Personal auswerten zu lassen (12, 13, 25). Hierbei können bereits charakteristische Veränderungen der ST-Strecke auf einen ST-Hebungsinfarkt hindeuten. Im Falle eines NSTEMIs werden diese

Kriterien nicht erfüllt. Es kann jedoch trotzdem zu unspezifischen Veränderungen wie Senkungen der ST-Strecke oder zu Inversionen der T-Welle kommen (26).

Zusätzlich zur klinischen Einschätzung und EKG-Diagnostik bedarf es immer einer Labordiagnostik. Hierbei wird das spezifische myokardiale Strukturprotein Troponin bestimmt. Der Anstieg des Troponins erfolgt bei Myokardinfarkt meist sehr schnell und kann in der Regel bereits eine Stunde nach Symptombeginn im Serum festgestellt werden (27). Im Falle einer typischen Klinik deutet eine dynamische Troponin-Erhöhung über die 99. Perzentile des Referenzbereichs stark auf einen Myokardinfarkt hin (28). Im Rahmen der Labordiagnostik des Troponins sollten hoch-sensitive Assays bevorzugt verwendet werden (29). Ein relevant erhöhtes Troponin hat hierbei neben der diagnostischen auch eine prognostische Funktion und fließt in den sogenannten GRACE-Score ein. Dieser bildet einen der wichtigsten Risiko-Scores bei Myokardinfarkten. Es gilt allerdings zu beachten, dass auch andere Ursachen zu Brustschmerzen und einem Anstieg des Troponins führen können. Hierbei sind vor allem lebensbedrohliche Pathologien wie beispielsweise eine Aortendissektion oder Embolien der Pulmonalarterien differentialdiagnostisch abzuklären (13).

Zur endgültigen Diagnose, beziehungsweise zum Ausschluss des Infarkts, dient ein Algorithmus, der bei Verdacht auf einen Myokardinfarkt angewandt werden soll. Patient*innen im kardiogenen Schock und/oder mit persistierenden ST-Streckenhebungen werden schnellstmöglich einer Koronarangiographie zugeführt (3, 13). Bei kardiopulmonal stabilen Patient*innen ohne persistierende ST-Streckenhebung wird nach der initialen Bestimmung des hochsensitiven Troponins optimalerweise eine erneute Bestimmung nach 1 h (alternativ nach 2 h) durchgeführt. Bei unklaren Ergebnissen wird eine zusätzliche Bestimmung nach 3 h empfohlen. Im Falle einer Assay-spezifischen relevanten Dynamik des hs-Troponin-Wertes im zeitlichen Verlauf kann die Diagnose eines NSTEMIs gestellt werden (rule-in pathway) (3). Die betroffene Person sollte stationär aufgenommen und per Monitor überwacht werden (13). Falls die Symptomatik der AP seit über drei Stunden besteht und das initiale hs-Troponin sehr niedrig ist oder sich in den beschriebenen Troponin-Messungen keine relevante Dynamik ergibt, so ist ein Myokardinfarkt sehr unwahrscheinlich und die Person wird durch den beschriebenen Algorithmus ausgeschlossen (rule-out pathway) (3).

2.6 THERAPIE DES NSTEMI

Im Folgenden wird die leitliniengerechte Therapie des NSTEMIs anhand der akuten medikamentösen Therapie, der diagnostischen und therapeutischen Koronarangiographie und der empfohlenen Tertiärprävention präsentiert. Außerdem wird auf mögliche Komplikationen im Rahmen von Koronarangiographien eingegangen.

2.6.1 AKUTE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Nach der Diagnosestellung eines NSTEMIs sollte schnellstmöglich mit einer medikamentösen Therapie begonnen werden, um einerseits den Sauerstoffverbrauch der Myokardzellen zu verringern und zudem ihre Sauerstoffversorgung zu erhöhen. Hierzu sollte als allgemeine Maßnahme zunächst Sauerstoff appliziert werden, allerdings nur bei einer Sauerstoffsättigung von unter 90 % (3, 30). Zur symptomatischen Linderung der Angina pectoris Symptomatik sollten Nitrate eingesetzt werden (13). Die Gabe sollte unter Blutdruckkontrolle erfolgen. Kontraindikationen, wie eine Hypotension oder die Einnahme von PDE-5-Inhibitoren, wie Sildenafil, müssen vorher abgeklärt werden (3, 12). Außerdem sollten Betablocker eingesetzt werden, da sie durch ihre negativ inotrope Wirkung und durch Senkung des Blutdrucks den Sauerstoffverbrauch der Herzmuskelzellen reduzieren und somit die Mortalität bei Myokardinfarkten reduzieren (12, 13, 31). Vor der Gabe von Betablockern sollte allerdings das Risiko für einen kardiogenen Schock ermittelt werden, da sie im Falle eines kardiogenen Schocks die Prognose verschlechtern und daher nicht verwendet werden sollten (32). Bei schwerem thorakalem Schmerz sollte die Gabe von intravenösen Opioiden zur suffizienten Analgesie erwogen werden. Es können beispielsweise 5-10 mg Morphin verabreicht werden (3).

Um eine suffiziente Thrombozytenaggregationshemmung zu gewährleisten, sollte bei allen Patient*innen ohne Kontraindikationen ASS initial oral mit einer loading dose von 150-300 mg gegeben werden (3). Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung in der Akutbehandlung mit Hinzunahme eines $P2Y_{12}$-Rezeptorinhibitor wird empfohlen (3, 13), sollte aber vor der Entscheidung über die definitive Therapie wohl überlegt sein, da ein erhöhtes Blutungsrisiko bei einer möglichen folgenden Bypass-Operation bestehen kann, was die Prognose in diesem Fall verschlechtert (33). Als Antikoagulation im Rahmen der Akutbehandlung wird bei NSTEMIs unfraktioniertes Heparin, „UFH“ (70-100 U/kg i.v. als Bolus), empfohlen. Falls die Koronarangiographie später als 24 h nach Symptombeginn erfolgt, so sollte statt UFH Fondaparinux verwendet werden (3). Bei der Gabe von Antikoagulantien sollte zuvor immer eine genau Risikoabschätzung für Blutungen erfolgen (13).

2.6.2 HERZKATHETERUNTERSUCHUNG

Im Folgenden soll der generelle Ablauf einer Linksherzkatheteruntersuchung am Beispiel des Zugangs über die Arteria radialis erläutert werden.

Vor der Untersuchung wird kontrolliert, ob sich die jeweilige Arterie für eine Punktion eignet, wobei ein palpabler Radialispuls ausreichend ist. Der Allen-Test ist entgegen früheren Empfehlungen verzichtbar (34). Eine durchgehende Überwachung der zu behandelnden Person mittels EKG und der Vitalparameter sowie ein intakter venöser Zugang sind während der Intervention obligat (35, 36). Standard ist die rechte A. radialis, weil dadurch eine verbesserte Position der untersuchenden Person am Kathetertisch möglich ist. Zunächst wird nach korrekter Lagerung der zu punktierende Arm in überstreckter Supination fixiert und nach Sprühdesinfektion im Bereich der geplanten Punktionsstelle 1-2 ml Lokalanästhetikum subkutan appliziert. Vor Applikation des Lokalanästhetikums sollte immer eine intravasale Lage der Nadel mittels vorheriger Aspiration ausgeschlossen werden. Der Punktionsort für den Gefäßzugang wird circa 2 cm proximal des Processus styloideus gewählt und anschließend mit einer offenen Nadel mit einem Lumen von 18-20 Gauge in Richtung des Gefäßverlaufs punktiert. Der Winkel ist hier im Gegensatz zur Punktion der A. femoralis durch den oberflächlichen Verlauf flacher zu wählen. Nachdem nach erfolgreicher Punktion ein pulsierender Rückstrom über die Kanüle registriert wird, erfolgt das Vorschieben eines Drahtes über die Punktionsnadel nach Seldinger Technik. Bei korrekter Ausführung ist der Draht ohne Widerstand vorschiebbar. Anschließend wird eine Radialisschleuse über den Draht in die Arterie eingebracht und der Draht entfernt (37). Da ein Risiko für Vasospasmen der Arterie besteht, sollte eine individualisierte Prophylaxe mittels Nitraten und/oder Verapamil erwogen werden. Um Gefäßverschlüssen vorzubeugen ist eine Antikoagulation durchzuführen, welche in der Regel zunächst mittels 5000 Injektionseinheiten unfraktioniertem Heparins intraarteriell erfolgt. Falls die Entscheidung zur therapeutischen Intervention getroffen wird, sollte die Antikoagulation weiter angepasst werden, bis ein Wert der „activated clotting time“, kurz ACT, zwischen 250 und 350 s erreicht ist (37).

Sobald alle Vorkehrungen getroffen wurden, kann ein diagnostischer Katheter über die Schleuse eingebracht werden. Bei radialem Zugangsweg können Katheter-Standardgrößen von 4-6 French verwendet werden (36, 37).

Wie in Abbildung 2 graphisch präsentiert wird, nimmt der Katheter beispielsweise bei links radialem Zugang den Weg nach proximal über die A. brachialis, die A. axillaris und die A. subclavia sinister, um anschließend über den Aortenbogen in der Aorta ascendens zu münden,

bevor die Koronargefäße sondiert werden können. Bei femoralem Zugangsweg mündet der Katheter nach proximal zunächst in die A. iliaca communis, die abdominelle und thorakale Aorta und landet darüber letztlich ebenfalls über den Aortenbogen in der Aorta ascendens. Zur Illustrierung wird der Verlauf eines Katheters bei links femoralem Zugangsweg beispielhaft dargestellt.

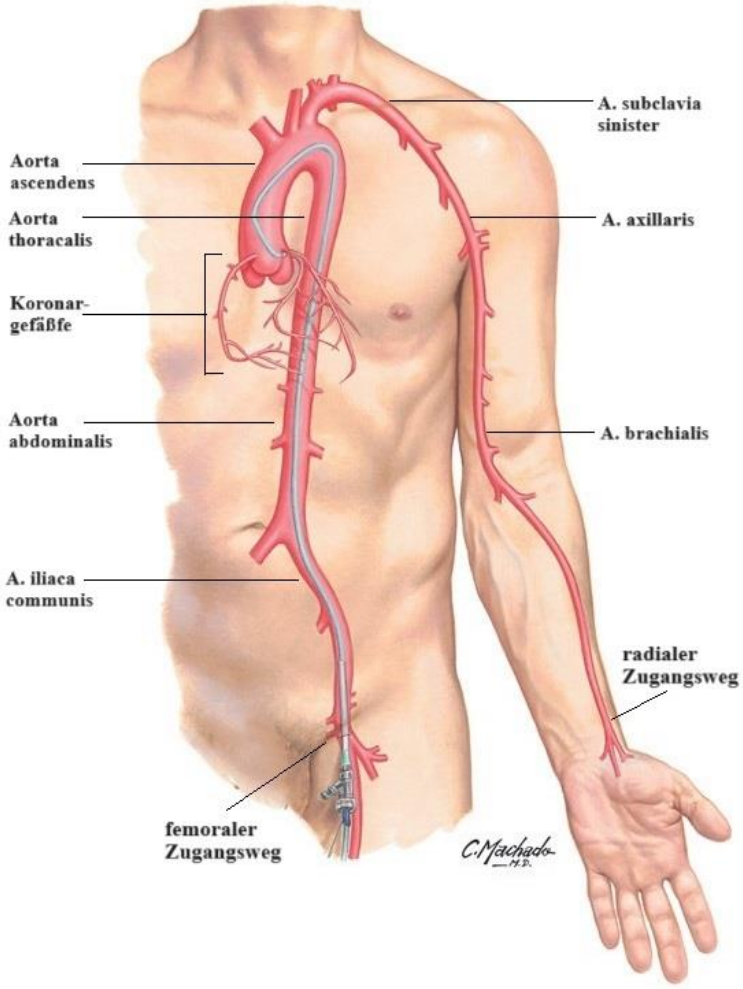

Abbildung 2 *Anatomische Verläufe bei einer Linksherzkatheteruntersuchung bei linksseitigem radialem und linksseitigem femoralem Zugangsweg; Katheter in der A. femoralis sinistra mit der Katheterspitze vor der Aortenklappe an der Einmündung zu den Koronararterien (in Anlehnung an (38), mit freundlicher Genehmigung von Elsevier Inc.)*

Im Rahmen der diagnostischen Koronarangiographie gibt es nun variable mögliche Abläufe. Hierbei kann zu Beginn zunächst eine Druckmessung in der Aorta erfolgen. Anschließend sollten die beiden Hauptstämme der Koronararterien mittels Kontrastmittelinjektion durch den diagnostischen Katheter und parallelen Röntgenaufnahmen dargestellt werden. Durch dieses

Verfahren können etwaige Stenosierungen oder Verschlüsse der Koronargefäße und deren Lage detektiert werden. Die linke Koronararterie sollte in mindestens sechs Röntgenprojektionen, die rechte Koronararterie in mindestens zwei Projektionen visualisiert werden (36).

Falls eine den NSTEMI verursachende Stenose detektiert wurde, sollte nun abgewogen werden, ob und auf welche Art und Weise therapiert werden sollte. Um Interventionen durchführen zu können, muss ein Führungskatheter in das arterielle System eingeführt werden, wobei bei einfachen Interventionen Katheter mit einer Größe von 5 French ausreichend sind und bei komplexeren Behandlungen eine Größe von mindestens 6 French gewählt werden sollte. Über diesen Führungskatheter kann nun anschließend zunächst ein koronarer Führungsdraht, sowie darüber Ballonkatheter oder Stentsysteme eingeführt werden (37).

Bei einer perkutanen transluminalen coronaren Angioplastie, kurz PTCA, wird nun nach der diagnostischen Angiographie ein PTCA-Führungskatheter über den Führungsdraht eingebracht. Die Länge des über den Katheter eingeführten Ballons sollte die Länge der Stenose nur wenig überschreiten. Vor Intervention sollte sowohl bei PTCAs als auch bei Stent-Applikation eine Vasospasmusprophylaxe mittels intrakoronarer Glycerolnitratinjektion durchgeführt werden. Nach korrekter Positionierung wird nun der Ballon auf den 1,1 bis 1,15-fachen Durchmesser des Gefäßes für circa 20 bis 30 s aufgepumpt. Die Lage des inflationierten Ballons sollte anschließend noch radiologisch dokumentiert werden (36). Neben der Ballondilatation gibt es die Möglichkeit, Stents in stenosierende Stellen der Koronargefäße einzubringen. Bei Stents handelt es sich um implantierbare Gefäßstützen, die intravaskulär eingesetzt werden können. Hierbei gibt es Stents, die aus Metall bestehen, sogenannte „bare metal stents“ (BMS) und Stents mit einer Beschichtung aus speziellen antiproliferativen Substanzen, sogenannte „drug eluting stents“ (DES). Im Rahmen mehrerer Studien konnte gezeigt werden, dass DES vorteilhafter sind und Restenosierungsraten effektiv senken (39). Um anschließend den Erfolg zu kontrollieren und gegebenenfalls Komplikationen zu detektieren, sollte nach PTCA oder Stent immer eine radiologische Darstellung erfolgen (36).

Nach der Koronarangiographie wird der Draht und der Katheter über die Schleuse hinausgezogen und die Schleuse noch am Kathetertisch entfernt. Anschließend erfolgt die mechanische Kompression der Arterie, was zum Beispiel durch ein transparentes Band mit druckregulierbarem Luftkissen und Klettverschluss erfolgen kann. Hierbei wird nach Anlage am Handgelenk zunächst das aufgeblasene Luftpolster so lange druckentlastet, bis ein wenig Blut aus dem Punktionsort tritt. Anschließend werden erneut circa 2 ml Luft appliziert, um ein optimales Druckverhältnis im

Kissen zu generieren. Somit ist die Kompression nicht zu locker und ermöglicht keine Blutung und andererseits nicht zu stark und ein arterieller Gefäßverschluss wird verhindert. Zur regelrechten Anlage können zusätzlich distal des Druckverbandes die Sauerstoffsättigung gemessen und gegebenenfalls eine Dopplersonographie durchgeführt werden (37).

Neben der interventionellen Therapiemethode der PCI gibt es auch die Möglichkeit eine primäre aortokoronare Bypass-Operation oder eine primäre PCI mit nachfolgender elektiver Operation durchzuführen. Dieses Therapieregime sollte in gewissen Konstellationen, wie komplexen Mehrgefäß-KHKs, erwogen werden. Die Leitlinien weisen hierbei darauf hin, dass der Vergleich zwischen PCI und CABG in Zukunft im Rahmen von groß angelegten, spezifischen und randomisierten Studien genauer untersucht werden muss, um spezifischere Empfehlungen geben zu können, wann genau welches Verfahren sinnvoller ist (3, 12, 13).

2.6.3 KOMPLIKATIONEN BEI KORONARANGIOGRAPHIEN

Aufgrund technischer Weiterentwicklungen, optimierten prozeduralen Abläufen und einem generell steigenden Erfahrungsniveau konnte das Risiko im Rahmen von Koronarangiographien seit deren Einführung deutlich gesenkt werden (40).

Trotz großer Fortschritte und generell geringen und sinkenden Komplikationsraten (41) sind Komplikationen bei Koronarangiographien, wie bei allen anderen invasiven Prozeduren, immanent und es existiert für jede behandelte Person ein gewisses Risiko. Dieses Risiko ist je nach Patient*in und spezifischer Intervention unterschiedlich hoch und es sollte vor jeder Behandlung eine genaue Abwägung bezüglich Nutzen und Risiko erfolgen. Gewisse Patientencharakteristika können das Risiko für Komplikationen erhöhen (40).

Die Komplikationen können in nicht kardiale und in kardiale Komplikationen eingeteilt werden.

In der Gruppe der nicht kardialen Komplikationen sind beispielsweise Kontrastmittel-induzierte Nephropathien zu nennen. Die Wahrscheinlichkeit hierfür hängt stark von der jeweiligen Prädisposition der erkrankten Person ab. Um das Risiko hierfür so gering wie möglich zu halten, sollte nur so viel Kontrastmittel wie nötig verwendet werden (42). Außerdem kann es zu lokalen Gefäßkomplikationen kommen. Dadurch, dass ein arterieller Zugang benötigt wird, ist ein minimaler Gefäßschaden bei der Punktion unvermeidbar. Zusätzlich können hierbei zum Beispiel Hämatome, Gefäßspasmen, Dissektionen, Thrombosen, arteriovenöse-Fisteln, Aneurysmata spurium und retroperitoneale Blutungen auftreten (40). Durch den Einsatz von teils multiplen antithrombotischen Medikamenten steigt zusätzlich das Blutungsrisiko für Patient*innen (43). Ebenfalls besteht ein Risiko für zerebrale Blutungen (44). Die eingebrachten Katheter können

durch ihre Oberflächen zur Thrombenbildung beitragen, sowie Gefäßablagerungen, sogenannte Plaques, loslösen, was beides konsekutiv zu Gefäßverschlüssen führen kann (45). Dies bedingt auch nicht lokale Gefäßkomplikationen wie Cholesterinemboli oder zerebrale Verschlüsse. Allergien gegen das eingesetzte Kontrastmittel sind möglich, welche im Extremfall zu anaphylaktischen Reaktionen führen können (46). Zudem sind Allergien gegen Lokal- und Allgemeinanästhetika möglich. Es kann zu einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie kommen und es besteht trotz größter Sorgfalt immer ein gewisses Restrisiko für eine iatrogene Infektion. Die eingesetzte Röntgenstrahlung erhöht außerdem langfristig das Risiko für Folgeerkrankungen (40). Neben dem Risiko für die zu behandelnde Person gefährdet die Strahlung auch das beteiligte medizinische Personal. Es muss daher auf eine möglichst geringe Strahlendosis und einen adäquaten Schutz für Patient*in und Personal geachtet werden (47).

Am Herzen selbst können durch die Intervention Herzrhythmusstörungen ausgelöst werden. Es können Myokardinfarkte entstehen, wobei die Wahrscheinlichkeit hierfür bei rein diagnostischen Herzkathetern bei unter 1 % liegt (40). Diese können durch lokale Thromben oder durch peripher losgelöste Emboli entstehen (48). Zudem kann es am Herzen zu Perforationen oder Dissektionen von Koronargefäßen kommen (<0,1 %). Letztlich ist auch ein Versterben der erkrankten Person möglich (<0,1 %) (40).

Im Rahmen dieser Arbeit ist es wichtig, auf spezifische Komplikationen des radialen und des femoralen Zugangswegs einzugehen.

Die Arteria radialis neigt im Vergleich zur Femoralarterie eher zu Vasospasmen, welche einen Abbruch der Untersuchung über diesen Zugang und einen Switch des Gefäßzugangs zur Folge haben können (37). Speziell Risikofaktoren hierfür sind ein junges Alter, weibliches Geschlecht und Nikotinkonsum. Durch den geringeren Gefäßdurchmesser der Arteria radialis muss zudem stark darauf geachtet werden, dass sich der Draht widerstandslos vorschieben lässt. Die Gefahr für Perforationen ist durch das kleinere Kaliber des Gefäßes und durch eine mögliche akzidentielle Sondierung von noch kleineren Seitenästen nicht zu vernachlässigen (37). Außerdem wird der radiale Zugangsweg mit einer höheren Strahlenbelastung für Patient*innen und die untersuchende Person assoziiert (37). Dies wird zum Beispiel durch den technisch herausfordernden Übergang von der A. radialis in die A. brachialis, durch die Tortuosität der A. subclavia und durch das nötige Einführen des Katheters in die Aorta ascendens erklärt (37, 49). Durch steigende Übung und Expertise scheint dieser Zusammenhang jedoch vernachlässigbar (49).

Der femorale Zugangsweg wird in der Literatur im Vergleich zum radialen Zugangsweg mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert (43, 50). Zusätzlich gestaltet es sich bei femoralem Zugangsweg schwieriger, entstehende Blutungen zu erkennen und diese adäquat zu komprimieren (51). Ein großes Problem können zudem retroperitoneale Blutungen darstellen, welche über einen femoralen Zugang durch den Weg zum Herzen über die abdominale Aorta häufiger entstehen. Diese können zu großen intravasalen Blutverlusten mit konsekutivem Schock führen, da die Diagnose häufig nicht oder erst spät gestellt wird (52). Insgesamt wird der femorale Zugangsweg häufig mit einer erhöhten Gefahr für größere Blutungen und Blutungen am Gefäßzugang assoziiert (43).

Eine weitere Komplikation, die eher mit einem femoralen Zugangsweg assoziiert wird, ist eine Embolie der renalen Gefäße mit folglich möglichem akutem Nierenversagen. Diese Komplikation entsteht bei femoralem Zugangsweg durch die Passage der abdominalen Aorta und den abgehenden renalen Gefäßen häufiger (53). Außerdem wird, wie beschrieben, ein höheres Blutungsrisiko mit dem femoralen Zugangsweg assoziiert. Herzkatheter-assoziierte Blutungen und dadurch möglicherweise nötige Erythrozyten-Transfusionen sind jeweils unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines postinterventionellen, akuten Nierenversagens (54, 55).

Um die Rate der beschriebenen möglichen Komplikationen weiter zu reduzieren und die Erfolgsgeschichte der Koronarangiographie fortzusetzen, ist eine ständige Weiterentwicklung des Verfahrens durch empirische Forschung nötig. Das Ziel ist es, das Risiko für die erkrankte Person durch einen weiteren Erkenntnisgewinn weiter zu senken und ein möglichst optimales Outcome unter Einbeziehung aller Vor- und Nachteile der verschiedenen Zugangswege zu erzielen.

2.6.4 NACHSORGE UND TERTIÄRPRÄVENTION

Nach einem Myokardinfarkt besteht für betroffene Personen eine erhöhte Gefahr für erneute ischämische Ereignisse. Aus diesem Grund kommt der längerfristigen Nachsorge neben der Akutbehandlung eine besonders wichtige Bedeutung zu (3, 12). Hierbei lassen sich die Maßnahmen einerseits in Änderungen im Lebensstil und andererseits in die medikamentöse Behandlung einteilen. Wie bereits im Abschnitt zur Primär- und Sekundärprävention beschrieben, sind gewisse Lebensweisen starke negative Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse. Aus diesem Grund wird empirisch gestützt empfohlen, mit dem Rauchen aufzuhören, regelmäßig Sport zu treiben und gesündere Lebensmittel zu konsumieren (56).

Im Rahmen der medikamentösen Nachbehandlung sollte bei fehlenden Kontraindikationen frühestmöglich eine langfristige hochdosierte Statintherapie begonnen werden. Bei Patient*innen

mit einer LVEF ≤ 40 %, einer Herzinsuffizienz, einem arteriellen Hypertonus mit Diabetes mellitus oder chronischer Niereninsuffizienz wird der Einsatz von ACE-Hemmern empfohlen. Bei einer LVEF ≤ 40 % wird ebenfalls die Gabe von Beta-Blockern in der Leitlinie als Empfehlung genannt (3). Außerdem wird bei einer LVEF ≤ 40 %, einer Herzinsuffizienz oder einem Diabetes mellitus die Gabe eines Mineralokortikoidrezeptorantagonist empfohlen (3). Mittels dieser Maßnahmen sollte, falls es toleriert wird, ein Blutdruck von unter 130/80 mmHg angestrebt werden (3). Im Anschluss an einen NSTEMI sollte für einen Zeitraum von einem Jahr eine duale Thrombozytenaggregationshemmung erfolgen. Diese setzt sich zum einen aus ASS 75-100 mg p.o. und zum anderen aus einem $P2Y_{12}$-Inhibitor zusammen. Bei den $P2Y_{12}$-Inhibitoren scheinen Ticagrelor und Prasugrel Vorteile gegenüber Clopidogrel aufzuweisen. Nach Ablauf des Jahres sollte ASS bei fehlenden Kontraindikationen lebenslang in gleichbleibender Dosis weitergegeben werden. Dieses antithrombotische Regime ist entscheidend, um erneute thrombotische Ereignisse zu reduzieren bzw. zu verhindern und In-Stent-Restenosen zu vermeiden. Um die dadurch erhöhte Gefahr für gastrointestinale Blutungen zu reduzieren, wird in Ergänzung der Einsatz eines Protonenpumpeninhibitors empfohlen (3, 13).

2.7 AKTUELLE DATENLAGE

Im folgenden Abschnitt wird die aktuelle Studienlage zur Frage des optimalen Zugangswegs bei Koronarangiographien im Rahmen von NSTEMIs anhand von relevanten Arbeiten exploriert. Hierbei werden zunächst Studien, die signifikante Unterschiede aufzeigen, präsentiert. Anschließend wird auf Studien eingegangen, welche keine signifikanten Unterschiede feststellen können. Es gibt bis dato jedoch keine RCTs oder Meta-Analysen, welche konkret Unterschiede im Outcome in Abhängigkeit vom Zugangsweg nach Koronarangiographien in der spezifischen Gruppe der NSTEMIs analysieren.

Signifikante Unterschiede

Eine von Bavishi et al. durchgeführte Metaanalyse aus 2016 fokussiert sich spezifisch auf Unterschiede im Outcome von NSTE-ACS-Patient*innen bei radialem und femoralem Zugangsweg bei PCIs. Es wurden insgesamt neun Studien mit kumulativ 220.126 Patient*innen eingeschlossen, wovon 43 % in der radialen und 57 % in der femoralen Behandlungsgruppe waren. Es wurden zwei RCTs inkludiert (das RIVAL- und das MATRIX-Trial), drei post-hoc Analysen aus RCTs und vier retrospektive Arbeiten. In der Gesamtanalyse kann in der 30-Tages- bzw. In-hospital-Mortalität kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt

werden (p=0,12). Die radiale Behandlungsgruppe weist allerdings signifikant weniger große Blutungen (p=0,0002) und access site related bleedings auf (p=0,007). In Bezug auf die 12-Monats-Mortalität wird ebenfalls ein signifikanter Unterschied zugunsten des radialen Zugangs beschrieben (p=0,02) (43).

Eine Meta-Analyse von RCTs von Chiarito et al. mit 31 eingeschlossenen Studien zeigt bei 21.225 ACS-Patient*innen, die einer PCI unterzogen wurden, einen signifikanten Unterschied in der 30-Tages-Mortalität zugunsten des radialen Zugangs (p=0,002). Diese Signifikanz zeigt sich in Subgruppen Analysen auch getrennt bei NSTE-ACS und STEMIs (57).

Gleichermaßen ergibt sich auch in einer Meta-Analyse bezüglich PCIs bei ACS von Senguttuvan et al. eine signifikant niedrigere 30-Tages Mortalität in der Subgruppe der NSTEMI-Patient*innen (50).

Im Rahmen des europäischen MATRIX-Trials (welches auch in den genannten Meta-Analysen von Bavishi et al., Chiarito et al. und Senguttuvan et al. inkludiert wurde) wurde in einem multizentrischen RCT mit 78 Kliniken und insgesamt 8.404 Patient*innen (4.197 radial & 4.207 femoral) in der Gesamtgruppe der Patient*innen mit ACS der Einfluss des Zugangsweges auf das Outcome getestet. Hierbei sind die co-primären Outcomes die 30-Tages-MACE (Tode, Re-Infarkte und Schlaganfälle) und die 30-Tages net-adverse-clinical-events (nicht CABG-related-bleeding und MACE). Hierbei kann bei den 30-Tages-MACE bei einem festgelegten Signifikanzniveau von α=0,025 kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (p=0,0307). Beim zweiten primären Endpunkt der net-adverse-clinical-events innerhalb von 30 Tagen kann jedoch ein signifikanter Unterschied zugunsten des radialen Zugangsweges gezeigt werden (p=0,0092). Dieser Unterschied kommt vor allem durch mehr nicht-CABG-related Blutungen und eine erhöhte Mortalität in der femoralen Gruppe zustande (58). Im 12-Monats Follow-up ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied bei den MACE (p=0,0526), allerdings wie in der kurzfristigen Betrachtung eine Signifikanz zugunsten des radialen Zugangs bei den net-adverse-clinical-events (p=0,0128) (59).

Bei der für diese Arbeit relevanten längerfristigen Mortalität kann im 12-Monatszeitraum eine allgemeine Mortalität von 3,7 % in der radialen Gruppe und von 4,4 % in der femoralen Gruppe festgestellt werden. Bei der kardiovaskulären Mortalität zeigt sich mit 2,1 % in der radialen und 3 % in der femoralen Gruppe ein signifikanter Unterschied (p=0,0131) (59). In der Subgruppe der NSTEMIs des MATRIX-Trials kann ein nicht signifikanter Trend zugunsten des radialen Zugangs bezüglich der Mortalität, Re-Infarkten und Schlaganfällen gezeigt werden (p=0,06) (58).

Keine signifikanten Unterschiede

Eine Meta-Analyse von Nardin et al. mit 19.325 Patient*innen zeigt in der Subgruppe der NSTE-ACS keinen signifikanten Vorteil bezüglich eines radialen Zugangswegs auf die 30-Tages Mortalität (1,0 % radial vs. 1,2 % femoral; p=0,60) (60).

Im Rahmen der RIVAL-Studie, einem RCT mit 7.021 ACS-Patient*innen aus 158 Kliniken in 32 Ländern, wurden 3.507 im radialen Arm und 3.514 im femoralen Arm auf das Outcome untersucht. Hierbei stellt die Arbeitsgruppe von Jolly et al. bezüglich des primären Outcome, einer Zusammensetzung aus Tod, Re-Infarkt, Schlaganfall und nicht CABG-related-major-bleeding innerhalb von 30 Tagen, keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen fest (3,7 % radial; 4 % femoral; p=0,5). Bei den Subgruppenanalysen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des radialen Zugangs bei den STEMI-Patient*innen (p=0,026) und bei den Kliniken mit einem hohen Volumen an radialen Untersuchungen pro Jahr (entspricht dem höchsten Tertial der erfassten Studien) (1,6 % radial; 3,2 % femoral; p=0,015). Bei den NSTE-ACS-Patient*innen wird bezüglich des primären Endpunktes sogar ein Trend zugunsten des femoralen Zugangsweges ausgemacht, welcher allerdings nicht signifikant ist (p=0,18). Bezüglich der Mortalität kann in der Subgruppe der NSTE-ACS ebenfalls ein nicht signifikanter Trend zugunsten des femoralen Zugangs gezeigt werden (p=0,082) (61).

Die RIVAL Studie zeigt somit als bis dato größte RCT in Bezug auf NSTE-ACS-Fälle (5.063 im Vergleich zu 4.394 in der MATRIX Studie) keinen Vorteil bezüglich der Mortalität zugunsten einer der beiden Zugangswege bei NSTE-ACS (62).

2.8 ZIELSETZUNG DER ARBEIT UND FRAGESTELLUNG

Die schonende Therapiemöglichkeit mittels Herzkatheteruntersuchung ist eine der Hauptgründe für den Rückgang der Sterbeziffer im Rahmen von Myokardinfarkten und ist aus dem Therapiespektrum nicht mehr wegzudenken (63, 64). So werden in Deutschland jedes Jahr circa 881.000 diagnostische Herzkatheteruntersuchungen und 378.000 PCIs durchgeführt (65). Die Einzelheiten und Spezifika des Verfahrens befinden sich jedoch seit der Erstdurchführung in einem ständigen Optimierungsprozess und sie beschäftigen interventionelle Kardiolog*innen weltweit. Die erste beschriebene selektive Koronarangiographie wurde 1959 von Mason Sones durchgeführt, der hierfür einen Zugang über die A. brachialis nutzte (37). In den folgenden Jahren setzte sich global allerdings ein anderer Zugang zum arteriellen Gefäßsystem über die großlumige A. femoralis durch, welcher erstmals durch Judkins und Amplatzer im Jahre 1967 genutzt wurde

(66). Die Frage des optimalen Zugangs schien geklärt, bis Campeau im Jahre 1989 die Zugangsmöglichkeit über die A. radialis am Unterarm einführte (67).

Diese damals neu eingeführte Option weist einige Vorteile gegenüber der femoralen Variante auf. Durch den oberflächlichen Gefäßverlauf ist die Arterie leicht auffindbar und außerdem gut komprimierbar (57). Letzteres ist ein entscheidender Faktor, um Blutungskomplikationen zu verringern, welche einen guten Prädikator für die Mortalität im Rahmen von ACS darstellen und mit einem generell schlechteren Outcome assoziiert werden (68, 69). Vorteile des radialen Zugangsweges sind außerdem die früher mögliche Mobilisation der erkrankten Person, was wiederum das Risiko für Folgeerkrankungen wie Thrombosen oder Pneumonien senkt (70). Ein weiterer Vorteil ist hierbei, dass bei einem Ausfall der A. radialis distal liegende Gebiete weiterhin suffizient durch andere Gefäße, wie die A. ulnaris, und deren Kollateralkreisläufe versorgt werden können. Die A. femoralis ist im Gegensatz hierzu das entscheidende Gefäß zur Versorgung der unteren Extremität und ein ausbleibender Blutfluss hat dementsprechend schwerwiegende Folgen (71). Zusätzlich besteht bei femoralem Zugang anatomisch bedingt die Möglichkeit die abdominelle und thorakale Aorta zu verletzen, wohingegen beim Weg über die obere Extremität lediglich kleinkalibrige Gefäße und die Aorta ascendens verletzt werden können (57). Außerdem ist das Verfahren über den radialen Zugang kostengünstiger und bietet mehr Komfort für die erkrankte Person (37, 64). Zudem wird ein geringerer pflegerischer Aufwand bei und nach Behandlungen über den radialen Zugangsweg beschrieben (72). Koronarangiographien über den radialen Zugangsweg sind allerdings technisch anspruchsvoller (60). Um eine Koronarangiographie über den radialen Zugang adäquat durchführen zu können, ist daher eine längere Lernkurve und dementsprechend ein höheres Volumen an durchgeführten Prozeduren nötig (12, 61, 70, 73). Hierbei korreliert die Anzahl der durchgeführten Koronarangiographien invers mit der Komplikationsrate. Eine Mindestanzahl von 80 Prozeduren pro Untersucher*in pro Jahr führt hierbei zu einer signifikanten Komplikationsreduktion (74).

Es gibt jedoch auch Aspekte, die für die Nutzung des femoralen Zugangswegs sprechen. So sind manche Interventionen, wie die intraaortale Ballonpumpe (IABP), Gegenpulsationen oder Eingriffe bei struktureller Herzkrankheit, nur über die A. femoralis möglich (12). Außerdem ermöglicht der femorale Zugangsweg die Nutzung größerer Katheter, was bei komplexen Interventionen von Vorteil sein kann (75). Bei wiederholten radialen Punktionen wird zudem ein erhöhtes Risiko für frustrane Angiographien beschrieben (76). Zudem ist bei femoralem Zugangsweg statistisch gesehen ein geringeres Volumen, also eine geringere Anzahl an Interventionen pro Untersucher*in nötig, um genug Erfahrung zu sammeln und eine qualitativ

hochwertige Prozedur zu garantieren. Die Lernkurve ist kürzer als beim radialen Zugang und die Strahlenbelastung der Patient*innen und Behandelnden durch die kürzere Lernphase entsprechend geringer. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass die Unterschiede in der Strahlenbelastung bei steigender radialer Expertise der behandelnden Ärzt*innen abnehmen (77). Außerdem gilt festzuhalten, dass femoral erfahrene Untersucher ebenfalls sehr gute Ergebnisse erzielen und die Komplikationsraten niedrig sind (78).

Der radiale Zugangsweg wird seit 2015 durch die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft der Kardiologie ESC bei PCIs im Rahmen von NSTEMIs präferiert (3, 12, 13). In diesem Zusammenhang zeichnet sich auch ein weiterer Anstieg in der Verwendung dieses Zugangswegs ab (65).

Zu sehen ist der Wandel beispielsweise anhand der Daten des deutschen QuIK-Registers, welches 189.917 Patient*innen, die zwischen 2012 und 2018 eine PCI erhalten haben, analysiert (65). Der steigende Anteil des radialen Zugangswegs ist in der Gesamtgruppe, bei den sogenannten SCADs (steht für stable coronary artery disease und meint damit elektive PCIs bei stabilen Patient*innen mit koronarer Herzkrankheit) und bei den STEMI-Patient*innen zu sehen (siehe Abbildung 3). In der Gesamtgruppe der PCIs ist es in diesem Zeitraum zu einem Anstieg von 13 % auf 49 % gekommen (65). In den USA wird ebenfalls ein deutlicher Anstieg in der Verwendung des radialen Zugangswegs bei PCIs registriert (79).

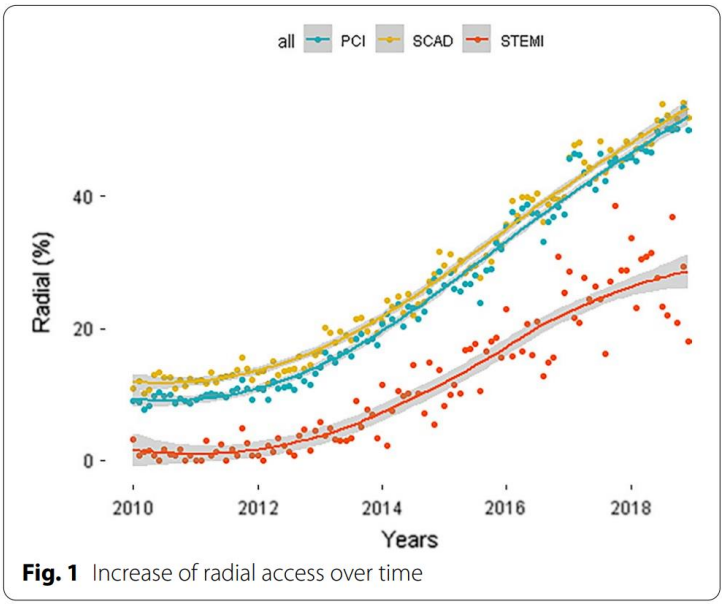

Abbildung 3 *Anstieg in der Verwendung des radialen Zugangsweges in Deutschland mit Daten aus dem QuIK Register; Einteilung in Gesamtgruppe (hellblau), SCADs (stable coronary artery disease)(gelb) und STEMIs (rot) (80)*

Dieser Wandel ist allerdings nicht unumstritten (37, 70, 71, 81, 82) und während, wie vorstehend ausgeführt, der Großteil der durchgeführten RCTs geringere Komplikationsraten bei radialem Zugang zeigt, gibt es auch Studien, die keine signifikanten Unterschiede zum femoralen Vorgehen zeigen können (83). Außerdem fokussieren sich viele der bisher durchgeführten Studien und Metaanalysen auf STEMI-Patient*innen (57, 70). So kommt der Großteil der Daten, die für einen radialen Zugangsweg sprechen aus Studien, die sich allgemein mit ACS oder mit STEMIs beschäftigen (43). So gibt es bis heute keine randomisierte, kontrollierte Studie, die spezifisch das Outcome bei NSTEMIs zwischen radialem und femoralem Zugangsweg vergleicht. Die einzigen randomisierten Daten zu NSTE-ACS stammen aus Subgruppen des RIVAL und MATRIX-Trials. Hierbei weisen die beiden Subgruppenanalysen jedoch nicht genügend Power auf, um Unterschiede im Outcome bei NSTE-ACS sinnvoll zu untersuchen (43).

Die einzigen randomisierten Daten zur spezifischen Gruppe der NSTEMIs stammen aus der Subgruppenanalyse des MATRIX Trials. Diese weisen jedoch eine unzureichende Power auf, um signifikante Unterschiede aufzuzeigen (43, 58).

Es bedarf daher weiterer, spezifischer Forschung in den Subgruppen der NSTE-ACS und NSTEMIs.

Von Ergebnissen von STEMI-Patient*innen auf NSTEMI-Patient*innen zu schließen, birgt Fehlerpotential, da sich NSTEMI- von STEMI-Patient*innen unterscheiden. NSTEMI-Patient*innen sind durchschnittlich älter, haben durchschnittlich mehr Vorerkrankungen und weniger antithrombotische Medikamente in der Vormedikation (43, 62).

Zudem sind weitere Analysen bei NSTEMI-Patient*innen sinnvoll, da NSTEMIs die häufigste Unterform des akuten Koronarsyndroms bilden (17). So stieg der Anteil der NSTEMIs an Myokardinfarkten zwischen 1995 und 2015 von etwa einem Drittel auf über die Hälfte (13).

Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, Unterschiede im Outcome in Abhängigkeit vom Zugangsweg (radial vs. femoral) bei Koronarangiographien spezifisch in der Gruppe der NSTEMIs zu untersuchen. Hierbei wird überprüft, ob und inwiefern die Favorisierung des radialen Zugangswegs durch die aktuelle Leitlinie trotz fehlenden, spezifischen Daten zu NSTEMIs aus RCTs gerechtfertigt ist.

Durch die ermittelten Daten und Ergebnisse dieser retrospektiven Arbeit entsteht ein Erkenntnisgewinn, der einen Beitrag zu einer zukünftig verbesserten Versorgungssituation von NSTEMI-Patient*innen leisten soll. Mithilfe der Ergebnisse dieser Arbeit werden zudem bisherige Hypothesen aus der Literatur überprüft und neue Hypothesen generiert, um festzustellen, welche Fragestellungen in zukünftigen Forschungsarbeiten bearbeitet werden sollen.

In bisherigen Studien wird der Fokus kaum auf das Langzeit-Outcome gelegt. Es wird jedoch empfohlen, dies in zukünftigen Analysen genauer zu beleuchten (75, 84). Daher legt diese Arbeit den primären Fokus auf das längerfristige Outcome.

Außerdem werden einzelne Subpopulationen in Bezug auf das primäre Outcome verglichen, um zukünftig differenziertere Entscheidungen bei der Wahl des Zugangswegs zu ermöglichen und das individuelle Outcome durch neue Erkenntnisse zu verbessern.

Fragestellung

Durch die beschriebenen Aspekte ergeben sich für diese Arbeit primär folgende Fragestellungen:

1. Gibt es in der spezifischen Gruppe der NSTEMI-Patient*innen signifikante Unterschiede im längerfristigen Outcome in Form von 12- und 24-Monatsmortalität in Abhängigkeit vom Zugangsweg (radial vs. femoral) bei Koronarangiographien und wenn ja in welche Richtung?

2. Profitieren gewisse Subpopulationen (Männer & Frauen; Adipöse & nicht Adipöse; vorbekannt Niereninsuffiziente & Personen ohne vorbekannte, chronische Niereninsuffizienz; therapeutisch Intervenierte) signifikant von einem der beiden Zugangswege in Bezug auf das längerfristige Outcome?

3. METHODIK

3.1 STUDIENDESIGN UND ENDPUNKTE

Diese retrospektive statistische Arbeit untersucht, ob es signifikante Unterschiede im Outcome in Abhängigkeit vom Zugangsweg (radial vs. femoral) von Patient*innen gibt, bei denen im Rahmen einer NSTEMI-Diagnose eine diagnostische und/oder therapeutische Herzkatheteruntersuchung erfolgt ist. Die Arbeit legt hierbei den Fokus auf das längerfristige Outcome. Dementsprechend wurden die folgenden primären Endpunkte definiert:

- 12-Monatsmortalität in Abhängigkeit vom Zugangsweg
- 24-Monatsmortalität in Abhängigkeit vom Zugangsweg

Hierbei wurde jeweils nur die primäre Koronarangiographie betrachtet. Falls weitere Interventionen über den gleichen oder einen anderen Zugangsweg erfolgten, wurde dies im Rahmen dieser Studie nicht mit ausgewertet. Eine Ausnahme bilden hierbei die nicht geplanten Re-Interventionen, da diese bei den sekundären Endpunkten, die MACE erfassen, als MACE positiv gewertet wurden. Falls geplante Re-Interventionen in Form von Second-looks oder mehrzeitigen therapeutischen Interventionen stattgefunden haben, wurde dies nicht miterfasst. Dementsprechend wurden die einzelnen Patient*innenfälle ausgewertet und es wurden nicht mehrere Herzkatheteruntersuchungen derselben Person mit einbezogen. Tode wurden nur als solche gewertet, wenn sie auf eine internistische Ursache zurückzuführen waren. Als Ausgangszeitpunkt für die beiden primären Endpunkte wurde das Datum der primären Herzkatheteruntersuchung gewählt.

Die Nullhypothese (H0) wurde wie folgt formuliert:

Der Zugangsweg (radial vs. femoral) bei der primären Herzkatheteruntersuchung hat bei NSTEMI-Patient*innen keine signifikante Auswirkung auf die 12- und 24-Monatsmortalität.

Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Parameter in Abhängigkeit vom Zugangsweg festgelegt:

- 30-Tagesmortalität
- Access site related bleeding
- 30-Tages-, 12-Monats- und 24-Monats-MACE

Die 30-Tagesmortalität wurde ebenfalls vom Ausgangszeitpunkt des primären Herzkatheters berechnet. Als „access site related bleeding“ wurde jede dokumentierte Blutung gewertet, die am

für die Intervention genutzten Zugangsgefäß entstanden ist. Die Abkürzung MACE steht für major adverse cardiac events und bezeichnet im Rahmen dieser Arbeit den Zusammenschluss von im Anschluss an oder während der Koronarangiographie neu aufgetretene STEMIs, NSTEMIs, Schlaganfälle und Tode. In der Literatur werden unterschiedliche Definitionen von MACE verwendet (60). Es wurde die MACE-Definition der MATRIX-Studie von Valgimigli et al. aus 2015 gewählt, welche auch in anderen großen Studien und Meta-Analysen verwendet wird (50, 58, 82). Falls bei einer Person mehrere der unter MACE zusammengefassten Punkte auftraten, wurde das Datum des zuerst aufgetretenen Ereignisses als Berechnungsgrundlage für den Zeitraum herangezogen. Hierbei wurde analog zu den anderen zeitlich definierten Endpunkten auch vom Zeitpunkt der primären Koronarangiographie ausgegangen.

Die Zuteilung der Patient*innen zu einer der beiden Gruppen erfolgte nicht randomisiert. Weder Patient*innen noch Behandelnde wurden verblindet und die Gruppen wurden nicht primär gematched. Zur Reduktion von Confoundern erfolgte jedoch ein Propensity Score Matching. Der Zugangsweg wurde durch die Behandelnden gewählt und diese Arbeit untersucht demnach rein retrospektiv Unterschiede im Outcome der gewählten Zugangswege. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha=0{,}05$ festgelegt. Die genannten primären und sekundären Endpunkte wurden jeweils dichotom als „ja“ oder „nein“ erfasst.

Neben der statistischen Testung der gesamten Studienpopulation wurde die Kohorte außerdem zur statistischen Analyse per Microsoft Excel in Subgruppen aufgeteilt, um festzustellen, ob gewisse Prädispositionen eine Auswirkung auf das Auftreten der primären Endpunkte in Abhängigkeit vom Interventionszugang haben. Bei der Auswahl der Subgruppenanalysen wurde sich an den Subgruppen von großen RCTs und Arbeiten mit ähnlichen Fragestellungen orientiert (58, 61, 62). Hierbei wurden 1. Frauen und Männer separat getestet, 2. Adipöse (hierbei wurden neben Patient*innen mit einem BMI über 30 auch Patient*innen mit einer Adipositas Diagnose in der Vorgeschichte einbezogen) und nicht adipöse Patient*innen und 3. Patient*innen mit vorbekannter und ohne vorbekannte, chronische Niereninsuffizienz. Diese Subanalysen sind wichtig, da sie individuellere Aussagen und Risiko-Nutzenbewertungen ermöglichen (40). Insbesondere Risikopopulationen könnten von individuelleren Analysen profitieren.

Zudem wurde die Gruppe von Patient*innen, bei denen neben der diagnostischen Untersuchung auch therapeutisch interveniert wurde, separat auf die primären Endpunkte getestet.

3.2 EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Als Ausgangsdatensatz wurde eine Fallliste mit allen diagnostizierten Fällen von NSTEMIs in den Jahren 2018 und 2019 am Virchow Klinikum der Charité verwendet. Diese wurde mittels der Suchfunktion des klinikinternen SAP-Systems generiert und erfolgte anhand von diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG). Es wurden alle Patient*innen, unabhängig von Alter und Geschlecht eingeschlossen.

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- NSTEMI Diagnose
- Erfolgte Koronarangiographie
- Radialer oder femoraler Zugangsweg in der primären Koronarangiographie

Durch die spezifische SAP-Suche und korrekte Kodierung lag bei allen erfassten Patient*innen eine NSTEMI-Diagnose vor. Ein NSTEMI wurde hierbei diagnostiziert, wenn die unter 2.2 & 2.5 präsentierten Kriterien erfüllt wurden. Von ursprünglich 838 ermittelten Patient*innen wurden 132 ausgeschlossen, die keiner Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurden. Von den restlichen 706 Patient*innen wurden 167 Patient*innen ausgeschlossen, da bei ihnen entweder keine Informationen zum Zugangsweg zu ermitteln war oder weil ein alternativer Zugangsweg, wie zum Beispiel die A. brachialis oder A. ulnaris gewählt wurde.

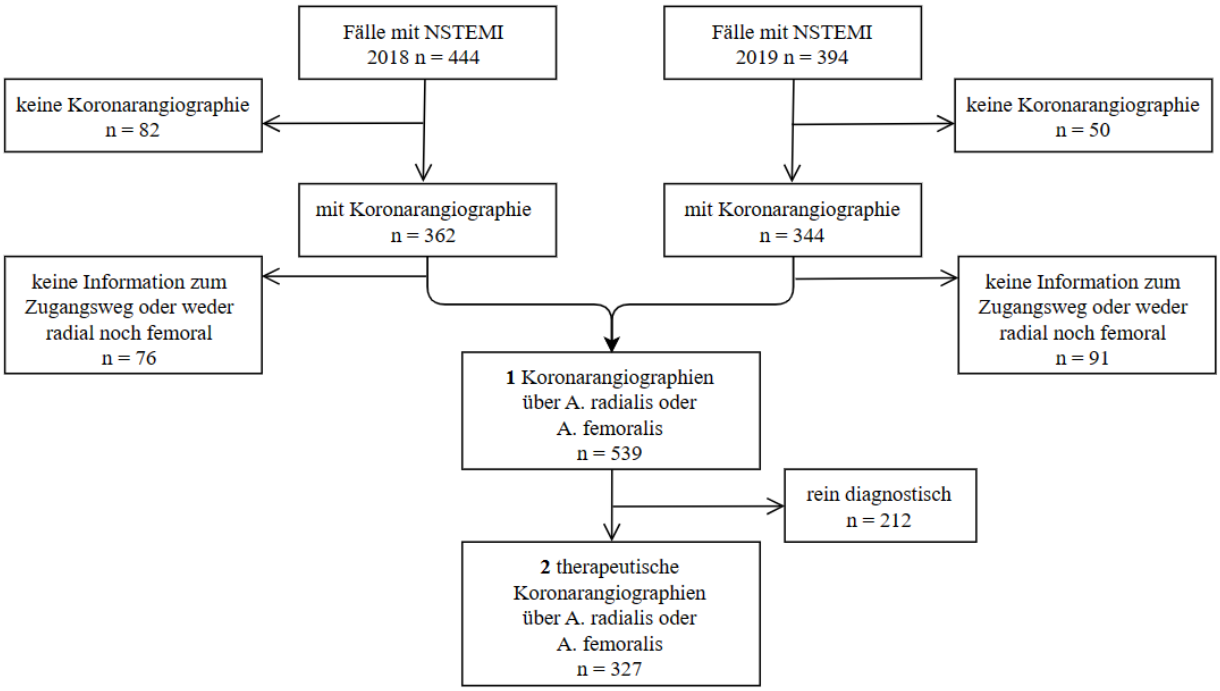

Abbildung 4 *Selektion der Studienpopulation*

Die zu untersuchende Studienpopulation setzt sich final aus 539 Patient*innen zusammen (**1** in Abbildung 4). Neben der Analyse aller durchgeführten Koronarangiographien wurde zusätzlich eine Subgruppe durch jene Patient*innen gebildet, welche zusätzlich eine therapeutische Intervention in Form einer PTCA und/oder eines Stentings erhalten haben. Diese Subgruppe setzt sich aus 327 Patient*innen zusammen (**2** in Abbildung 4).

3.3 DATENERFASSUNG

Zunächst wurde eine Excel-Tabelle mit Parametern (siehe 3.4), die für die Fragestellungen der Arbeit relevant sind, erstellt. Mit Hilfe der Fallliste aller registrierten NSTEMI-Diagnosen des erfassten Zeitraums wurden über die SAP-Benutzerplattform der Charité zu jeder Fallnummer alle vorhandenen Datenquellen ausgewertet. Konkret wurden Erste-Hilfe-Scheine, Rettungsstellenberichte, Arztbriefe, Herzkatheter-Protokolle und -Befunde, Ergebnisse von Funktionsdiagnostiken wie Echokardiographien und Laborbefunde analysiert und die relevanten Daten extrahiert.

Die erhobenen Daten wurden anschließend pseudoanonymisiert mit Zuordnung zum Fall mittels Fallnummer, Geburtsdatum und den Anfangsbuchstaben von Vor- und Nachname der Patient*innen in die bestehende Excel-Tabelle eingetragen. Falls aufgrund fehlender klinikinterner Dokumentation zu einzelnen Parametern keine Informationen zu finden waren, wurden die jeweiligen Felder in der Excel-Tabelle freigelassen und nicht in die Analysen einbezogen. Die verschiedenen Fälle wurden mehrfach gesichtet und die in die Excel-Liste eingetragenen Werte auf ihre Korrektheit überprüft. Die letzte Kontrolle erfolgte hierbei am 05.01.2022, sodass bei allen Patient*innen gemäß der primären Fragestellung der Arbeit mindestens ein 2-Jahres Beobachtungszeitraum nach dem initialen Herzkatheter berücksichtigt wurde.

3.4 ERHOBENE PARAMETER

3.4.1 ALLGEMEINE BASISCHARAKTERISTIKA

Zur Charakterisierung des Studienkollektivs wurden folgende Basisparameter erhoben:

- Dauer des Ereignisaufenthalts in Tagen
- Geschlecht
- Alter zum Diagnosezeitpunkt in Jahren
- Gewicht in kg
- Körpergröße in m
- BMI in kg/m^2

Als Ereignisaufenthalt wurde der Zeitraum vom Datum der Diagnosestellung bis zur Entlassung aus der kardiologischen oder intensivmedizinischen Abteilung gewertet. Falls vorher oder nachher stationäre Aufenthalte aufgrund anderer Diagnosen erfolgten, wurde dieser Zeitraum nicht mit einbezogen.

3.4.2 KOMORBIDITÄTEN

Um ein genaueres Profil des Patient*innen-Kollektivs zu erhalten und einen besseren Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen zu ermöglichen, erfolgte die Erhebung der folgend genannten kardiovaskulär relevanten Komorbiditäten:

- Vorbekannte KHK
- Zustand nach Myokardinfarkt (NSTEMI und/oder STEMI)
- Arterieller Hypertonus
- Herzinsuffizienz
- Chronische Niereninsuffizienz
- Diabetes mellitus
- Adipositas

Diese wurden dichotom als „ja“ oder „nein“ in der Tabelle vermerkt. Eine genauere Differenzierung der Komorbiditäten, beispielsweise in Form von Stadieneinteilungen, erfolgte nicht. Grundsätzlich wurden nur vorbeschriebene Komorbiditäten eingeschlossen. Die Vordiagnose Adipositas nimmt hierbei eine Sonderrolle ein. Falls eine erkrankte Person zum Aufnahmezeitpunkt nicht mehr adipös war, es allerdings in den Vordiagnosen aufgeführt war, so wurde Adipositas im Sinne eines Risikofaktors trotzdem als „ja“ gewertet. Zudem wurde auch bei

fehlender Vordiagnose der Parameter Adipositas als „ja“ gewertet, falls sich anhand der aktuellen Daten ein BMI > 30 kg/m^2 berechnen ließ.

3.4.3 INITIALE LABORPARAMETER

Um die Schwere der akuten Krankheit besser bewerten zu können, wurden die folgend genannten initialen Laborparameter erhoben:

- Hochsensitives Troponin (hs-Troponin) in ng/l
- Creatinkinase (CK) in U/l
- Kreatinin in mg/dl

Es wurde jeweils der höchste Wert im gewählten Beobachtungszeitraum erfasst. Für das hochsensitive Troponin wurde hierbei ein Beobachtungszeitraum von 6 h gewählt. Für die Creatinkinase und das Kreatinin wurde ein Zeitraum von 24 h festgelegt. Bezüglich des Troponins wurden außerdem nur Werte eingetragen, die zeitlich vor oder während der Koronarangiographie lagen, um postinterventionelle iatrogene Anstiege des Troponins nicht mit zu erfassen. Die Laborwerte wurden auf 2 Nachkommastellen gerundet eingetragen.

3.4.4 KORONARANGIOGRAPHIE-ASSOZIIERTE PARAMETER

Bezüglich der erfolgten Koronarangiographien wurden folgende Parameter erhoben:

- Zugangsweg (radial / femoral / anderer)
- Therapeutische Intervention (ja/nein)
- Von der KHK betroffene Koronargefäße: HS / LAD / LCX / RCA (ja/nein)
- Switches des Zugangswegs (radial zu femoral / femoral zu radial)
- Behandelnde Person
- Verwendete Kontrastmittelmenge in ml
- Dosisflächenprodukt der applizierten Röntgenstrahlung in cGy*cm^2

Ein Koronargefäß wurde als von der KHK betroffen gewertet, sobald eine Lumeneinengung von mindestens 50 % vorlag. Falls ein Switch des Zugangswegs erfolgt ist, so wurde der hauptsächlich für die Diagnostik/Intervention genutzte Zugang als Zugangsweg gewertet. Falls also beispielsweise im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung radial diagnostisch sondiert und anschließend über einen femoralen Zugang therapeutisch interveniert wurde, so wurde als Zugangsweg „femoral“ erfasst.

Bei therapeutischen Interventionen wurden zusätzlich folgende Parameter erfasst:

- Ort & Art der therapeutischen Intervention: HS / LAD / LCX / RCA (keine / PTCA / Stent)
- Erfolg/Misserfolg bei therapeutischer Intervention

Bei der Art der therapeutischen Intervention wurde jedes Koronargefäß einzeln bewertet. Eine 0 wurde notiert, wenn keine therapeutische Intervention in dem Gefäß stattfand. Eine 1 wurde eingetragen, wenn eine PTCA im Gefäß erfolgte. Sobald mindestens ein Stent platziert wurde, so wurde eine 2 notiert. Hierbei wurde nicht weiter differenziert, ob im gleichen Gefäß zusätzlich eine oder mehrere PTCAs erfolgten. Eine Intervention wurde als frustran gewertet, wenn keine PTCA oder Stent-Platzierung erfolgreich durchgeführt werden konnte.

3.4.5 KARDIOVASKULÄR RELEVANTE MEDIKAMENTE

Die im Folgenden genannten kardiovaskulär relevanten Medikamente wurden zum Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt erfasst. Bezüglich der Medikamentenauswahl wurde sich an groß angelegten Studien mit ähnlichem Patient*innen-Kollektiv orientiert (19).

- ASS
- $P2Y_{12}$-Rezeptorinhibitor: Ticagrelor, Clopidogrel, Prasugrel
- OAK
- NOAK
- Statin
- Betablocker
- ACE-Hemmer
- Diuretika: Thiaziddiuretikum, Schleifendiuretikum
- AT1-Rezeptorantagonist
- Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist
- Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI)
- Protonenpumpeninhibitor
- Calciumantagonist

3.5 STATISTISCHE ANALYSE

Vor der statistischen Analyse wurden zunächst im Rahmen eines Gesprächs mit der Statistikberatung der Charité die Methodik der Arbeit, die optimale Vorgehensweise und die für die Fragestellungen adäquaten Tests besprochen. Hierbei fand zunächst ein Termin am 17.05.2021 statt und nach der Umsetzung des empfohlenen Vorgehens ein erneuter Termin am 10.02.2022, um die Methoden und Ergebnisse zu besprechen.

Die deskriptiven Statistiken wurden mittels IBM® SPSS® Statistics Version 29.0.0.0 erstellt. Bei nominalskalierten Variablen wurden die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil bestimmt. Bei den metrisch skalierten Variablen werden die Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben.

Die Charakteristika der Studienpopulation werden separat für die Gesamtgruppe und jeweils für die radiale und femorale Behandlungsgruppe angegeben. Hierbei ist die Gesamtgruppe der Zusammenschluss der radialen und femoralen Behandlungsgruppe.

Generell wurde auf zwei Nachkommastellen gerundet. Eine Ausnahme bilden die im Rahmen der statistischen Testung entstandenen p-Werte, welche auf drei Nachkommastellen gerundet angegeben werden.

3.5.1 PEARSON-CHI-QUADRAT

Um die primären und sekundären Endpunkte dieser Arbeit zu testen, wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test gewählt, da dieser einen Zusammenhang zwischen zwei kategorialen Variablen und dessen Richtung und Stärke untersucht (85). In der Fragestellung sind sowohl die Variable „Zugangsweg“, als auch die primären und sekundären Endpunkte kategorial mit zwei Ausprägungen. Zudem wurde die Stärke des gegebenenfalls vorliegenden Zusammenhangs ermittelt. Die Stichprobengröße erfüllt mit n=539 die Mindestanzahl von 50 und die erwarteten Zellhäufigkeiten sind jeweils größer als 5. Somit sind die Voraussetzungen für den Pearson-Chi-Quadrat-Test erfüllt (85).

Zur statistischen Testung wurde die gesamte Excel-Liste zunächst als Datensatz in IBM® SPSS® Statistics Version 29.0.0.0 implementiert. Anschließend wurde mittels der Funktion „Kreuztabellen“ der Pearson-Chi-Quadrat-Test mit Kontinuitätskorrektur angewendet.

Zum besseren Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen erfolgte zudem eine statistische Analyse mittels Pearson-Chi-Quadrat-Tests um signifikante Unterschiede bezüglich

der Geschlechterverteilung, den betroffenen Gefäßen, den Komorbiditäten und der Aufnahmemedikation herauszuarbeiten.

3.5.2 TESTUNG DER METRISCHEN VARIABLEN

Zudem wurden die folgenden metrisch skalierten Variablen zwischen den beiden Behandlungsgruppen verglichen und auf signifikante Unterschiede getestet:

- Dauer des Ereignisaufenthalts
- Alter zum Diagnosezeitpunkt
- Körpergröße
- Gewicht
- BMI
- Initiale Laborparameter (siehe 3.4.3)
- Verwendete Kontrastmittelmenge
- Dosisflächenprodukt der applizierten Röntgenstrahlung

Bei der Auswahl wurde sich an größeren Studien und Systematic Reviews orientiert und sie wurde durch weitere interessante Parameter ergänzt (49, 62, 86).

Um zunächst auf eine vorhandene Normalverteilung der jeweiligen Variablen zu testen, wurde jeweils der Shapiro-Wilk-Test mittels SPSS verwendet.

Bei vorhandener Normalverteilung der jeweiligen Variablen in der Studienpopulation wurde anschließend der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Bei nicht vorhandener Normalverteilung wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt (87).

Um die Effektstärke bei signifikantem Unterschied auszurechnen, erfolgte bei ähnlicher Gruppengröße die Berechnung des Korrelationskoeffizienten (r) nach Pearson. Der Koeffizient kann einen Wert zwischen 0 und 1 annehmen, wobei 0 keinem Effekt und 1 einem maximalen Effekt entspricht. Nach Cohen werden die Effektstärken wie folgt eingeteilt: 0,1 = schwacher Effekt; 0,3 = mittlerer Effekt; 0,5 = starker Effekt (88).

3.5.3 BINÄR LOGISTISCHE REGRESSION

Statistische Analysen können verzerrt werden, wenn sogenannte Confounder oder Störfaktoren vorliegen. Diese beeinflussen den Endpunkt einer Studie und sind nicht in der eigentlichen Fragestellung/Gruppeneinteilung inbegriffen. Wenn sie in einer Behandlungsgruppe vermehrt

vorliegen, so kann ein vorliegender Zusammenhang verschleiert oder ein nicht vorhandener Zusammenhang angenommen werden.

Als mögliche Confounder dieser Studie werden eine vorbekannte, chronische Niereninsuffizienz und eine Blutung am Interventionszugang angenommen.

Bei diesen beiden unabhängigen Variablen handelt es sich um Charakteristika, die die Mortalität in einem Kausalzusammenhang begünstigen könnten. Patient*innen mit einer vorbekannten Niereninsuffizienz werden in den aktuellen Leitlinien für NSTEMIs als Risikopopulation deklariert und mit einem schlechteren Outcome assoziiert (3, 13). Bezüglich der zweiten unabhängigen Variablen wird in der Literatur beschrieben, dass die Wahl des Zugangswegs ein wichtiger Faktor für Blutungsereignisse sein könnte und dass Blutungen am Interventionszugang das kurz- und längerfristige Outcome maßgeblich beeinflussen können (58).

Um zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen den abhängigen binären Variablen der primären Endpunkte 12- und 24-Monatsmortalität und den unabhängigen kategorialen Variablen „chronische Niereninsuffizienz“ (Ja/Nein) und „Blutung am Interventionszugang“ (Ja/Nein) besteht, wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurde nach den Empfehlungen der Website der Universität Zürich zur statistischen Methodenberatung verfahren (89).

Die Fragestellung für die binär logistische Regression lautet wie folgt:

„Haben die unabhängigen Variablen „chronische Niereninsuffizienz“ und „Blutung am Interventionszugang“ eine Auswirkung auf die Wahrscheinlichkeit, dass die abhängigen Variablen 12- und 24-Monatsmortalität den Wert 1 (Ja) annehmen? Und wie stark ist der Zusammenhang?“

Für die Funktionen des logistischen Regressionsmodells ergeben sich für diese konkreten Fragestellungen:

$$P(12Monatsmortalität = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 \times \text{chronische Niereninsuffizienz} + \beta_2 \times Blutung\ Interventionszugang)}}$$

$$P(24Monatsmortalität = 1) = \frac{1}{1 + e^{-(\beta_0 + \beta_1 \times \text{chronische Niereninsuffizienz} + \beta_2 \times Blutung\ Interventionszugang)}}$$

Hierbei ist „P(12Monatsmortalität=1)“ beziehungsweise „P(24Monatsmortalität=1)“ die Wahrscheinlichkeit, dass die 12- beziehungsweise 24-Monatsmortalität eintreten. „e“ entspricht der Eulerschen Zahl, welche als Basis des natürlichen Logarithmus fungiert. „$\beta_{0/1/2}$“ entsprechen den Regressionskoeffizienten.

Vor der eigentlichen statistischen Testung der Funktion wird eine Korrelation zwischen den beiden unabhängigen Variablen untersucht, da die Aussagekraft der logistischen Regression bei hoch korrelierten unabhängigen Variablen reduziert wäre. Bei der Entscheidung, in welcher Reihenfolge die unabhängigen Variablen in das logistische Modell eingeschlossen werden sollen, spielen zudem etwaige Korrelationen unter den Variablen eine Rolle.

Nach den beschriebenen Überlegungen und Vortestungen wurden die binär logistischen Regressionen mittels SPSS für beide primären Endpunkte berechnet.

Liegt der errechnete EXP(B) einer unabhängigen Variable über 1, so lässt sich berechnen, um wieviel die Wahrscheinlichkeit, dass die abhängige Variable den Wert 1 annimmt steigt, wenn die unabhängige Variable um eine Einheit ansteigt. Diese Wahrscheinlichkeit wird mittels (EXP(B)-1)x100 % berechnet.

3.5.4 PROPENSITY-SCORE MATCHING

Da zwischen den Behandlungsgruppen signifikante Unterschiede bezüglich wichtiger Charakteristika bestehen und die Aussagekraft der Studie dadurch relevant reduziert wird, erfolgte ein Propensity-Score Matching um eine bessere Vergleichbarkeit zu herzustellen. Hierbei wurde das von F. Thoemmes entwickelte SPSS-Plugin verwendet (90). Es wurden drei relevante Vorerkrankungen/Risikofaktoren mit potentiellem Einfluss auf die primären Endpunkte ausgewählt. Die drei gewählten Charakteristika waren hierbei „Vorbekannte KHK“, „Zustand nach Myokardinfarkt (NSTEMI und/oder STEMI)“ und „Chronische Niereninsuffizienz“. Die drei Merkmale liegen alle signifikant häufiger in der femoralen Behandlungsgruppe vor. Als Matching Algorithmus wurde das „Nearest Neighbor Matching“ gewählt. Als Caliper wurde 0,1 gewählt. Hierbei ergab sich ein neues Datenset mit 416 Patient*innen (208 radial & 208 femoral) mit exakt gleichen prozentualen Anteilen bezüglich der drei gematchten Parameter. Anschließend wurde der Einfluss des Interventionszugangs auf die primären Endpunkte in der gematchten Studienpopulation mit n=416 erneut mittels Chi-Quadrat Tests untersucht.

3.6 LITERATUR

Die Literaturrecherche fand auf der Onlinedatenbank Pubmed statt. Hierbei wurden zu mehreren Zeitpunkten (zuletzt am 19.12.2023) die veröffentlichten Arbeiten zu folgenden Suchbegriffe, den englischen Pendants, sowie deren Kombinationen untereinander gesichtet: „PCI“, „Herzkatheter“, „Koronarangiographie“, „Myokardinfarkt“, „Herzinfarkt“, „radial“, „femoral“, „NSTEMI“, „NSTE-ACS“ und „ACS“. Der Zugang zu den Volltexten der Publikationen erfolgte über die

Onlinelizenzen der Charité. Die Publikationen wurden anschließend mittels Clarivate™ EndNote™ 21 verwaltet und zitiert. Im Rahmen der Erstellung dieser Arbeit wurde gemäß den Vorgaben zur Sicherung einer guten wissenschaftlichen Praxis der Charité vorgegangen.

3.7 ETHIKVOTUM

Ein positives Ethikvotum wurde seitens der zuständigen Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin unter der Nummer EA1/243/23 erteilt.

4. ERGEBNISSE

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit tabellarisch, graphisch und textlich präsentiert. Hierbei werden zunächst die Charakteristika der Studienpopulation und der erfolgten Koronarangiographien dargestellt und zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Anschließend wird auf die kardiovaskulär relevante Medikation der Studienpopulation eingegangen. Schließlich werden die statistischen Ergebnisse in Form der primären Endpunkte in der Gesamtgruppe und in der gematchten Studienpopulation, der sekundären Endpunkte und der Subgruppenanalyse vorgestellt. Final werden die Ergebnisse der logistischen Regression und der statistische Vergleich der verwendeten Röntgenstrahlung und Kontrastmittelmenge besprochen.

4.1 CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION

Allgemein	gesamt (n=539)	radial (n=256)	femoral (n=283)	p - Wert
mit Intervention	327 (60,67%)	143 (55,86%)	184 (65,02%)	p=0,030
Ø Ereignisaufenthalt (d)	11,13 ± 10,75	10,10 ± 8,99	12,07 ± 12,06	p=0,285
männlich	380 (70,50%)	190 (74,22%)	190 (67,14%)	p=0,072
weiblich	159 (29,50%)	66 (25,78%)	93 (32,86%)	
Ø Alter (y)	68,00 ± 12,47	67,21 ± 11,65	68,72 ± 13,14	p=0,059
Ø Gewicht (kg) [516]	81,76 ± 18,27	82,79 ± 18,97	80,84 ± 17,61	p=0,348
Ø Körpergröße (m) [515]	1,72 ± 0,09	1,73 ± 0,10	1,71 ± 0,09	p=0,004
Ø BMI (kg/m^2) [514]	27,62 ± 5,50	27,58 ± 5,76	27,66 ± 5,26	p=0,530
Betroffenes Koronargefäß				
Hauptstamm [533]	107 (20,08%)	40 (15,69%)	67 (24,10%)	p=0,015
RIVA/LAD [536]	418 (77,99%)	187 (73,33%)	231 (82,21%)	p=0,013
LCx [536]	342 (63,81%)	148 (58,04%)	194 (69,04%)	p=0,008
RCA [537]	360 (67,04%)	153 (60,00%)	207 (73,40%)	p<0,001
Komorbiditäten				
vorbekannte KHK [537]	251 (46,74%)	95 (37,25%)	156 (55,32%)	p<0,001
Z.n. Myokardinfarkt [537]	128 (23,84%)	45 (17,65%)	83 (29,43%)	p=0,001
art. Hypertonus [537]	417 (77,65%)	195 (76,47%)	222 (78,72%)	p=0,531
Herzinsuffizienz [537]	82 (15,27%)	28 (10,98%)	54 (19,15%)	p=0,009
Niereninsuffizienz [537]	154 (28,68%)	51 (20,00%)	103 (36,52%)	p<0,001
Diabetes mellitus [537]	188 (35,01%)	76 (29,80%)	112 (39,72%)	p=0,016
Adipositas [537]	159 (29,61%)	73 (28,63%)	86 (30,50%)	p=0,636
Initiale Laborparameter				
Ø hs-Troponin (ng/l) [482]	422,17 ± 693,99	352,63 ± 564,92	484,07 ± 786,22	p<0,001
Ø CK (U/l) [533]	485,74 ± 819,05	438,11 ± 718,88	528,78 ± 897,85	p=0,686
Ø Kreatinin (mg/dl)	1,61 ± 1,56	1,36 ± 1,26	1,83 ± 1,75	p<0,001

Tabelle 1 *Charakteristika der Studienpopulation; Einteilung in Gesamtgruppe, radiale und femorale Behandlungsgruppe; Ergebnisse des Vergleichs der radialen und femoralen Gruppe in Form der angegebenen p-Werte*

In Tabelle 1 werden die deskriptiven Charakteristika der Studienpopulation präsentiert. Hierbei werden zum einen die ermittelten Werte für die Gesamtgruppe von 539 Patient*innen, die 256 Patient*innen mit einem radialen Zugangsweg und die 283 Patient*innen mit einem femoralen Zugangsweg dargestellt und verglichen. Die Werte werden hierbei in die allgemeinen Charakteristika, die jeweils von der koronaren Herzkrankheit betroffenen Gefäße, Vorerkrankungen und die initiale Laborkonstellation aufgeteilt. Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf alle Fälle, zu denen die jeweilige Information vorlag. Beispielsweise lagen nicht zu allen Koronarangiographien Daten zu den betroffenen Gefäßen vor. Falls nicht zu allen Patient*innenfällen Informationen zu einem Parameter vorliegen, wird die Anzahl der Fälle mit dieser Information in eckigen Klammern hinter dem Parameter angegeben.

Zunächst zeigt sich, dass in der Gesamtkohorte 47,50 % radial und 52,50 % femoral kathetert wurden. In der femoralen Gruppe wurde signifikant häufiger therapeutisch interveniert (p=0,030). Es zeigt sich ein durchschnittlicher Klinikaufenthalt von 11,13 Tagen vom Diagnosedatum bis zur Entlassung in der Gesamtgruppe. Die radial Intervenierten weisen einen kürzeren Aufenthalt von durchschnittlich 10,10 Tagen, die femoral Intervenierten einen etwas längeren Aufenthalt von durchschnittlich 12,07 Tagen, auf. Die Dauer des Ereignisaufenthalts war in der Gesamtgruppe nicht normalverteilt. Zum Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen erfolgte eine Testung mittels Mann-Whitney-U-Test. Der Unterschied in der Länge des durchschnittlichen Ereignisaufenthalts zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist nicht signifikant mit p=0,285.

In der Gesamtgruppe befinden sich 70,5 % Männer. In der radialen Gruppe sind es mit 74,22 % prozentual etwas mehr Männer, in der femoralen Gruppe mit 67,14 % etwas weniger. Hierbei ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Chi-Quadrat Test (p=0,072).

Bezüglich des durchschnittlichen Alters, Gewichts, Körpergröße und BMI zeigen sich in der radialen und femoralen Gruppe ähnliche Werte. Das Alter zum Diagnosezeitpunkt, das Gewicht und der BMI zeigen im Shapiro-Wilk Test keine Normalverteilung. Im Rahmen einer statistischen Testung weisen die vier Charakteristika in einem Mann-Whitney-U-Test (Alter, Gewicht, BMI) bzw. t-Test von unabhängigen Stichproben (Körpergröße) bis auf die Körpergröße, wobei die radiale Gruppe signifikant größer ist (p=0,004), keine signifikanten Unterschiede auf.

Bezogen auf die von der KHK betroffenen Gefäße sind in jeder der vier Gruppen in absteigender Häufigkeit zunächst die RIVA/LAD (gesamt 77,99 %), dann die RCA (gesamt 67,04 %), dann die LCx (gesamt 63,81 %) und am seltensten der Hauptstamm mit gesamt 20,08 % der Fälle

okkludiert/stenosiert. Wie anhand der p-Werte zu erkennen ist, sind alle Koronargefäße in der femoralen Gruppe signifikant häufiger von einer Stenose betroffen.

Bei den relevanten Komorbiditäten zeigt sich in der Gesamtgruppe am häufigsten ein arterieller Hypertonus (77,65 %), eine vorbekannte KHK (46,74 %) und ein Diabetes mellitus (35,01 %). In der radialen und femoralen Behandlungsgruppe sind dies ebenfalls die drei häufigsten Risikofaktoren in gleicher Reihenfolge. Die femorale Gruppe ist jedoch prozentual bezüglich allen drei Komorbiditäten häufiger betroffen. Wenn man die vorbestehenden Komorbiditäten betrachtet, so fällt auf, dass die femorale Behandlungsgruppe stärker betroffen zu sein scheint. Diese Tendenz zeigt sich bei Betrachtung von Tabelle 1 bei fast allen Vorerkrankungen mehr oder weniger stark ausgeprägt. Die femorale Behandlungsgruppe ist signifikant häufiger von einer vorbekannten KHK ($p<0,001$), einer vorbeschriebenen Herzinsuffizienz ($p=0,009$), einer vorbeschriebenen Niereninsuffizienz ($p<0,001$) und von einem vorbekannten Diabetes mellitus ($p=0,016$) betroffen. Außerdem haben die Patient*innen signifikant häufiger mindestens einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ($p=0,001$). In Bezug auf einen vorbeschriebenen arteriellen Hypertonus und Adipositas ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Bei Betrachtung der durchschnittlichen initialen Laborwerte zeigt sich ebenfalls eine Tendenz mit höheren und damit prognostisch schlechteren Werten bei den femoral intervenierten Patient*innen. Die ausgewählten initialen Laborwerte sind in der Studienpopulation nicht normalverteilt. Um die Tendenz statistisch zu bewerten, erfolgte demnach eine Testung mittels Mann-Whitney-U-Test. Es zeigt sich, dass das initiale hs-Troponin ($p=0,001$) und das initiale Kreatinin ($p<0,001$) in der femoralen Behandlugnsgruppe signifkant höher sind. Hierbei ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von $r=0,18$ für das initiale initiale hs-Troponin und $r=0,16$ für das initiale Kreatinin. Somit ist von einem schwachen bis mittleren Effekt auszugehen.

Bezüglich der initialen CK ergibt sich in der statistischen Testung kein signifikanter Unterschied ($p=0,686$).

4.2 CHARAKTERISTIKA DER HERZKATHETERUNTERSUCHUNGEN

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der primären Koronarangiographien. Hierbei werden zunächst die rein diagnostischen und die zusätzlich therapeutischen Interventionen gegenübergestellt. Anschließend werden die spezifischen Formen der therapeutischen Interventionen präsentiert.

Rein diagnostische HKU (n=212)			Mit therapeutischer Intervention (n=327)		
davon radial	113	53,30%	davon radial	143	43,73%
davon femoral	99	46,70%	davon femoral	184	56,27%
Switches Radial Femoral	8	7,02%	Switches Radial Femoral	23	13,94%
Switches Femoral Radial	1	0,93%	Switches Femoral Radial	1	0,54%

Zugangsweg therapeutische Interventionen

radial (n=143)			femoral (n=184)		
Art der Intervention			Art der Intervention		
1 Gefäß gestented	115	80,42%	1 Gefäß gestented	134	72,83%
2 Gefäße gestented	11	7,69%	2 Gefäße gestented	14	7,61%
3 Gefäße gestented	0	0%	3 Gefäße gestented	1	0,54%
1 Gefäß gestented plus 1 PTCA	4	2,80%	1 Gefäß gestented plus 1 PTCA	4	2,17%
1 Gefäß gestented plus 2 PTCA	0	0%	1 Gefäß gestented plus 2 PTCA	0	0%
1 Gefäß gestented plus 3 PTCA	0	0%	1 Gefäß gestented plus 3 PTCA	1	0,54%
2 Gefäße gestented plus 1 PTCA	0	0%	2 Gefäße gestented plus 1 PTCA	1	0,54%
nur PTCA 1 Gefäß	7	4,90%	nur PTCA 1 Gefäß	13	7,07%
nur PTCA 2 Gefäße	0	0%	nur PTCA 2 Gefäße	1	0,54%
nur PTCA 3 Gefäße	1	0,70%	nur PTCA 3 Gefäße	0	0%
frustran	5	3,50%	frustran	15	8,15%

Tabelle 2 *Charakteristika der Herzkatheteruntersuchungen; oben: separate Charakteristika der rein diagnostischen und der zusätzlich therapeutischen HKUs; unten: detaillierte Charakteristika der therapeutischen Interventionen*

In der Gruppe der rein diagnostischen Katheterisierungen überwiegt der Anteil des radialen Zugangswegs mit 53,30 % leicht. In der Gruppe der therapeutischen Interventionen überwiegt der femorale Zugang (56,27 %). Die therapeutischen Koronarangiographien machen in dieser Arbeit einen Anteil von ca. 60,67 % der gesamten primären Herzkatheteruntersuchungen aus.

Außerdem fällt auf, dass in beiden Gruppen prozentual mehr Switches von einem radialen zu einem femoralen Zugang während den Herzkatheteruntersuchungen stattgefunden haben. In der Gruppe der therapeutischen Angiographien liegt dieser Anteil mit 13,94 % fast doppelt so hoch wie in der Gruppe der rein diagnostischen mit 7,02 %. Hierbei ist es spannend, die Gründe für die 23 Switches von radial nach femoral bei den therapeutischen Interventionen zu betrachten. In 9 (39,13 %) der Fälle war ein Gefäßspasmus der A. radialis Grund für einen Switch. Bei 7 (30,43 %) der Switches erfolgte eine diagnostische Sondierung über den radialen Zugangsweg mit anschließend geplanter therapeutischer Intervention über den femoralen Zugangsweg. Zu den restlichen sechs Crossovern führten frustrane Gefäßpunktionen der A. radialis (4 der 23) oder Gefäß-Kinkings (2 der 23). Zu dem einen Switch von femoral nach radial in der Gruppe der therapeutischen Interventionen hat eine Stenose der A. femoralis communis im Sinne einer pAVK geführt.

In der darunter dargestellten Gruppe der therapeutischen Interventionen werden die Art der erfolgten Eingriffe aufgelistet. Hier ist in beiden Gruppen die mit deutlichem Abstand häufigste Interventionsart die Therapie via einem oder mehrerer Stents eines Koronargefäßes ohne zusätzliche PTCAs oder Stents eines anderen Gefäßes (radial 80,42 %; femoral 72,83 %). Die zweithäufigste Intervention war in beiden Gruppen die Versorgung zweier Koronargefäße mittels Stent/s ohne zusätzliche PTCAs oder Stents anderer Gefäße (radial 7,69 %; femoral 7,61 %). Die dritthäufigste Intervention war in beiden Gruppen die ein oder mehrfache PTCA eines Koronargefäßes ohne Stentimplantation (radial 4,90 %; femoral 7,07 %). Insgesamt zeigt sich eine sehr ähnliche Verteilung der Eingriffsarten zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Bemerkenswert ist außerdem, dass femorale Eingriffe deutlich häufiger (8,15 %) frustran verliefen. Bei den radialen Interventionen waren nur 3,49 % frustran. Dieser Unterschied ist allerdings mit p=0,081 im Pearson-Chi-Quadrat Test nicht signifikant.

Untersucher *innen	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**
gesamt	39	26	1	88	1	26	2	13	81	1	1	1	3	26	56	138	19
radial	1	20	1	48	0	13	1	5	51	1	0	1	2	13	15	70	1
femoral	38	6	0	40	1	13	1	8	30	0	1	0	1	13	51	68	18

Tabelle 3 *Zugangswege in Abhängigkeit von der untersuchenden Person; Zeilen: Aufteilung in gesamte, radiale und femorale Untersuchungen; Spalten: anonymisierte Zuordnung der Untersucher*innen mittels der Zahlen 1-17*

In Tabelle 3 wird die Verteilung der verschiedenen Untersuchenden auf die beiden Zugangswege präsentiert. Informationen zur behandelnden Person sind in 522 Fällen vorhanden. Es zeigen sich neben ausgeglichenen oder zumindest einigermaßen ausgeglichenen Verteilungen, wie beispielsweise Untersucher*in 6 (13 radial, 13 femoral), Untersucher*in 14 (13 radial, 13 femoral), Untersucher*in 16 (70 radial, 68 femoral) und Untersucher*in 4 (48 radial, 40 femoral) auch eindeutige Tendenzen in Richtung einer der beiden Zugangswege. So erfolgten die Koronarangiographien beispielsweise bei Untersucher*in 2 20 Mal über den radialen Zugang und nur 6 Mal über einen femoralen. Ebenso gibt es einige Beispiele für eine deutliche Untersucher*innenpräferenz für den femoralen Zugang (Untersucher*in 15 und 17).

4.3 MEDIKATION

Tabelle 4 zeigt die kardiovaskulär relevante Medikation der Patient*innen zum Aufnahmezeitpunkt und vergleicht diese zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

	Behandlungsgruppe		
Medikamentenklasse	radial	femoral	p - Wert
ASS	49,58%	54,94%	p=0,235
Ticagrelor	9,32%	7,91%	p=0,576
Clopidogrel	7,63%	13,44%	p=0,037
Prasugrel	1,27%	0,79%	p=0,598
OAK	2,12%	2,77%	p=0,643
NOAK	8,47%	8,70%	p=0,931
Statin	40,68%	46,64%	p=0,184
Betablocker	42,80%	56,13%	p=0,003
ACEI	30,08%	35,97%	p=0,167
Thiaziddiuretikum	15,25%	12,65%	p=0,405
Schleifendiuretikum	14,41%	28,85%	p<0,001
ATII	25,85%	24,90%	p=0,810
MRA	6,36%	8,30%	p=0,411
ARNI	1,27%	1,98%	p=0,539
PPI	32,20%	42,69%	p=0,017
Ca-Antagonist	18,64%	24,51%	p=0,116

Info von 489 Patient*innen (90,72%)

Tabelle 4 *Vergleich der Aufnahmemedikation zwischen radialer und femoraler Behandlungsgruppe mit den Ergebnissen des statistischen Vergleichs in Form von p-Werten*

Zudem wurde hierbei auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen getestet. Hierbei zeigt sich, dass in der Aufnahmemedikation der femoralen Gruppe signifikant häufiger Clopidogrel, Betablocker, Schleifendiuretika und Protonenpumpeninhibitoren vorhanden sind. Bei der restlichen Aufnahmemedikation zeigen sich keine signifikanten Tendenzen.

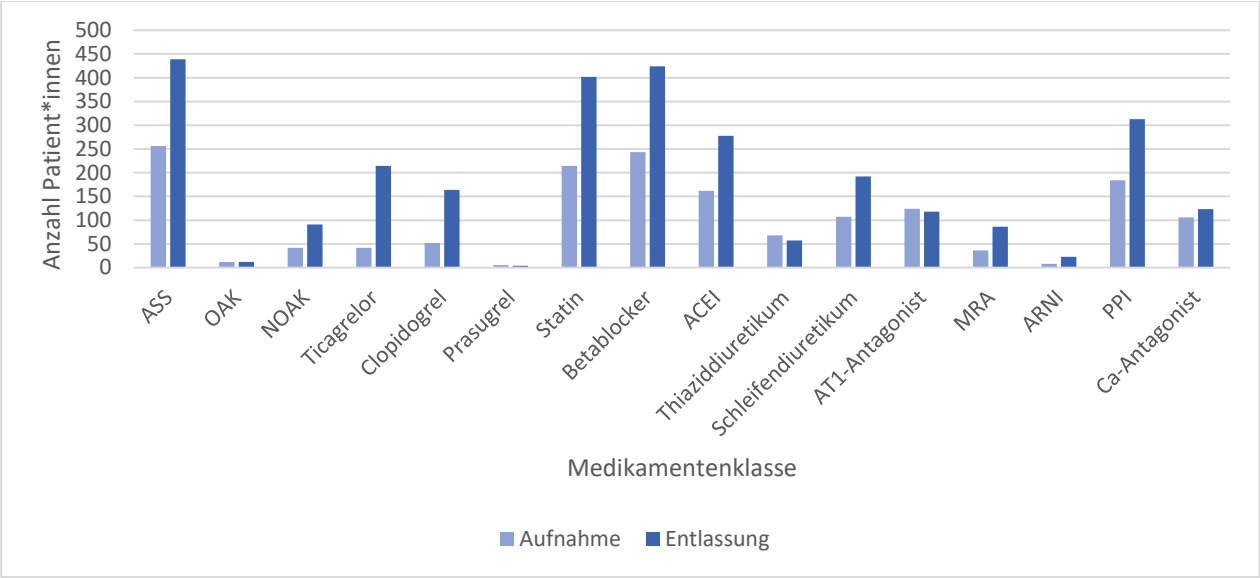

Abbildung 5 Balkendiagramm zur Medikation zum Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt

Abbildung 5 vergleicht die Medikation des gesamten Patient*innen-Kollektivs zum Aufnahme- und Entlassungszeitpunkt. Hierbei waren zu 489 der Patient*innen, was 90,72 % der gesamten Studienpopulation entspricht, Informationen vorhanden. Es zeigen sich teils deutliche Anstiege der prozentualen Werte. Beispielsweise ergibt sich ein Plus von 38,45 % bei den Statinen (Aufnahme 214; Entlassung 402), von 37,43 % bei ASS (Aufnahme 256; Entlassung 439), von 37,02 % bei den Betablockern (Aufnahme 243; Entlassung 424), von 35,17% bei Ticagrelor (Aufnahme 42 ; Entlassung 214) und von 26,38 % bei den Protonenpumpeninhibitoren (Aufnahme 184; Entlassung 313).

4.4 ERGEBNISSE ENDPUNKTE

4.4.1 PRIMÄRE ENDPUNKTE

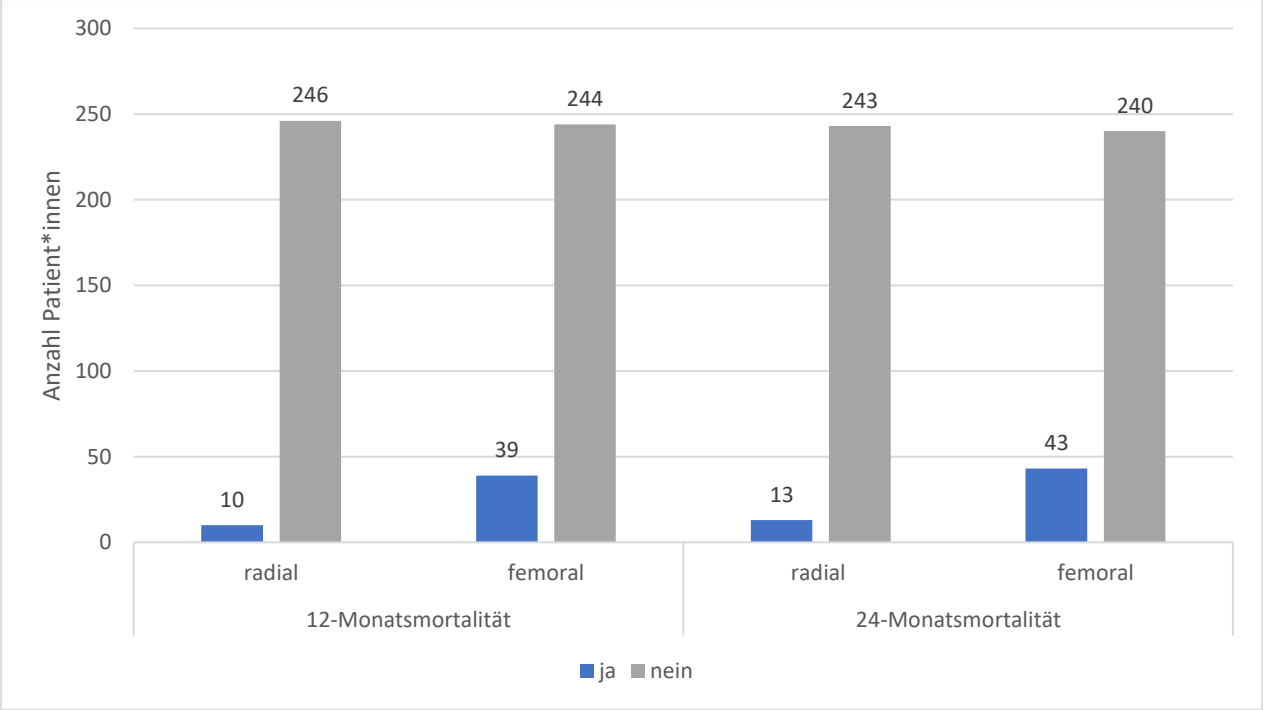

Abbildung 6 Balkendiagramm zu den absoluten Ergebnissen der primären Endpunkte 1. 12-Monatsmortalität und 2. 24-Monatsmortalität in Bezug auf die beiden Zugangswege 1. radial und 2. femoral

12-Monatsmortalität bei internistischer Todesursache

			12-Monatsmortalität		
			nein	ja	gesamt
Interventionszugang	femoral	Anzahl	244	39	283
		% der Behandlungsgruppe	86,22%	13,78%	100%
	radial	Anzahl	246	10	256
		% der Behandlungsgruppe	96,09%	3,91%	100%
gesamt		Anzahl	490	49	539
		% der Behandlungsgruppe	90,91%	9,09%	100%

Tabelle 5 *Kreuztabelle zum primären Endpunkt "12-Monatsmortalität in Abhängigkeit vom Interventionszugang"*

Abbildung 6 und Tabelle 5 präsentieren die absoluten und prozentualen Ergebnisse zum primären Endpunkt der 12-Monatsmortalität in Abhängigkeit vom Zugangsweg. Hierbei sticht heraus, dass 13,78 % in der femoralen Gruppe und 3,91 % in der radialen Gruppe innerhalb von 12 Monaten nach der primären Intervention an einer internistischen Todesursache verstorben sind. Um zu testen, ob dieser prozentuale Unterschied auch eine statistische Signifikanz aufweist, wurde, wie in 3.5.1 besprochen, ein Chi-Quadrat Test durchgeführt.

Der Chi-Quadrat Test ergibt eine zweiseitig asymptotische Signifikanz von p<0,001 für das oben prozentual präsentierte Ergebnis (siehe Tabelle 7). Hierbei haben keine Zellen eine erwartete Häufigkeit von unter 5. Daher muss hierbei nicht auf den exakten Test nach Fischer geachtet werden, da dieser nur bei erwarteten Werten von unter 5 zum Einsatz kommt. Es sind somit signifikant weniger Patient*innen in einem 12-Monatszeitraum nach einer primären Behandlung über den radialen Zugangsweg verstorben. Das Phi und das Cramer-V sind -0,172 und 0,172. Der Kontingenzkoeffizient liegt bei 0,169. Die Ergebnisse weisen ein Signifikanzniveau von p<0,001 auf und somit signifikant. Bei 2x2-Tabellen, wie in unserer Testung, kann Phi Werte zwischen 0 und +1, beziehungsweise -1, annehmen. Je weiter der Abstand von Phi zu 0 ist, desto stärker ist der Zusammenhang. Hierbei wird häufig ab einem Wert von über 0,3 von einem starken Zusammenhang gesprochen.

Somit gilt, dass der Zugangsweg und die 12-Monatsmortalität in einem Zusammenhang stehen (Pearson-Chi-Quadrat=15,859; p<0,001; n=539). Der Zusammenhang ist allerdings nicht sehr stark (Phi=-0,172; p<0,001; Cramer V=0,172; p<0,001; Kontingenzkoeffizient=0,169; p<0,001).

24-Monatsmortalität bei internistischer Todesursache

			24-Monatsmortalität		
			nein	ja	gesamt
Interventionszugang	femoral	Anzahl	240	43	283
		% von Interventionszugang	84,81%	15,19%	100%
	radial	Anzahl	243	13	256
		% von Interventionszugang	94,92%	5,08%	100%
gesamt		Anzahl	483	56	539
		% von Interventionszugang	89,61%	10,39%	100%

Tabelle 6 *Kreuztabelle zum primären Endpunkt "24-Monatsmortalität in Abhängigkeit vom Interventionszugang"*

Analog zum ersten primären Endpunkt werden in Abbildung 6 und Tabelle 6 die absoluten und prozentualen Ergebnisse zur 24-Monatsmortalität in Abhängigkeit vom Interventionszugang präsentiert. Hierbei zeigt sich ebenfalls eine klare Tendenz zugunsten des radialen Zugangsweges. So verstarben innerhalb der 24 Monate nach Primärintervention 15,19 % der femoral intervenierten Patient*innen und lediglich 5,08 % in der radialen Gruppe.

Um diese klare Tendenz auf Signifikanz zu testen, wurde ebenfalls ein Chi-Quadrat Test durchgeführt, dessen Ergebnis in Tabelle 7 präsentiert werden. Dieser zeigt eine Signifikanz von p<0,001. Ein exakter Test nach Fischer war hierbei ebenfalls nicht notwendig. Somit ergibt sich analog zum ersten primären Endpunkt auch in Bezug auf die 24-Monatsmortalität ein signifikanter Vorteil für den radialen Zugang.

Das Phi und das Cramer-V sind 0,166. Der Kontingenzkoeffizient liegt bei 0,163. Das Ergebnis weist hierbei ein Signifikanzniveau von p<0,001 auf und ist somit signifikant. Der Zusammenhang ist auch hier nicht sehr stark (Phi=0,166; p<0,001; Cramer V=0,166; p<0,001; Kontingenzkoeffizient=0,163; p<0,001).

Im Rahmen der statistischen Testung zeigte sich demnach für beide primären Endpunkte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten des radialen Zugangswegs. Hierbei lag der p-Wert bei der 12- und 24-Monatsmortalität jeweils bei <0,001. Die Zusammenhänge sind allerdings in Bezug auf beide primären Endpunkte nicht sehr stark.

	Behandlungsgruppe		
Endpunkt	radial	femoral	p -Wert
12-Monatsmortalität	10 (3,91%)	39 (13,78%)	p<0,001
24-Monatsmortalität	13 (5,08%)	43 (15,19%)	p<0,001

Tabelle 7 Ergebnisse der Chi-Quadrat Tests bezüglich der primären Endpunkte

Zusammenfassend kann die Nullhypothese „Der Zugangsweg (radial vs. femoral) bei einer Herzkatheteruntersuchung hat bei NSTEMI-Patient*innen keine signifikante Auswirkung auf die 12- und 24-Monatsmortalität.“ zugunsten der Alternativhypothese verworfen werden.

4.4.2 ERGEBNISSE NACH PROPENSITY SCORE MATCHING

Allgemein	radial (n=208)	femoral (n=208)	p - Wert
Ø Ereignisaufenthalt (d)	10,18 ± 9,17	11,32 ± 10,42	p=0,622
männlich	158 (75,96%)	140 (67,31%)	p=0,050
weiblich	50 (24,04%)	68 (32,69%)	
Ø Alter (y)	68,31 ± 11,17	67,72 ± 13,52	p=0,937
Ø Gewicht (kg) [397]	81,89 ± 17,36	81,91 ± 18,34	p=0,964
Ø Körpergröße (m) [397]	1,73 ± 0,09	1,71 ± 0,09	p=0,073
Ø BMI (kg/m^2) [396]	27,30 ± 4,84	27,80 ± 5,31	p=0,395
Betroffenes Koronargefäß			
Hauptstamm [411]	37 (17,87%)	45 (22,06%)	p=0,289
RIVA/LAD [414]	154 (74,40%)	163 (78,74%)	p=0,296
LCx [414]	126 (60,87%)	138 (66,67%)	p=0,220
RCA [414]	130 (62,80%)	141 (68,12%)	p=0,256
Komorbiditäten			
vorbekannte KHK	91 (43,75%)	91 (43,75%)	p=1,000
Z.n. Myokardinfarkt	45 (21,63%)	45 (21,63%)	p=1,000
art. Hypertonus	163 (78,37%)	156 (75,00%)	p=0,417
Herzinsuffizienz	26 (12,50%)	30 (14,42%)	p=0,566
Niereninsuffizienz	51 (24,52%)	51 (24,52%)	p=1,000
Diabetes mellitus	69 (33,17%)	80 (38,46%)	p=0,261
Adipositas	58 (27,88%)	66 (31,73%)	p=0,391
Initiale Laborparameter			
Ø hs-Troponin (ng/l) [361]	328,94 ± 515,00	435,80 ± 702,06	p=0,010
Ø CK (U/l) [411]	460,82 ± 773,88	537,70 ± 945,51	p=0,609
Ø Kreatinin (mg/dl)	1,44 ± 1,39	1,65 ± 1,67	p=0,396
Primäre Endpunkte			
12-Monatsmortalität	9 (4,33%)	25 (12,02%)	p=0,004
24-Monatsmortalität	12 (5,77%)	27 (12,98%)	p=0,012

Tabelle 8 Charakteristika der Studienpopulation nach Propensity Score Matching; *Einteilung in radiale und femorale Behandlungsgruppe; Ergebnisse des Vergleichs der radialen und femoralen Gruppe in Form der angegebenen p-Werte*

Wie unter 3.5.4 beschrieben, erfolgte zur Reduktion von möglichen Confoundern ein Matching bezüglich der drei genannten Vorerkrankungen/Risikofaktoren. Die Charakteristika der resultierenden Studienpopulation wird in Tabelle 8 präsentiert. Bei dem resultierenden Datenset mit 416 Patient*innen liegen die drei Risikofaktoren in den beiden Behandlungsgruppen in exakt gleichen prozentualen Anteilen vor. Hierbei gilt es zu erwähnen, dass nach Matching als kollateraler Effekt zudem keine signifikanten Unterschiede bezüglich der einzelnen betroffenen Koronargefäße und der nicht gematchten Vorerkrankungen/Risikofaktoren vorliegen. Bezüglich der ermittelten initialen Laborwerte weist die gematchte Population bis auf das initiale hs-Troponin (p=0,010) ebenfalls keine signifikanten Unterscheide zwischen den Behandlungsgruppen auf. Im Rahmen der statistischen Testung ergibt sich bezüglich des primären Endpunktes „12-Monatsmortalität“ auch in der gematchten Population ein signifikanter Vorteil für den radialen Zugangsweg (radial 4,33 %; femoral 12,02 %; p=0,004). Für den zweiten primären Endpunkt „24-Monatsmortalität“ resultiert ebenfalls ein signifikanter Vorteil beim radialen Zugang (radial 5,77 %; femoral 12,98 %; p=0,012).

4.4.3 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE

Bezüglich der sekundären Endpunkte zeigen sich in der statistischen Testung die in der Tabelle 9 dargestellten Ergebnisse.

	Interventionszugang		
sekundärer Endpunkt	radial (n=256)	femoral (n=283)	p -Wert
30-Tages Mortalität	9 (3,52%)	27 (9,54%)	p=0,005
Access site related bleeding	3 (1,17%)	18 (6,36%)	p=0,002
30-Tages MACE	24 (9,38%)	32 (11,31%)	p=0,463
12-Monats MACE	38 (14,84%)	62 (21,91%)	p=0,035
24-Monats MACE	47 (18,36%)	70 (24,73%)	p=0,073

Tabelle 9 *Ergebnisse der statistischen Testung der sekundären Endpunkte mit absoluten und prozentualen Werten und den Ergebnissen des statistischen Vergleichs in Form von p-Werten*

Alle sekundären Endpunkte liegen in der femoralen Behandlungsgruppe prozentual häufiger vor. Ein signifikanter Vorteil bezüglich des radialen Zugangsweges kann bei der 30-Tagesmortalität (p=0,005), bei den access site related bleedings (p=0,002) und bei den 12-Monats MACE festgestellt werden. Bezüglich den 30-Tages und 24-Monats MACE ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zugangswegen. In der gematchten Studienpopulation ergaben sich für fast alle sekundären Endpunkte übereinstimmende Ergebnisse bezüglich Tendenz und

Signifikanz. Lediglich bei den 12-Monats MACE konnte im Kontrast zur gesamten Studienpopulation kein signifikanter Vorteil gezeigt werden.

4.5 SUBGRUPPENANALYSE

Subgruppe	Behandlungsgruppe radial	Behandlungsgruppe femoral	p -Wert
12-Monatsmortalität			
Männer	8/190 (4,21%)	25/190 (13,16%)	p=0,002
Frauen	2/66 (3,03%)	14/93 (15,05%)	p=0,013
Adipositas	4/73 (5,48%)	8/86 (9,30%)	p=0,363
kein Adipositas	6/182 (3,30%)	30/196 (15,31%)	p<0,001
Niereninsuffizienz	0/51 (0,00%)	21/103 (20,39%)	p<0,001
keine Niereninsuffizienz	10/204 (4,90%)	17/179 (9,50%)	p=0,080
mit therapeutischer Intervention	6/143 (4,20%)	24/184 (13,04%)	p=0,006
24-Monatsmortalität			
Männer	10/190 (5,26%)	27/190 (14,21%)	p=0,003
Frauen	3/66 (4,55%)	16/93 (17,20%)	p=0,015
Adipositas	5/73 (6,85%)	8/86 (9,30%)	p=0,574
kein Adipositas	8/182 (4,40%)	34/196 (17,35%)	p<0,001
Niereninsuffizienz	2/51 (3,92%)	24/103 (23,30%)	p=0,003
keine Niereninsuffizienz	11/204 (5,39%)	18/179 (10,06%)	p=0,085
mit therapeutischer Intervention	8/143 (5,59%)	27/184 (14,67%)	p=0,008

Tabelle 10 Ergebnisse der Subgruppenanalyse bezüglich der 12- und 24-Monatsmortalität in der radialen und femoralen Behandlungsgruppe und den Ergebnissen der statistischen Testung in Form von p-Werten

Wie bereits unter 3.1 geschildert, erfolgten neben der statistischen Testung der Gesamtpopulation auch separate Testungen der beschriebenen Subpopulationen. Die hierbei ermittelten Ergebnisse sind in der oben präsentierten Tabelle 10 dargestellt. Es zeigen sich teils signifikante Unterschiede. So profitieren die Patient*innen mit Adipositas nicht signifikant von einem der beiden Zugangswege (p=0,363 & p=0,574). Patient*innen ohne Adipositas profitieren hingegen

signifikant vom radialen Zugangsweg (beide primäre Endpunkte p<0,001). Außerdem gibt es auffallende Unterschiede zwischen den Kollektiven mit und ohne vorbestehende Niereninsuffizienz. Hierbei ist der radiale Zugang in Bezug auf die primären Endpunkte mit einem signifikant besseren Outcome für Patient*innen mit vorbestehender Niereninsuffizienz assoziiert (p<0,001 & p=0,003). Beim Kollektiv ohne vorbestehende Niereninsuffizienz hat der Zugangsweg keine signifikante Auswirkung auf die primären Endpunkte (p=0,080 & p=0,085). In der Subgruppe der Patient*innen, die neben einer Diagnostik auch therapeutisch kathetert wurden zeigt sich auch ein signifikanter Vorteil pro radialem Zugangsweg (p=0,006 & p=0,008). Im Geschlechtervergleich kann kein derart eindeutiger Unterschied festgestellt werden. So profitierten sowohl Männer als auch Frauen signifikant vom radialen Zugang.

Die Subgruppen wurden zudem in der gematchten Studienpopulation aus 4.4.2. separat auf die primären Endpunkte getestet. Hierbei ergeben sich die gleichen beschriebenen Unterschiede in Bezug auf adipöse/nicht adipöse und niereninsuffiziente und nierensuffiziente Patient*innen. Bemerkenswerterweise ergab sich in der gematchten Population zwar analog zum ursprünglichen Datenset ein signifikanter Vorteil für den radialen Zugang in der Gruppe der Männer auf beide primären Endpunkte. In der Gruppe der Frauen konnte jedoch in der gematchten Population kein signifikanter Vorteil für beide Endpunkte ausgemacht werden. In der Gruppe der therapeutisch intervenierten ergibt sich in der gematchten Population ebenfalls kein Vorteil bei beiden primären Endpunkten.

4.6 BINÄR LOGISTISCHE REGRESSION

Zunächst wurden die beiden unabhängigen Variablen „Blutung am Interventionszugang“ und „chronische Niereninsuffizienz“, wie unter 3.5.3 beschrieben, auf eine Korrelation getestet. Hierbei zeigt sich bei der Testung mittels SPSS zwischen den beiden Variablen zweiseitig keine Korrelation (p=0,143).

4.6.1 12-MONATSMORTALITÄT

Im Rahmen des Omnibus-Tests zeigt sich, dass die Signifikanz des Chi-Quadrat-Tests der Zeile „Modell“ bei p=0,010 liegt. Somit trifft das Modell mit den ausgewählten unabhängigen Variablen „Block 1“ eine bessere Voraussage zur Eintrittswahrscheinlichkeit der abhängigen Variablen als der sogenannte „Block 0“, bei welchem die logistische Regression mit einer Konstanten statt den unabhängigen Variablen gerechnet wird. Das Modell als Ganzes ist somit signifikant und die Analyse kann deshalb fortgesetzt werden.

Als nächstes muss die Signifikanz der Regressionskoeffizienten betrachtet werden. Hierbei wird das Ergebnis des sogenannten Wald-Tests herangezogen. Es zeigen sich hierbei signifikante Werte für beide unabhängigen Variablen (p=0,035 & p=0,025). Durch die Signifikanz der Koeffizienten der unabhängigen Variablen zeigt sich, dass die zugehörigen Regressionskoeffizienten nicht 0 sind. Daher ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Variablen und dem primären Endpunkt „12-Monatsmortalität“ (89). Zusätzlich müssen hierbei die Odds Ratios betrachtet werden. Hierbei zeigt sich, dass für EXP(B) bei beiden unabhängigen Variablen gilt, dass deren 95 % Konfidenzintervalle beide nicht den Wert 1 einschließen. Dies bekräftigt die Annahme eines signifikanten Zusammenhangs.

Wenn man die EXP(B) betrachtet, so lassen sich folgende Schlussfolgerungen formulieren:

1. Falls es zu einer Blutung am Interventionszugang gekommen ist, so stieg die Wahrscheinlichkeit in den 12 Monaten nach der Intervention zu versterben um 214 % an.

2. Falls eine chronische Niereninsuffizienz bestand, so stieg die Wahrscheinlichkeit in den 12 Monaten nach der Intervention zu versterben um 100,4 % an.

4.6.2 24-MONATSMORTALITÄT

Im Rahmen der Analyse des zweiten primären Endpunktes ergibt der Omnibus-Test beim Chi-Quadrat Test eine Signifikanz von p<0,001 und die Analyse kann damit analog zum ersten primären Endpunkt fortgesetzt werden. Bezogen auf die 24-Monatsmortalität können 89,8 % der Fälle korrekt vorhergesagt werden.

Bei Betrachtung des Wald-Tests zeigen sich hier ebenfalls signifikante Werte für die beiden unabhängigen Variablen (Interventionszugang Blutung p=0,017 & chronische Niereninsuffizienz p=0,003). Folglich ergibt sich auch hierbei jeweils ein signifikanter Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen und der 24-Monatsmortalität. Wenn man die Odds Ratio heranzieht, so zeigt sich, dass die 95 % Konfidenzintervalle von EXP(B) ebenfalls nicht 1 einschließen. Somit wird hierbei die These eines signifikanten Zusammenhangs ebenfalls bekräftigt. Die statistische Testung führt hierbei zu folgenden zwei Aussagen:

1. Falls es zu einer Blutung am Interventionszugang gekommen ist, so stieg die Wahrscheinlichkeit in den 24 Monaten nach der Intervention zu versterben um 244,3 % an.
2. Falls eine chronische Niereninsuffizienz bestand, so stieg die Wahrscheinlichkeit in den 24 Monaten nach der Intervention zu versterben um 139 % an.

4.7 KONTRASTMITTELVOLUMEN UND RÖNTGENSTRAHLUNG

	Behandlungsgruppe			
	gesamt (n=539)	radial (n=256)	femoral (n=283)	p - Wert
Ø Kontrastmittelmenge (ml) [529]	159,55 ± 86,60	143,38 ± 78,85	174,03 ± 90,58	p<0,001
Ø DFP applizierte Röntgenstrahlung ($cGy*cm^2$) [505]	4164,84 ± 3603,84	3524,26 ± 3148,37	4731,31 ± 3876,07	p<0,001

Tabelle 11 *Mittelwerte und Standardabweichung „verwendetes Kontrastmittel“ und „applizierte Röntgenstrahlung“ der verschiedenen Behandlungsgruppen mit Ergebnissen des statistischen Vergleichs zwischen radialer und femoraler Gruppe in Form von p-Werten*

Tabelle 11 präsentiert die durchschnittlich verwendete Menge an Kontrastmittel (in ml) und das durchschnittliche Dosisflächenprodukt der Röntgenstrahlung (in $cGy*cm^2$), die im Rahmen des primären Herzkatheters verwendet wurde. Hinter den Parametern wird in eckigen Klammern angegeben, in wie vielen Fällen die jeweilige Information vorliegt. Es fällt auf, dass in der radialen Behandlungsgruppe jeweils im Vergleich zur femoralen Gruppe durchschnittlich weniger Kontrastmittel und Röntgenstrahlung verwendet wurden.

Die verwendete Kontrastmittelmenge und die applizierte Röntgenstrahlung waren in der Studienpopulation nicht normalverteilt. Um die beobachtete Tendenz auf statistische Signifikanz zu testen, wurde dementsprechend ein Mann-Whitney-U-Test verwendet. Hierbei zeigt sich, dass in der femoralen Behandlungsgruppe durchschnittlich signifikant mehr Kontrastmittel und Röntgenstrahlung verwendet wurde (jeweils $p<0,001$). In der gematchten Studienpopulation ergibt sich für beide Parameter die gleiche Tendenz mit jeweils signifikantem Ergebnis.

Um die Effektstärken zu berechnen erfolgte die Berechnung des Korrelationskoeffizienten (r) nach Pearson. Hierbei ergibt sich für die Kontrastmittelmenge $r=0,18$. Für die applizierte Röntgenstrahlung ist $r=0,18$. Die beiden Korrelationskoeffizienten sprechen somit für einen schwachen bis mittleren Effekt des Zugangswegs auf die beiden Variablen.

5. DISKUSSION

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse dieser Arbeit kritisch diskutiert und in den Kontext der aktuellen Datenlage gesetzt. Außerdem wird darauf eingegangen, welche Aspekte im Rahmen zukünftiger Studien weiter untersucht werden müssen.

In den letzten Jahrzehnten konnten bedeutende Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des akuten Myokardinfarkts erzielt werden (7). Dennoch ist die ischämische Herzkrankheit, deren akute Form der Myokardinfarkt ist, weiterhin die häufigste Todesursache weltweit (91). NSTEMIs bilden die häufigste Form der akuten Myokardinfarkte. So machen NSTEMI-Diagnosen inzwischen mehr als die Hälfte der Myokardinfarkte aus (19). Hierbei zeigten sich die Inzidenzraten von STEMIs und instabilen APs von 2005 bis 2015 in Deutschland fallend, während die NSTEMI-Inzidenzraten im gleichen Zeitraum anstiegen (7). Letzteres hängt auch mit der Einführung von hochsensitiven Troponin-Tests zusammen, welche zu einem relativen Anstieg der NSTEMIs in Bezug auf die Gesamtzahl von Myokardinfarkten geführt haben (92). Die Herzkatheteruntersuchung ist bei NSTEMIs Goldstandard und aus dem diagnostischen und therapeutischen Regime nicht mehr wegzudenken (13, 64). Es versterben jedoch weiterhin durchschnittlich 6,6 % der Patient*innen mit einem ACS in Deutschland während des Klinikaufenthalts (STEMI 12,0 %; NSTEMI 6,6 %; instabile AP 0,6 %) (7).

Eine französische Studie von Puyrimat et al. mit 14.423 erfassten Fällen zwischen 1995 und 2015 beschreibt eine deutliche Reduktion der 6-Monats Mortalität bei NSTEMIs von 17,2 % auf 6,9 % zwischen 1995 und 2010. Obwohl es zwischen 2010 und 2015 zu einer weiteren Reduktion der Mortalität bei STEMIs kam, war die NSTEMI-Mortalität in diesem Zeitraum annähernd gleichbleibend (19). Wenn man die ermittelte Mortalität in der Arbeit von Neumann et al. betrachtet, so scheint die NSTEMI-Mortalität auch nach 2015 nicht relevant gesunken zu sein (7).

Um die Frequenz von Folgeerkrankungen und die Mortalität bei NSTEMIs weiter zu senken, sind demnach unter anderem weitere Optimierungen der Akutbehandlung nötig (93).

Multiple Studien und Meta-Analysen haben bisher einen Vorteil des radialen Zugangs beim invasiven diagnostischen, beziehungsweise therapeutischen Regime bei Myokardinfarkt gezeigt und es wird inzwischen seitens der ESC eine klare Empfehlung (Evidenzgrad 1A) zum radialen Zugangsweg bei Koronarangiographien im Rahmen von NSTEMIs ausgesprochen (13). Es gilt hierbei allerdings anzumerken, dass es weiterhin große Lücken im Verständnis der Auswirkungen des Zugangswegs auf das Outcome im Bereich der NSTEMIs gibt (43). Die Datenlage, die zu

einer Favorisierung des radialen Zugangsweges führt, resultiert, wie besprochen, hauptsächlich aus randomisierten Studien, die STEMIs oder Myokardinfarkte im Allgemeinen beleuchten. Bis dato gibt es keine Daten aus RCTs, die hierbei den primären Fokus auf NSTE-ACS/NSTEMIs gelegt haben (43). Die Forschungsgruppe von Bavishi et al. weist dementsprechend in ihrer Meta-Analyse darauf hin, dass weitere Investigationen zum Outcome in Abhängigkeit vom Zugangsweg bei NSTE-ACS-Patient*innen erfolgen sollen (43). Da spezifische Studien zum Outcome bei NSTEMI in Abhängigkeit vom Zugangsweg demnach bislang unterrepräsentiert sind, soll diese retrospektive Arbeit helfen weitere Daten und Erkenntnisse zu liefern. Wie eine Studie von Valgimigli et al. von 2018 betont, ist dabei gerade das längerfristige Outcome wenig erforscht und daher interessant (59). Deshalb legt diese Arbeit den primären Fokus auf die 12- bzw. 24-Monatsmortalität nach der primären Koronarangiographie.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit ausgewertet, diskutiert und in den Kontext der bisher veröffentlichten Literatur, beziehungsweise der aktuellen Studienlage, gesetzt.

5.1 CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION

Das Studienkollektiv von insgesamt 539 Personen weist einen Altersdurchschnitt von 68,00 Jahren (20-98) auf, ist zu 70,5 % männlichen Geschlechts und hat einen durchschnittlichen BMI von 27,62 kg/m^2 (16,98-70,31).

Das durchschnittliche Alter der Gesamtgruppe stimmt hierbei sehr gut mit einer Studie von Schmidt et al. mit 1.549 NSTEMI-Patient*innen überein, wobei das Durchschnittsalter der Gruppe errechnet circa 67,95 Jahre ist (18). Auch in einer groß angelegten französischen Studie mit Daten von über 5.800 NSTEMI-Patient*innen, die zwischen 1995 und 2015 erfasst wurden, ergibt sich ein über den erfassten Zeitraum gleichbleibendes durchschnittliches Alter von 68 Jahren (19). Dieses Charakteristikum stimmt somit genau mit dem in dieser Arbeit überein.

Das sehr ähnliche, beziehungsweise gleiche Durchschnittsalter im Vergleich zu groß angelegten Studien senkt das Risiko eines Selektionsbias und erhöht die Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit.

Bei Betrachtung der Charakteristika der Meta-Analyse „Radial Versus Femoral Access for Percutaneous Coronary Interventions in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome“ von Bavishi et. al aus 2016 (siehe Abbildung 7) stimmen die demographischen Charakteristika dieser Studie zudem mit denen bisheriger Studien überein. Hierbei fällt zudem auf, dass im

Vergleich in fast allen Studien prozentual mehr Männer in der radialen Behandlungsgruppe waren. Dies lässt sich auch in dieser Arbeit feststellen, wobei die prozentualen Anteile gut zu denen der Metaanalyse passen (radial 74,22 % & femoral 67,14 %). Die Metaanalyse bezieht sich jedoch auf NSTE-ACS-Patient*innen und nicht konkret auf NSTEMIs (43).

First Author	Age (years)	Male (%)
Cantor	66/67	72/66*
Hamon	61/63*	76/69*
Iqbal	65/66*	78/63*
Klutstein	65/68*	74/68*
Mehta	63/63	72/71
Park	72/71	34/37
Ratib	NR	NR
Sciahbasi	65/68*	73/66*
Valgimigli	NR	NR

Data are presented as radial/femoral.

Abbildung 7 *Charakteristika (Alter in Jahren und prozentualer Anteil der männlichen Patienten) der inkludierten Studien der Meta-Analyse von Bavishi et al. 2016 (In Anlehnung an (94), mit freundlicher Genehmigung von S.K. Sharma)*

Bezüglich der Geschlechterverteilung ergibt sich auch im Vergleich zur angesprochenen Studie von Puymirat et al. ein sehr ähnlicher Wert. So bestand bei 1.941 erfassten NSTEMI-Patient*innen im Jahr 2015 ein Frauenanteil von 30 % (19). Betrachtet man die Subgruppe der NSTE-ACS der RIVAL Studie mit 5.063 Personen, so ergibt sich ein Frauenanteil von ca. 29 % (62).

In der großen italienischen Beobachtungsstudie „PRESTO-ACS“ von Sciahbasi et al. ergibt sich für die Gruppe der 2.142 NSTE-ACS-Patient*innen ein durchschnittlicher BMI von 27 kg/m^2 (95). Das schwedische SWEDEHEART-Register gibt für die Jahre 2013/2014 bei 20.349 NSTEMI-Patient*innen einen durchschnittlichen BMI von 26,5 kg/m^2 an. Wenn man den Verlauf seit 1995 betrachtet, ist der durchschnittliche BMI der NSTEMI-Patient*innen jedoch kontinuierlich angestiegen, sodass hierbei aktuell von einem etwas höheren BMI, der noch näher an dem dieser Arbeit liegt, ausgegangen werden kann (96). Somit scheint auch in diesem Aspekt eine gute Vergleichbarkeit mit der angenommenen Grundgesamtheit vorzuliegen.

Es fällt auf, dass die Klinikaufenthalte bei radialem Zugang mit 10,10 Tagen durchschnittlich kürzer sind als der Gesamtdurchschnitt mit 11,13 und der der femoralen Gruppe mit 12,07 Tagen. Dieser, wie besprochen, nicht signifikante Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen kann zum einen durch eine bessere Behandlung mit weniger Komplikationen erklärt werden, zum anderen kann es natürlich auch am Zufall oder an Störfaktoren liegen. Es könnte daran liegen, dass

die femorale Gruppe stärker vorerkrankt ist oder daran, dass die akuten Fälle durchschnittlich gravierender als in der radialen Gruppe sind. Andere Studien mit ähnlicher Fragestellung finden jedoch auch kürzere Klinikaufenthalte in der radialen Behandlungsgruppe, wobei zusätzlich eine statistische Signifikanz gezeigt wird (75, 97, 98). Diese Erkenntnis ist wichtig, da ein Zusammenhang zwischen kürzeren Ereignisaufenthalten und besseren kurzfristigen Outcomes bestehen kann und kürzere Klinikaufenthalte außerdem zu geringeren Kosten führen können (98). Insgesamt ist die durchschnittliche Klinikaufenthaltsdauer etwas länger als die in einer Studie von Neumann et al. in Deutschland zwischen 2005 und 2015 ermittelte. Die Studie zeigt einen durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt von 8,6 Tagen bei NSTEMI-Patient*innen (7). Allerdings bezieht sich diese Zahl auf die Gesamtheit der NSTEMI-Patient*innen und nicht wie in dieser Arbeit auf NSTEMI-Patient*innen, bei denen eine Koronarangiographie erfolgte. Dieser Unterschied schränkt die Vergleichbarkeit ein.

Charakteristika der Herzkatheteruntersuchungen:

Wie unter 4.1. gezeigt, ist die Gesamtpopulation auf die beiden Behandlungsgruppen trotz des retrospektiven Charakters der Studie annähernd gleich verteilt (radial 47,5 % & femoral 52,5 %).

In der Gruppe der rein diagnostischen Interventionen überwiegt leicht der Anteil des radialen Zugangswegs. In der Gruppe der therapeutischen Interventionen fällt der prozentuale Anteil des femoralen Zugangs mit 56,27 % im Vergleich höher aus. Da die Entscheidung zur Therapie via PTCA/Stent nicht vor der diagnostischen Sondierung mit Nachweis von Stenosen erfolgen kann, bedeutet dies allerdings nicht, dass der femorale Zugang bewusst häufiger für Interventionen gewählt wurde. Zum höheren Anteil an femoralen therapeutischen Interventionen trägt unteranderem die höhere Rate an Switches von radial nach femoral mit hauptsächlicher Intervention über den femoralen Zugang bei.

Es fällt auf, dass sowohl in der rein diagnostischen, als auch in der therapeutischen Gruppe, mehr Switches von einem radialen zu einem femoralen Zugang während der Herzkatheteruntersuchung stattgefunden haben. In der Gruppe der therapeutischen Koronarangiographien liegt dieser Anteil mit 13,94 % fast doppelt so hoch wie in der Gruppe der rein diagnostischen mit 7,03 %.

Die höheren Crossover-Raten von radial nach femoral im Vergleich zum umgekehrten Crossover decken sich mit den Daten aus groß angelegten Studien (50, 57, 61, 64). Die Daten stammen allerdings hauptsächlich aus Studien, die sich generell mit PCIs oder PCIs bei ACS beschäftigen. In der randomisierten RIVAL-Studie werden für die Subgruppe der NSTE-ACS jedoch ebenfalls

signifikant höhere Crossover-Raten in der radialen Gruppe angegeben (radial 8,4 %; femoral 2,2 %; p<0,0001) (61).

Bei Betrachtung der Gründe für die erfolgten Crossover decken sich die Beobachtungen mit denen der RIVAL-Studie. Hierbei werden Gefäßspasmen der A. radialis ebenfalls als Hauptgrund für einen Switch von radial nach femoral angegeben. Als einer der Hauptgründe für Crossover von femoral nach radial wird passend zur Beobachtung dieser Arbeit eine pAVK aufgeführt (61).

Zudem fällt auf, dass in dieser Arbeit therapeutische Interventionen über den radialen Zugang seltener frustran verliefen, wobei dieser Unterschied nicht signifikant ist (3,49 % radial versus 8,15 % femoral, p=0,081). Somit gelang es den Untersuchenden über den radialen Zugang prozentual häufiger zumindest eine erfolgreiche therapeutische Intervention abzuschließen. Dies bedeutet allerdings nicht, dass dadurch zwangsläufig ein besseres Outcome resultierte. In der Vergangenheit wurde der radiale Zugangsweg in einer Meta-Analyse, die sich mit veröffentlichten RCTs zu PCIs zwischen 1989 und 2003 beschäftigt, mit niedrigeren Erfolgsraten assoziiert. In der Studie ist jedoch im zeitlichen Verlauf der RCTs bereits ein Trend zu ausgeglichenen Erfolgsraten zwischen den beiden Zugangswegen festzustellen (99).

Aktuellere randomisierte Daten zu PCIs, wie die der RIVAL-Studie, zeigen keine signifikanten Unterschiede in den Erfolgsraten zwischen den beiden Zugangswegen (radial 95,4 % vs. femoral 95,2 %; p=0,83) (61). Aktuelle Daten aus Deutschland zwischen 2012 und 2018 zeigen bei NSTEMIs sogar signifikant höhere prozedurale Erfolgsraten bei radialem Zugang (radial 95,3 % vs. femoral 92,3 %; p<0,0009) (65). Hierbei stimmen die Erfolgsraten relativ gut mit denen in dieser Arbeit ermittelten überein (radial 96,51 % vs. femoral 91,85 %). Die Definition von prozeduralem Erfolg variiert hierbei jedoch (65).

Der beobachtete Trend der steigenden Erfolgsraten bei radialem Zugang wird neben technischen und medikamentösen Optimierungen hauptsächlich durch eine steigende Expertise in Bezug auf den radialen Zugangsweg erklärt. Um ähnliche oder sogar bessere Erfolgsraten via radialem Zugang zu erzielen, muss daher zunächst die längere Lernkurve gemeistert werden (99). Dieser vermehrte Lernaufwand könnte sich jedoch letztlich in Form von niedrigeren Komplikationsraten und zumindest ausgeglichenen, gegebenenfalls sogar erhöhten, prozeduralen Erfolgsraten auszahlen.

5.2 PRIMÄRE ENDPUNKTE

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie kann in Bezug auf beide primären Endpunkte ein signifikanter Unterschied zugunsten des radialen Zugangs gezeigt werden. Die p-Werte für die 12-Monatsmortalität und die 24-Monatsmortalität liegen hierbei jeweils bei <0,001. In der gematchten Studienpopulation mit 416 Patient*innen ergibt sich weiterhin jeweils ein signifikanter Vorteil für den radialen Zugangsweg.

Bezüglich der 12-Monatsmortalität deckt sich das signifikante Ergebnis zugunsten des radialen Zugangs mit den statistischen Ergebnissen der großen Meta-Analyse von Bavishi et al. mit ähnlicher Fragestellung. Hierbei wurden insgesamt 34.173 NSTE-ACS-Patient*innen eingeschlossen, wobei 4 % der radialen und 5 % der femoralen Behandlungsgruppe innerhalb eines Jahres verstarben. Die Analyse ergibt einen signifikanten p-Wert von 0,02. Wie bereits besprochen wurde, beschäftigt sich die Metaanalyse jedoch mit NSTE-ACS und nicht spezifisch mit NSTEMIs (43).

Der primäre Endpunkt 24-Monatsmortalität wurde bisher nicht in großen Meta-Analysen, die NSTEMIs oder NSTE-ACS betreffen, betrachtet. Es liegen hierzu lediglich Ergebnisse vor, die generell Outcomes in Abhängigkeit vom Zugangsweg nach PCIs betrachten. Hier zeigt sich beispielsweise in einer Studie von Campelo-Parada et al. mit 1.107 Patient*innen eine signifikant niedrigere Mortalität nach 3 Jahren in der radialen Gruppe (3,9 % vs. 6,9 %; p=0,04) (75). Somit leistet dieser Endpunkt und dessen Ergebnis einen wichtigen Beitrag in der längerfristigen Analyse etwaiger Vorteile einer der beiden Zugangswege.

Wie bereits im Ergebnisteil besprochen wurde, sind die jeweiligen Zusammenhänge zwischen radialem Zugangsweg und verbessertem Outcome in Form der beiden primären Endpunkte in der statistischen Testung als nicht sehr stark zu werten.

5.3 SEKUNDÄRE ENDPUNKTE

Die statistische Testung der sekundären Endpunkte zeigt signifikante Unterschiede zugunsten des radialen Zugangsweges bei der 30-Tages-Mortalität (p=0,005), bei den access site related bleedings (p=0,002) und bei den 12-Monats MACE (p=0,035). Bezüglich der 30-Tages MACE und 24-Monats MACE zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (p=0,463 & p=0,073).

Die bereits mehrfach besprochene Meta-Analyse von Bavishi et al. zeigt zum Endpunkt der 30-Tages Mortalität, beziehungsweise der in-hospital mortality keinen signifikanten Vorteil für eine

der beiden Behandlungsgruppen. So werden hier radial 1,2 % und femoral 2 % beschrieben (p=0,12) (43). Im Gegensatz hierzu kann in dieser Arbeit auch ein signifikanter Vorteil in der 30-Tages Mortalität festgestellt werden. Dieser zeigt sich auch in einer Meta-Analyse von RCTs von Nardin et al., welche sich allerdings allgemein mit PCIs bei ACS beschäftigt. Diese zeigt bei 19.325 Patient*innen eine signifikant niedrigere Mortalitätsrate in der radialen Gruppe (1,8 % vs. 2,5 %; p=0,001). Es gilt allerdings hervorzuheben, dass sich in der Subgruppe der NSTEMI-Patient*innen keine signifikanten Vorteile für eine der beiden Behandlungsgruppen ergeben (1 % radial vs. 1,2 % femoral; p=0,6), obwohl dies bei der Subgruppe der STEMI-Patient*innen der Fall ist (2,6 % radial vs. 3,8 % femoral; p=0,0006) (60). Eine Meta-Analyse von RCTs von Senguttuvan et al. von 2022 untersucht diesen Endpunkt in einer Population von insgesamt 20.122 ACS-Patient*innen. Hierbei zeigt sich bei der 30-Tages Mortalität ein signifikanter Vorteil zugunsten des radialen Zugangs (1,7 % vs. 2,3 %; p=0,004). In einer Subgruppenanalyse dieser Arbeit zu NSTEMI- und STEMI-Patient*innen zeigt sich die gleiche signifikante Tendenz auch bei beiden Subgruppen (50). Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse decken sich somit mit dem Ergebnis dieser Arbeit zum Endpunkt der 30-Tages Mortalität bei NSTEMI-Patient*innen.

Die Ergebnisse zum sekundären Endpunkt „access site related bleeding“ decken sich mit den Beobachtungen der Meta-Analyse von Bavishi et al., wobei in der Meta-Analyse eine 69 % Senkung dieses Endpunkts in der radialen Gruppe mit einem p-Wert von 0,007 berechnet wird (43). In RCTs und Meta-Analysen, die sich allgemein mit PCIs oder mit STEMIs beschäftigen, finden sich ebenfalls Ergebnisse, die für diesen Endpunkt einen signifikanten Vorteil in Hinblick auf den radialen Zugang zeigen (86). Durch den Einsatz von teils multipler antithrombotischer Medikation ist das Risiko für Blutungen bei und nach Koronarangiographien erhöht (43). Blutungsereignisse werden in der Literatur mit negativen Folgen auf das kurz- und längerfristige Outcome assoziiert. Eine mögliche Kausalität wird dabei vermutet (58). Die Blutungskomplikationen werden in der Literatur vor allem mit der Wahl des Zugangsweges assoziiert (64). Passend hierzu zeigt auch die, im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte, logistische Regression einen signifikanten Zusammenhang zwischen access site related bleeding und der längerfristigen Mortalität. Die besprochenen Zusammenhänge und das Ergebnis dieser Arbeit ergeben daher bezüglich dieses Endpunktes einen Vorteil bei radialem Zugangsweg.

Das nicht signifikant unterschiedliche Ergebnis für den Endpunkt „30-Tages MACE“ (p=0,463) deckt sich mit den Ergebnissen der RIVAL-Studie (radial 3,7 % vs. femoral 4 %; p=0,5). Die Studie analysiert 3.507 Patient*innen mit radialem Zugangsweg und 3.514 mit femoralem Zugang. Allerdings beschäftigt sich die Studie allgemein mit PCIs bei ACS. Die Definition von MACE

beinhaltet hierbei erneute Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Tode und nicht Bypass-assoziierte Blutungen. Somit unterscheidet sie sich leicht von der in dieser Arbeit verwendeten Definition, welche nicht Bypass-assoziierte Blutungen nicht einbezieht. In der Subgruppe der NSTE-ACS mit 5.063 Patient*innen konnte ebenfalls kein signifikanter Vorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen gezeigt werden (radial 3,8 % vs. femoral 3,5 %; p=0,49) (61). Die Meta-Analyse von Nardin et al. zeigt ebenfalls keinen signifikanten Vorteil zu diesem Endpunkt in der Gruppe der NSTEMI-Patient*innen (7,6 % radial vs. 8,5 % femoral; p=0,1). Spannenderweise zeigt sie in der Gesamtgruppe aller ACS-Patient*innen (n=18.841) und in der STEMI-Gruppe einen Vorteil für den radialen Zugangsweg in Hinblick auf die 30-Tages MACE (60). Im Gegensatz hierzu zeigt sich in einer Meta-Analyse zu RCTs von Bajraktari et al. mit 29.352 Patient*innen eine signifikant niedrigere MACE-Rate innerhalb von 30 Tagen in der radialen Gruppe (p=0,0007). Diese Studie beschäftigt sich allerdings generell mit PCIs und beleuchtet nicht speziell die Gruppe der NSTEMI-Patient*innen. Die Definition von MACE umfasste in der angesprochenen Meta-Analyse Re-Infarkte, Schlaganfälle und Tode und stimmt somit mit der in der dieser Arbeit verwendeten überein (82). Zusammenfassend deckt sich das Ergebnis dieser Arbeit in Hinblick auf den Endpunkt „30-Tages MACE“ bei teils eingeschränkter Vergleichbarkeit mit bisherigen Analysen zu NSTEMI-Patient*innen.

Zum sekundären Endpunkt „12-Monats MACE“ liefert die Meta-Analyse von Bavishi et al. keine Ergebnisse. Dies hängt mit den unterschiedlichen Definitionen von MACE in den untersuchten Studien zusammen (43). Eine Arbeit von Campelo-Parada et al. analysiert langfristige MACE bei Patient*innen, welche eine PCI erhalten hatten. Hierbei werden demnach nicht speziell NSTEMI-Patient*innen betrachtet. In dieser Studie kann beim Zusammenschluss von Toden, Re-Infarkten und Re-Interventionen nach einer Follow Up Zeit von 3 Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen der radialen und femoralen Gruppe gezeigt werden (18,2 % radial vs. 21,2 % femoral; p=0,29) (75). Die MACE-Definition weicht hierbei leicht von der Definition dieser Arbeit ab. Auch wenn in dieser Arbeit nicht konkret auf die Gruppe der NSTEMI-Patient*innen eingegangen wird und ein noch längerer Zeitraum gewählt wurde, ist es spannend, dass sich das Ergebnis für den sekundären Endpunkt „24-Monats MACE“ dieser Arbeit, soweit vergleichbar, mit der Studie von Campelo-Parada et al. deckt (75).

5.4 SUBGRUPPENANALYSE

Neben der Analyse des gesamten Kollektivs wurde auch eine statistische Testung von relevanten Subgruppen durchgeführt, um diese dann gegenüberstellend zu vergleichen. Dies soll zeigen, ob gewisse Populationen mehr oder weniger von einem der beiden Zugangswege profitieren, um eine individuellere Risikobewertung vornehmen zu können und gegebenenfalls das individuelle Outcome im klinischen Alltag zu verbessern.

Im Rahmen der Subgruppenanalyse zeigt sich sowohl in der weiblichen, als auch in der männlichen Gruppe ein signifikant besseres Outcome in der radialen Gruppe. Einschränkend ist hierbei zu erwähnen, dass der signifikante Vorteil des radialen Zugangsweges auf beide primären Endpunkte in der gematchten Studienpopulation aus 4.4.2 nur in der Gruppe der Männer festzustellen ist. Die geschlechterspezifische Subanalyse ist interessant, da bei Frauen eine mehr als doppelt so hohe Gefahr für Blutungen nach PCIs gezeigt wurde (100). Dies könnte allerdings auch daran liegen, dass Frauen oft in Relation zu ihrem Gewicht und ihrer Nierenfunktion zu hohe Dosen an antithrombotischer Medikation erhalten (101). Bei Frauen handelt es sich also um eine Risikogruppe bei PCIs (102-104). Da Blutungen häufig als einer der Hauptfaktoren für Mortalität nach PCIs betrachtet werden (105, 106), ist es von Interesse die primären Endpunkte dieser Studie geschlechtervergleichend zu betrachten. In dieser Arbeit zeigt sich, wie besprochen, für beide Geschlechter ein signifikanter Vorteil in Bezug auf beide primären Endpunkte. Dieses Ergebnis deckt sich mit einer Meta-Analyse von Huang et al. von 2016, welche sich mit Geschlechterunterschieden im Outcome nach PCIs im Allgemeinen beschäftigt. Diese zeigt einen Vorteil bezüglich Blutungskomplikationen und MACE für den radialen Zugangsweg. Die Endpunkte decken sich demnach nicht mit den primären dieser Arbeit. Dennoch ist es interessant, dass sich dieser signifikante Vorteil, wie die primären Endpunkte dieser Arbeit, in beiden Geschlechtern zeigt (103). Dadurch, dass Blutungskomplikationen ein wichtiger Faktor für Mortalität sind und der Überbegriff „MACE“ Tode einschließt, lassen diese Ergebnisse trotzdem eine gewisse Vergleichbarkeit zu. Außerdem ist es wichtig, dass Frauen bisher in Arbeiten zu dieser Thematik unterrepräsentiert sind, was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt (13). Dementsprechend sollte in zukünftigen Arbeit der Fokus verstärkt auf Frauen gerichtet werden, da diese, wie besprochen, eine Risikogruppe darstellen und demnach überproportional von Optimierungen der Koronarangiographie profitieren könnten. Paradoxerweise zeigen große Datensammlungen wie das amerikanische CathPCI Register mit 2.820.874 erfassten PCIs, dass der radiale Zugangsweg trotz mehrfach belegter Vorteile in der Risikogruppe der Frauen signifikant seltener eingesetzt wird (radial 29,8 % vs. femoral 33,1 %; $p<0,01$) (79). In dieser

Arbeit ist der prozentuale Anteil der Frauen in der radialen Behandlungsgruppe ebenfalls geringer (radial 25,78 % vs. femoral 32,86 %). Der Unterschied ist in dieser Arbeit jedoch nicht signifikant (p=0,072).

Im Vergleich der adipösen Patient*innen (BMI ≥ 30 kg/m^2 oder Adipositas in der Vorgeschichte) zu den nicht adipösen zeigt sich, dass bei der adipösen Gruppe keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das primäre Outcome in Abhängigkeit vom Zugangsweg bestehen (p=0,363 & p=0,574). Im Gegensatz hierzu ergeben sich in der nicht adipösen Kohorte signifikante Effekte (bei beiden primären Outcomes p<0,001). Über Gründe hierfür kann nur spekuliert werden. Es könnte allerdings zum Beispiel daran liegen, dass bei Blutungskomplikationen an der Zugangsstelle bei einer schlankeren Person gut an der radialen Handseite komprimiert werden kann, um so eine stärkere Blutung zu verhindern. Die bessere Komprimierbarkeit liegt, wie bereits besprochen, an dem oberflächlichen und damit gut erreichbaren Verlauf der Arteria radialis (61). Dies könnte sich bei Personen mit höherem BMI und damit einhergehend mehr subkutanem Fett schwieriger gestalten. Es ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass der BMI ein indirektes und nicht optimales Maß für den Anteil an Körperfett ist, weil beispielsweise der Anteil von Körperfett und Muskulatur am Gesamtgewicht nicht betrachtet wird (107). Bei femoralem Zugangsweg ist die Möglichkeit zur Komprimierung anatomisch bedingt deutlich schwieriger, was allerdings auch bei schlankeren Menschen der Fall ist. Zusammenfassend könnte dies erklären, warum in dieser Studie nicht adipöse Menschen signifikant von einem radialen Zugang profitieren. Bei dieser Patient*innengruppe könnten entstehende Blutungen am Zugangsweg möglicherweise besser gestoppt werden. Zusätzlich zeigt eine retrospektive Analyse von Payvar et al., dass im Vergleich zwischen Normalgewichtigen (BMI 20-25 kg/m^2) und extrem Übergewichtigen (BMI > 40 kg/m^2) Blutungsereignisse signifikant häufiger in der normalgewichtigen Gruppe auftreten (108). Hierzu liefert auch eine Studie von Honda et al. von 2012 interessante Ergebnisse. Sie zeigt, dass der BMI in der Gruppe der Patient*innen mit Blutungskomplikationen signifikant niedriger ist, als in der Gruppe ohne Blutungen (21,7 ± 3,07 vs. 23,6 ± 3,75; p=0,0002) (109). Dies könnte erklären, weshalb in dieser Arbeit normalgewichtige mit einem BMI von unter 30 kg/m^2 signifikant von einem radialen Zugangsweg profitieren. Die RIVAL-Studie von Jolly et al. zeigt bei diesem Subgruppenvergleich, dass das primäre Outcome in der Gruppe der Personen mit einem BMI von ≤35 kg/m^2 seltener in der radialen Behandlungsgruppe vorkommt. In der Gruppe der Personen mit einem BMI ab 35 kg/m^2 ist es umgekehrt und mehr Personen mit femoralem Zugangsweg sind betroffen. Diese Ergebnisse sind allerdings nicht signifikant und das primäre Outcome besteht aus einem Zusammenschluss von Toden, Re-Infarkten, Schlaganfällen und nicht CABG-assoziierten

Blutungen zum Zeitpunkt von 30 Tagen nach PCI. Somit unterscheidet sich das Outcome von denen dieser Arbeit. Zudem werden in dieser Arbeit andere Gruppeneinteilungen vorgenommen. Außerdem ist es erwähnenswert, dass die RIVAL-Studie auch in der Gesamtgruppe, wie bereits zuvor besprochen, keinen signifikanten Vorteil für einen der beiden Zugangswege herausarbeiten konnte (61). Eine Studie von McDonagh et al. von 2016 untersucht Unterschiede im Outcome nach PCIs in unterschiedlichen BMI Gruppen. Hierbei zeigt sich, dass es zu signifikant besseren Ergebnissen in Hinblick auf Blutungsereignisse in der radialen Gruppe kommt. Dieser Effekt ist interessanterweise in der Gruppe mit BMI unter 25 kg/m^2 (radial 1,2 % vs. femoral 2,8 %; p=0,002) und der Gruppe mit BMI über 40 kg/m^2 (radial 0,8 % vs. femoral 2,4 %; p=0,004) am stärksten (110). Da die Unterteilung der Subgruppen und die primäre Endpunkte hier anders gewählt wurden, lassen sich die Ergebnisse nicht optimal miteinander vergleichen. Dennoch lässt sich der festgestellte Unterschied in der nicht adipösen Gruppe auch in anderen Arbeiten beobachten.

Beim Vergleich der Patient*innen mit und ohne vorbestehende Niereninsuffizienz zeigt sich, dass die Subgruppe mit Niereninsuffizienz signifikant von einem radialen Zugang profitiert (p<0,001 & p=0,003). Im Gegensatz hierzu zeigt sich in der Kohorte ohne Niereninsuffizienz kein signifikanter Vorteil (p=0,080 & p=0,085). Ähnliche Tendenzen haben sich bereits in einer Meta-Analyse von Latif et al. gezeigt. Die Meta-Analyse untersucht das Outcome nach PCIs bei Patient*innen mit einer chronischen Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1.73m^2). Das Einschlusskriterium für eine chronische Niereninsuffizienz einer GFR von < 30 ml/min/1.73m^2 deckt sich nicht mit dem dieser Arbeit. In dieser Arbeit wurde jede vorbeschriebene chronische Niereninsuffizienz als solche gewertet, wobei keine GFR von < 30 ml/min/1.73m^2 nötig war. Die Meta-Analyse von Latif et al. zeigt einen signifikanten Vorteil für den radialen Zugangsweg in Hinblick auf die kurzfristige Mortalität und Blutungskomplikationen (111). Dies könnte zum einen daran liegen, dass Patient*innen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz teils eine Antikoagulation benötigen, um die Thrombosegefahr bei Nierenersatzverfahren zu senken. Die Blutungsgefahr könnte in der niereninsuffizienten Gruppe ebenfalls durch erhöhte Harnstoffwerte im Serum entstehen. Dies hängt mit einer durch die Urämie gestörten Thrombozyten-Funktion und einer daher erhöhten Blutungsneigung zusammen. Zusätzlich führt die Urämie beispielsweise zur urämischen Gastroenteritis, welche wiederum gastrointestinale Blutungen zur Folge haben können (112). Hierdurch erhöht sich folglich das generelle Blutungsrisiko, was wie oben beschrieben bei radialen Zugang durch bessere externe Komprimierbarkeit bei Blutung am Gefäßzugang besser therapierbar ist. Dementsprechend zeigt diese Arbeit analog zur angeführten Meta-Analyse in der

Risikogruppe der Niereninsuffizienten – bei abweichenden Definitionen - einen klaren Vorteil in Bezug auf die längerfristige Mortalität bei radialem Zugang.

5.5 MEDIKATION

Beim Vergleich der Aufnahmemedikation zwischen den beiden Behandlungsgruppen kann bei den meisten Medikamentenklassen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Dieses Ergebnis weist auf eine gewisse Homogenität der Behandlungsgruppen in dieser Hinsicht hin und verbessert somit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse. In wenigen Medikamentenklassen stellt man jedoch, wie zuvor besprochen, signifikante Unterschiede fest. Die bei der femoralen Gruppe häufiger verwendeten Betablocker (42,80 % vs. 56,13 %, p=0,003) könnten damit zusammenhängen, dass die femorale Gruppe signifikant häufiger eine vorbekannte KHK beziehungsweise einen Zustand nach Myokardinfarkt aufweist. Die Betablocker könnten dadurch signifikant häufiger in der Aufnahmemedikation der femoralen Gruppe sein.

Das signifikant häufiger vorhandene Clopidogrel in der Aufnahmemedikation der femoralen Gruppe könnte gleichermaßen erklärt werden. Die femorale Gruppe weist signifikant häufiger einen Zustand nach Myokardinfarkt auf und könnte somit eher unter einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung stehen. Clopidogrel ist hierbei das am häufigsten verwendete Medikament in der Kombination mit ASS (13).

Gastrointestinale Blutungen sind die häufigste Ätiologie größerer Blutungsereignisse im Rahmen vom ACS (113). Die femorale Gruppe, weist wie beschrieben, signifikant häufiger einen Zustand nach Myokardinfarkt auf und hat womöglich aus diesem Grund signifikant häufiger Clopidogrel im Sinne einer DAPT in der Vormedikation. Wegen der damit verbundenen erhöhten Blutungsgefahr wird daher in den Leitlinien empfohlen, einen Protonenpumpeninhibitor zu verwenden, wenn Patient*innen unter einer Monotherapie mit ASS oder einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung stehen (13). Dies könnte erklären, weshalb die femorale Gruppe signifikant häufiger einen Protonenpumpeninhibitor in der Vormedikation aufweist.

Die Schleifendiuretika könnten signifikant häufiger in der Vormedikation der femoralen Gruppe sein, weil diese Gruppe deutlich häufiger eine vorbekannte Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz aufweist und diese daher Schleifendiuretika zur Regulation des Volumenhaushalts eher benötigen könnten.

Wie unter 2.6.4 beschrieben nimmt die medikamentöse Nachsorge und Tertiärprävention nach Myokardinfarkt neben Änderungen in den Lebensgewohnheiten eine wichtige Rolle ein. Diese soll eine erneute Stenose im Stent oder im Gefäß verhindern, den Progress einer KHK verlangsamen, beziehungsweise stoppen und die Sauerstoffversorgung der Kardiomyozyten verbessern (11). Hierbei ist es spannend, sich die Medikationsänderungen der Patient*innen-Population unserer Studie anzusehen. Dadurch, dass bei 46,74 % eine KHK vorbekannt war und bei 23,84 % ein Zustand nach Myokardinfarkt bestand, hatten bereits einige Patient*innen vor dem akuten Ereignis Medikation der Tertiärprävention in ihrem Medikationsplan. In Bezug auf eine empfohlene duale Thrombozytenaggregationshemmung hatten 89,78 % ASS und zusammengerechnet (Ticagrelor, Prasugrel, Clopidogrel) 78,12 % einen zweiten Thrombozytenaggregationshemmer in der Entlassmedikation. Hierbei hatte keine Person mehr als einen $P2Y_{12}$-Rezeptorantagonist. Wegen des dadurch erhöhten Blutungsrisikos ist es interessant, dass 64,01 % einen Protonenpumpeninhibitor in der Entlassungsmedikation hatten. Hierdurch kann die Gefahr für entstehende gastrointestinale Blutungen reduziert werden. 82,21 % hatten mit einem Statin ein lipidsenkendes Mittel in der Entlassmedikation. Um ein negatives Remodeling des Myokards zu reduzieren, werden ACE-Inhibitoren, oder alternativ ATI-Inhibitoren oder ARNIs in den Leitlinien empfohlen. Zusammengerechnet ergaben diese drei Medikamentenklassen zum Entlassungszeitpunk 85,86 %. Betablocker werden ebenfalls empfohlen, da diese zum einen die muskuläre Herzarbeit reduzieren und dadurch folglich antiischämisch wirken. Zum anderen haben sie antiarrhythmische Eigenschaften. Zum Entlassungszeitpunkt haben 86,71 % Betablocker in ihrer Medikation. Bei Betrachtung der Prozentzahlen, welche weitestgehend zwischen 80 und 90 % liegen, fällt auf, dass die medikamentösen Performance Measures der Leitlinien zur Nachsorge und damit die Tertiärprävention umgesetzt wurden (12, 13). Dass die Prozentzahlen nicht noch höher sind, könnte an individuellen Kontraindikationen der einzelnen Patient*innen liegen (114). Dieses Ergebnis ist von großer Bedeutung, da die Einnahme dieser Medikamente in der Nachsorge nach einem NSTEMI eindeutig von den Leitlinien empfohlen wird, und eine Adhärenz hierbei nachweislich die Mortalität senkt (12, 114).

5.6 KONTRASTMITTEL UND RÖNTGENSTRAHLUNG

Die statistische Testung der durchschnittlich verwendeten Kontrastmittelmenge und Röntgenstrahlung zeigt eine signifikante Inhomogenität mit mehr Verwendung aufseiten der femoralen Behandlungsgruppe. Dieses Ergebnis ist zunächst bemerkenswert, da in der Literatur grundsätzlich häufiger von einer gegensätzlichen Tendenz gesprochen wird. Diese bezieht sich jedoch generell auf Daten von PCIs und nicht spezifisch auf PCIs/Koronarangiographien bei NSTEMIs (37).

Kontrastmittel

Die Untersuchung der durchschnittlich applizierten Menge an Kontrastmittel ist von großem Interesse, da ein Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen einer der Hauptgründe für ein akutes Nierenversagen nach PCI darstellt und letzteres die Mortalitätswahrscheinlichkeit erhöht (115, 116). Somit sollte das Ziel immer darin liegen so wenig Kontrastmittel wie möglich einzusetzen (13).

In der Vergangenheit wurde der radiale Zugangsweg teilweise mit durchschnittlich höheren verwendeten Mengen an Kontrastmittel assoziiert, was mit den technischen Herausforderung des Zugangswegs und der damit verbundenen, längeren Lernkurve erklärt wird (53, 117).

Eine Meta-Analyse mit 13 inkludierten RCTs mit insgesamt 3.165 Patient*innen von Shah et al. aus 2017 zeigt allerdings keinen signifikanten Unterschied in der durchschnittlich verwendeten Kontrastmittelmenge zwischen radial und femoral intervenierten Patient*innen (p=0,901). Allerdings waren in den meisten der hierbei untersuchten RCTs vor allem bezüglich des radialen Zugangswegs erfahrene Ärzt*innen involviert und die Meta-Analyse bezieht sich nicht speziell auf NSTEMI-Patient*innen (118). Das deutsche QuiK Register mit 20.129 NSTEMI-Patient*innen, die zwischen 2012 und 2018 eine Herzkatheteruntersuchung erhalten haben, zeigt jedoch wie diese Arbeit sogar eine signifikant geringere Menge an verwendetem Kontrastmittel in der radialen Behandlungsgruppe (radial 66,2 ml ± 39,2 ml; femoral 73,8 ml ± 45,1 ml; p<0,0009) (65).

Die Datenlage kann durch die breitere Adaptation und eine steigende Expertise bezüglich des radialen Zugangsweg erklärt werden. Durch steigende Erfahrung in Bezug auf radiale PCI konnte eine signifikante Reduktion der verwendeten Kontrastmittelmenge gezeigt werden (117).

Patient*innen mit chronischer Niereninsuffizienz bilden eine Risikogruppe und haben eine schlechtere Prognose bei NSTEMIs und im Allgemeinen bei PCIs (13, 111). In dieser Arbeit und

in einer groß angelegten Meta-Analyse konnte ein signifikanter Vorteil des radialen Zugangswegs in Bezug auf die Mortalität bei Patient*innen mit einer chronischen Niereninsuffizienz gezeigt werden (111). Diese Gruppe könnte also von einem radialen Zugangsweg profitieren. Trotzdem wird diese Risikogruppe häufig nicht leitliniengerecht therapiert (13). Trotz der gezeigten signifikanten Vorteile, zeigt eine retrospektive Kohortenstudie mit Daten des amerikanischen CathPCI Registers einen niedrigeren Anteil an Nieren-Insuffizienten in der radialen Behandlungsgruppe. Hierbei wurden 2.820.874 PCIs zwischen 2007 und 2012 in über 1300 Standorten in den USA erfasst (79). In dieser Arbeit sind ebenfalls signifikant weniger Patient*innen mit Niereninsuffizienz in der radialen Behandlungsgruppe. Ein Grund für den häufiger genutzten, femoralen Zugang könnten bereits bestehende oder in der Zukunft angestrebte arterio-venöse Shunts am Unterarm sein (118). Durch den radialen Zugang kann es zu radialen Gefäßverschlüssen kommen, wodurch die Möglichkeit einer Dialyse über einen Unterarmshunt verloren gehen kann (111). Die langsamere Adaptation des radialen Zugangswegs in der Risikogruppe der Niereninsuffizienten könnte jedoch auch mit dem beschriebenen Vorurteil einer generell höheren, nötigen Kontrastmittelmenge bei diesem Zugangsweg zusammenhängen (118). Ein weiterer Punkt, der für einen radialen Zugang sprechen könnte sind häufigere Embolien der renalen Gefäße durch die Passage der abdominalen Aorta mit folglich höherer Rate an akuten Nierenschädigungen (siehe 2.6.3) (53).

Um dieser Risikogruppe den möglichen Vorteil eines besseren Outcomes zu ermöglichen, bedarf es daher einer konsequenten Anwendung der aktuellen Leitlinien und weiterer konkreter Forschung in Form von RCTs und Meta-Analysen, um aufzuklären, warum der radiale Zugangsweg trotz vermeintlicher Vorteile systematisch seltener bei Niereninsuffizienten genutzt wird.

Röntgenstrahlung

Trotz den vermuteten Vorteilen des radialen Zugangswegs haben unter anderem Bedenken über eine höhere Strahlenbelastung die klinische Adaptation verzögert (119).

Die Strahlenbelastung sollte so gering wie möglich gehalten werden, weil sie beispielsweise zu Pathologien der Haut und zu einer frühzeitigen Kataraktbildung führen kann (120, 121). Außerdem erhöht sie das generelle Risiko für die Entstehung einer Krebserkrankung. Somit stellt die Menge an Strahlenbelastung ein Risiko für Patient*innen und die behandelnde Person dar (122, 123).

Eine Metaanalyse mit über 19.000 Patient*innen aus dem Jahr 2015 zeigt ein signifikant höheres Dosisflächenprodukt „DFP“ bei therapeutischen Koronarangiographien via radialem Zugang

(p=0,02). Bei rein diagnostischen Koronarangiographien ergab sich ebenfalls ein höheres durchschnittliches DFP in der radialen Gruppe, wobei diese Tendenz nicht signifikant war (p=0,06) (121).

In der genannten Metaanalyse wurde eine durchschnittlich 30s längere Durchleuchtungszeit in der radialen Behandlungsgruppe festgestellt (121). Dies wird vor allem durch die herausfordernde Passage von der Arteria radialis in die Arteria brachialis und die Passage der Aorta ascendens erklärt (37). Die Studie beschreibt allerdings auch, dass sich der zeitliche Unterschied in der Durchleuchtungszeit zwischen 1996 und 2014 um 75 % reduziert hat (von 2 min auf ca. 30 s; p<0,0001) (121).

In einer Substudie der RIVAL-Studie wurde unter anderem das Dosisflächenprodukt der angewandten Röntgenstrahlung zwischen der radialen und femoralen Behandlungsgruppe verglichen. Es zeigt sich ebenfalls, dass in der Gesamtgruppe und in den meisten Subgruppen mehr Strahlung in der radialen Gruppe nötig war. Allerdings sieht man beispielsweise bei high volume radial centern (mindestens 147 PCIs pro Jahr pro behandelnde Person) & bei den NSTE-ACS-Patient*innen, dass, wie in dieser Arbeit, mehr Strahlung in der femoralen Gruppe nötig war (49). Auch wenn diese Tendenzen in der RIVAL-Studie nicht signifikant waren und sich die RIVAL-Studie generell auf ACS-Patient*innen bezieht, so könnte dies erklären, warum es zu den genannten Ergebnissen in dieser Arbeit gekommen ist.

In der Arbeit von Jolly et al. wird beschrieben, dass das Volumen an Herzkatheteruntersuchungen und die damit zusammenhängende Erfahrung den wichtigsten Faktor für eine niedrigere Strahlenbelastung darstellen. Dieser Zusammenhang wird als unabhängig vom Zugangsweg beschrieben (49). Eine starke Reduktion der Strahlendosis durch steigende Erfahrung und Übung wird auch in einer Meta-Analyse von Plourde et al. beschrieben (121).

Das deutsche QuiK-Register zeigt passend hierzu in der Gesamtgruppe der PCIs mit 189.917 erfassten Prozeduren zwischen 2012 und 2018 ein signifikant geringeres, durchschnittliches Dosisflächenprodukt in der radialen Behandlungsgruppe (radial 27,75 Gy*cm^2; femoral 33,42 Gy*cm^2; p<0,0009). Zur Subgruppe der NSTEMIs wurden hierzu keine Daten präsentiert. (65). Durch den Anstieg in der Benutzung des radialen Zugangswegs (65) und die damit steigende Expertise können somit anfängliche Unterschiede zwischen den Zugangswegen in der Strahlenbelastung ausgeglichen werden und es kann wie gezeigt sogar zu einer signifikant niedrigeren Strahlendosis bei radialem Zugangsweg kommen.

Das im Vergleich signifikant niedrigere, durchschnittliche Dosisflächenprodukt der Röntgenstrahlung in der radialen Behandlungsgruppe in dieser Arbeit könnte daher eventuell durch eine hohe radiale Expertise der behandelnden Ärzt*innen erklärt werden.

Zusammenfassend unterstreicht dies die Notwendigkeit von systematisch geförderten Trainingsprogrammen in Bezug auf den radialen Zugangsweg bei Koronarangiographien, um die generelle Expertise weiter zu steigern und die möglichen Vorteile für Patient*innen und Untersuchende zu nutzen.

5.7 STÄRKEN

Studiendesign

Die Stärken dieser retrospektiven Studie ergeben sich zunächst daraus, dass die Fragestellung und die entsprechend relevanten Parameter vor der Datenerhebung klar festgelegt wurden. Letzteres erhöht die Reliabilität. Die Endpunkte dieser Arbeit und deren Definitionen orientieren sich am Standard anderer Arbeiten mit ähnlichen Fragestellungen, um eine gute Vergleichbarkeit mit den dort präsentierten Daten herzustellen. Außerdem ergibt sich eine hohe Fallzahl von insgesamt 539 Patient*innen, welche dabei hilft, vorhandene, signifikante Unterschiede herauszuarbeiten.

Repräsentative Charakteristika & externe Validität

Eine weitere Stärke sind die zuvor beschriebenen ähnlichen Charakteristika der Studienpopulation im Vergleich zu großen Studien und Meta-Analysen.

So ergeben sich beispielsweise 29,5 % weibliche Patientinnen im Gesamtkollektiv. Dies liegt sehr nahe an den demographischen Daten einer Studie von Schmidt et al. (circa 30,60 % weibliche Patient*innen in der NSTEMI-Gesamtgruppe), welche 1.549 Patient*innen mit einer NSTEMI-Diagnose in Deutschland zwischen 2010 und 2014 untersucht (18).

Außerdem liegen die Charakteristika der Studienpopulation bezüglich des durchschnittlichen Alters wie unter 5.1 beschrieben sehr nah an denen der größten zu dieser Fragestellung vorliegenden Meta-Analyse. Interessanterweise ergibt sich auch eine sehr ähnliche Verteilung der Geschlechter bezogen auf die beiden Behandlungsgruppen (43). Der durchschnittliche BMI der Studienpopulation liegt zudem sehr nah an den in groß angelegten Studien beschriebenen Werten (95). Einzelne Vorerkrankungsraten, wie ein Zustand nach Myokardinfarkt sind ebenfalls ähnlich zu den Daten der Studie von Schmidt et al. In dieser Arbeit haben 23,75 % der Patient*innen einen

Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, in der Gesamtgruppe der NSTEMIs bei Schmidt et al. circa 22,79 %. (18). In der Subgruppe der NSTEMIs der RIVAL Studie zeigt sich mit 21,53 % ebenfalls ein ähnlicher Wert (62). In der Arbeit von Pyumirat mit 5.844 erfassten NSTEMI-Patient*innen zwischen 1995 und 2015 (95 % davon mit Koronarangiographie im Klinikaufenthalt) ergibt sich mit 24,45 % ebenfalls ein ähnlicher Wert (19).

Die Vorerkrankungsraten in dieser Arbeit bezüglich eines arteriellen Hypertonus (77,80 %) und eines Diabetes mellitus (35,07 %) decken sich gut mit den ermittelten Werten in der retrospektiven Arbeit von Yeh et al., welche sich jedoch generell mit ACS beschäftigt (arterieller Hypertonus 76 % & Diabetes mellitus 32 %) (17). Die Rate an Diabetes mellitus stimmt auch in etwa mit der ermittelten Prozentzahl in der Arbeit von Neumann et al. (32,28 %) überein, welche 1.331.514 NSTEMIs zwischen 2005 und 2015 in Deutschland erfasst. Hierbei ergibt sich auch ein annähernd ähnlicher Wert für eine chronische Niereninsuffizienz (in dieser Arbeit 28,68 %; Neumann et al. 25,37 %). Von dem genannten Patient*innenkollektiv wurden jedoch nur 60,2 % angiographiert (7). Bei Betrachtung der Charakteristika der Koronarangiographien fällt zudem auf, dass sich der Anteil der therapeutischen PCIs an allen primären Herzkatheteruntersuchungen dieser Arbeit mit ca. 60 % mit dem beschriebenen Anteil bei NSTEMIs des klinischen Updates von Bhatt et al. deckt (124).

Die beschriebenen, ähnlichen demographischen Daten im Vergleich zur Literatur begünstigen eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse und senken die Gefahr eines Selektionsbias. Somit ist in vielerlei Hinsicht von einer repräsentativen Patient*innen-Population auszugehen. Dies erhöht die externe Validität der Studienergebnisse.

Homogenität der Behandlungsgruppen

Eine Stärke der Arbeit sind zudem die trotz retrospektiver Erhebung gut verteilten Behandlungsgruppen mit 256 Patient*innen in der radialen und 283 in der femoralen Behandlungsgruppe (47,50 % radial & 52,50 % femoral).

Es zeigen sich im Vergleich zwischen den Patient*innen der radialen und der femoralen Gruppe homogene Charakteristika ohne signifikante Unterschiede in Bezug auf durchschnittliches Alter, Geschlecht, Gewicht und BMI. Zusätzlich gilt es hervorzuheben, dass sich die Verteilung der betroffenen Gefäße (RIVA/LAD > RCA > LCx > HS) mit den meisten Studien aus der Arbeit von Gandhi et al. deckt (86). Die Reihenfolge der betroffenen Gefäße nach prozentualer Häufigkeit ist auch zwischen den beiden Behandlungsgruppen dieser Arbeit gleich, was die Vergleichbarkeit verbessert. Was ebenfalls sehr positiv hervorzuheben ist, ist die sehr ähnliche Verteilung der

Interventionsarten bei den therapeutischen Interventionen, wie in Tabelle 2 zu sehen ist. Außerdem kann, wie beschrieben, bei dem Großteil der erfassten kardiovaskulär relevanten Medikamente kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Trotz des retrospektiven Charakters ist durch die genannten Punkte eine gewisse Homogenität zwischen den Behandlungsgruppen zu konstatieren, was mögliche Störfaktoren reduziert und die Vergleichbarkeit zwischen den beiden Gruppen erhöht.

Propensity Score Matching

Das durchgeführte Propensity Score Matching bezüglich der drei angesprochenen Vorerkrankungen/Risikofaktoren resultiert in einem Datenset mit exakt gleichen prozentualen Anteilen der drei Parameter in beiden Behandlungsgruppen und einer weiterhin hohen Fallzahl von n=416. Zudem ergaben sich bei weiteren möglichen Confoundern, wie die zuvor allesamt einzeln signifikant häufiger betroffenen Koronargefäße oder die restlichen nicht gematchten Vorerkrankungen in der gematchten Population keine signifikanten Unterschiede mehr. Bezogen auf die initialen Laborparameter ergeben sich mit Ausnahme des hs-Troponins ebenfalls keine residualen, signifikanten Unterschiede.

In der gematchten Studienpopulation zeigt sich weiterhin ein signifikanter Vorteil des radialen Zugangsweges auf beide primären Endpunkte. Das Propensity Score Matching erhöht die Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsgruppen, reduziert mögliche Confounder und steigert somit die Aussagekraft der durchgeführten Studie. Es gilt jedoch anzumerken, dass ein Propensity Score Matching nicht als gleichwertiger Ersatz einer prospektiven, randomisierten Studie zu verstehen ist.

5.8 LIMITATIONEN

Studiendesign & Informationsbias:

Das Studiendesign und somit auch die Ergebnisse dieser retrospektiven Arbeit unterliegen jedoch auch gewissen Limitationen. Durch den retrospektiven Charakter sind die erfassten Patient*innen nicht randomisiert einer der beiden Behandlungsgruppen zugewiesen. Zudem erfolgte die Studie monozentrisch am Standort des Virchow-Klinikums der Charité Berlin und weder die Behandler*innen, noch die Patient*innen wurden bezüglich des gewählten Zugangsweges verblindet. Letzteres wäre aufgrund der Art der Intervention jedoch auch nicht umsetzbar.

Dadurch, dass die Datenerfassung in das SAP-Kliniksystem vor Beginn der Studie durch mehrere verschiedene Personen durchgeführt wurde, lassen sich hier menschliche Fehler in der Dokumentation nicht ausschließen. Außerdem mussten fehlende Daten akzeptiert werden und konnten nicht nachträglich ermittelt werden. So gab es nicht zu allen gewünschten Parametern der Studienpopulation, der Herzkatheter-Charakteristika und der entstandenen Komplikationen Daten. Eine Limitation in der Datenerhebung stellt außerdem dar, dass lediglich Re-Hospitalisierungen in der Charité erfasst worden sind. Somit liegen Daten bezüglich der Endpunkte nur vor, wenn die Patient*innen innerhalb des Betrachtungszeitraumes nach Initialereignis wieder in die Ursprungsklinik, beziehungsweise zu einem anderen Standort der Charité Berlin, gekommen sind. Die beschriebenen Limitationen können demnach zu einem Informationsbias geführt haben. Das heißt, dass die Daten und folgenden Ergebnisse an sich fehlerbehaftet sein können. Außerdem führen sich unterscheidende Definitionen einzelner Endpunkte wie beispielsweise „MACE“ in der Literatur zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit.

Vergleich mit der Grundgesamtheit & möglicher Selektionsbias:

Wie unter 5.7 beschrieben, stimmen einige Charakteristika des gesamten Studienkollektivs gut mit denen anderer Arbeiten überein. Hierbei sind vorallem das ähnliche Durchschnittsalter, die Geschlechterverteilung, der durchschnittliche BMI und der prozentuale Anteil mit einem Zustand nach Myokardinfarkt zu nennen.

Es gibt jedoch auch einzelne Charakteristika bei denen sich im Vergleich zur Literatur eine Divergenz ergibt.

Bezüglich eines vorbekannten Diabetes mellitus zeigen sich in der Literatur bei NSTEMI-Patient*innen häufig deutlich niedrigere Werte. So werden im Vergleich zu dieser Arbeit (35,01 % in der Gesamtgruppe) in der RIVAL Studie für die Subgruppe der Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkte 22,1 % angegeben (62). In der Studie von Pyumirat mit 5.844 NSTEMI-Patient*innen sind es auch lediglich 26,68 % mit einem vorbekannten Diabetes (19). Im schwedischen SWEDEHEART Register wird für die Jahre 2013/2014 bei 20.349 erfassten NSTEMIs ein Wert von 28,8 % angegeben (96).

Bezogen auf einen vorbekannten arteriellen Hypertonus finden sich in der Literatur ebenfalls meist niedrigere Angaben. In dieser Arbeit wurde ein Anteil von 77,65 % in der Gesamtgruppe ermittelt. In den besprochenen Arbeiten von Pyumirat et al. (61,67 %) und Szummer et al. (67,9 %) sind die prozentualen Anteile deutlich geringer.

Zusammenfassend stellt sich die Frage, ob es in dieser Arbeit zu einem Selektionsbias gekommen ist. Dies bedeutet, ob gewisse Patient*innen eher in die Studie eingeschlossen wurden. Es ist wichtig, diesen Bias zu vermeiden, da die erhobene Stichprobe möglichst repräsentativ für die Grundgesamtheit sein sollte, um möglichst valide Daten zu generieren. Die Grundgesamtheit meint im Rahmen dieser Arbeit NSTEMI-Patient*innen, die einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen werden. Somit ist nicht die Gesamtheit der NSTEMI-Patient*innen gemeint, da gesündere beziehungsweise morbidere Patient*innen mit NSTEMI aufgrund ihres besseren beziehungsweise schlechteren Gesundheitszustandes nicht kathetert werden. Beim Vergleich der Studiencharakteristika mit großen Meta-Analysen mit katheterisierten NSTEMI-Patient*innen, wie beispielsweise der von Bavishi et al. zeigt sich, dass das Patient*innen-Kollektiv dieser Studie in vielen Charakteristika der angenommenen Grundgesamtheit entspricht und somit eine gute Vergleichbarkeit vorhanden ist. Zudem stimmen manche Vorerkrankungsraten mit denen in der Literatur angegebenen gut überein.

Andererseits ergeben sich bezüglich einzelner Vorerkrankungen in dieser Arbeit im Vergleich zu Arbeiten mit einem ähnlichen Studienkollektiv höhere prozentuale Werte. Dies könnte bedeuten, dass das Patient*innenkollektiv dieser Arbeit teils stärker vorerkrankt ist. Das könnte daran liegen, dass die Charité als Uniklinikum tendenziell eher schwerere/komplexere Fälle behandelt. In dieser Hinsicht könnte demnach ein Selektionsbias vorliegen, wobei das Patient*innen-Kollektiv in dieser Arbeit im Vergleich zur Grundgesamtheit in manchen Aspekten stärker vorerkrankt ist.

Zu einem Freiwilligenbias ist es nicht gekommen, da alle Patient*innen mit den erfüllten Einschlusskriterien retrospektiv und anonym in die Studie aufgenommen wurden, ohne sich aktiv darauf zu bewerben.

Selektionsbias Behandlungsgruppen:

Beim Vergleich der beiden Behandlungsgruppen fallen mehrere Inhomogenitäten zwischen der radialen und der femoralen Gruppe auf.

So weist die femorale Behandlungsgruppe prozentual mehr weibliche Patientinnen auf. Hierbei gilt es allerdings zu betonen, dass die Meta-Analyse von Bavishi et al. eine ähnliche Geschlechterverteilung zwischen den Behandlungsgruppen zeigt. Wie bereits unter 5.1 besprochen stimmen die Daten hierzu sehr gut mit denen dieser Arbeit überein (siehe Abbildung 7). Diese Beobachtung lässt einen systematischen Selektionsbias vermuten und der Zusammenhang sollte in zukünftigen Studien untersucht werden.

Wenn man die betroffenen Gefäße, die Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Behandlungsgruppen betrachtet, so fällt wie besprochen auf, dass die femorale Behandlungsgruppe in fast jeder Hinsicht stärker vorbelastet ist. Wie unter 4.1 demonstriert, sind die Unterschiede hierbei bezüglich allen betroffenen Koronargefäßen und einigen Vorerkrankungen signifikant.

Dadurch, dass jedes Koronargefäß signifikant häufiger betroffen war, lässt sich die These aufstellen, dass die koronare Herzkrankheit in der femoralen Gruppe insgesamt stärker ausgeprägt war. Hierbei ist insbesondere der signifikant häufiger betroffene Hauptstamm hervorzuheben. Eine Stenose des Hauptstamms ist stark mit einer schlechten kurz- und langfristigen Prognose assoziiert (125). Es gilt allerdings zu betonen, dass in dieser Arbeit jede Stenose über 50 % des Lumens erfasst wurde und hierbei keine Differenzierung in den letztendlichen Grad der Stenose erfolgte. Somit besteht die Möglichkeit, dass die Gefäße in der femoralen Gruppe zwar signifikant häufiger über 50 % stenosiert waren, aber die Stenosen in der radialen Gruppe stärker ausgeprägt waren.

Bezüglich der Vorerkrankungen/Risikofaktoren ergibt sich ein ähnliches Bild. So liegt beispielsweise häufiger ein Zustand nach bereits überstandenem Herzinfarkt vor. Bei Betrachtung vergleichbarerer Studien, wie die im Systematic Review von Gandhi et al. aus dem Jahre 2015 Inkludierten, decken sich diese allerdings mit der hier festgellten Inhomogenität. So zeigen sich in den präsentierten Studien ebenfalls prozentual mehr Patient*innen mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte in fast allen femoralen Behandlungsgruppen (86).

Bezogen auf eine chronische Niereninsuffizienz war die femorale Gruppe ebenfalls stärker belastet (20 % radial versus 36,52 % femoral, $p<0,001$). Ein höherer Anteil an Niereninsuffizienten zeigt sich auch in fast allen Studien der Meta-Analyse von Bavishi et al. (43). Eine Studie von Feldman et al. beschreibt ebenfalls, dass der radiale Zugangsweg seltener bei Patient*innen mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte oder mit einer vorbekannten chronischen Niereninsuffizienz eingesetzt wird (79). In Bezug auf die Diabetiker*innen zeigt sich auch in der Meta-Analyse von Bavishi et al. in den meisten erfassten Studien ein höherer Anteil in den femoralen Behandlungsgruppen (43).

In Bezug auf die Vorerkrankungen lässt sich jedoch analog zu den betroffenen Gefäßen keine Aussage über das Ausmaß treffen. In dieser Arbeit wird nicht differenziert, wie viele Myokardinfarkte in der Vorgeschichte bestehen, wie ausgeprägt die vorbekannte Niereninsuffizienz ist und wie gut oder schlecht der vorbeschriebene Diabetes eingestellt ist.

Zusätzlich fällt wie zuvor besprochen auf, dass relevante initiale Laborwerte, wie das hs-Troponin und das Kreatinin in der femoralen Gruppe im Durchschnitt signifikant höher sind. Das hs-Troponin hat neben der diagnostischen Funktion auch eine prognostische Aussagekraft in Bezug auf die kurz- und längerfristige Mortalität (13). Das Serumkreatinin hat wie das hs-Troponin auch eine prognostische Funktion, wobei höhere Werte mit einem schlechteren Outcome assoziiert werden. Beide Laborwerte fließen zudem in den am besten validierten Risikoscore beim ACS, den GRACE Score, ein (13). Zusammengefasst sprechen die Unterschiede in den initialen Laborwerten ebenfalls für eine gewisse Inhomogenität zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Trotz der unter 5.7 besprochenen Homogenität zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf generelle Populationscharakteristika ergeben sich demnach auch einige signifikante Inhomogenitäten in Bezug auf das Risikoprofil der Behandlungsgruppen. Die femorale Gruppe scheint in vielerlei Hinsicht schwerer vorerkrankt/mehr Risikofaktoren aufzuweisen. Es könnte daher ein Selektionsbias in Bezug auf die Verteilung auf die beiden Behandlungsgruppen vorliegen. Um die genannten Inhomogenitäten zu eliminieren und eine verbesserte Vergleichbarkeit herzustellen, erfolgte das beschriebene Propensity Score Matching.

Performance Bias:

Außerdem kann es zu einem sogenannten Performance-Bias gekommen sein. Dieser bezeichnet eine Verzerrung durch individuelle Unterschiede in der Behandlung der Patient*innen.

Im Idealfall wäre jeder Patient*innenfall und die Behandlung bis auf die untersuchte Variable der Forschungsfrage gleich. Zunächst ist jeder einzelne Krankheitsfall jedoch einzigartig, unterschiedlich schwere Fälle werden unter der Diagnose NSTEMI subsummiert und Patient*innen wurden primär nicht weiter anhand von Komorbiditäten oder anderen Patientencharakteristika in Subgruppen unterteilt. Zudem ist die Behandlung des NSTEMIs via Herzkatheter ein sehr komplexes und individuelles Verfahren. Somit ist nicht allein der Zugangsweg, wie es für die Aussage der Studie ideal wäre, unterschiedlich, sondern einzelne Prozeduren können stark voneinander abweichen. So variieren zunächst die Erfahrungslevel und demnach Fähigkeiten der einzelnen Untersucher. Zudem unterscheiden sich gegebenenfalls die Erfahrungslevel der Untersuchenden in Bezug auf die beiden untersuchten Zugangswege. Außerdem wurde ein Teil der Patient*innen lediglich diagnostisch kathetert, andere erhielten lediglich eine oder mehrere PTCAs, wieder andere Stents mit oder ohne begleitende PTCAs. Zudem variieren die begleitend eingesetzten Medikamente und Medikamentendosen. Teilweise erfolgten nach dem in dieser Arbeit betrachteten primären Herzkatheter weitere

Koronarangiographien, welche teils auch über einen anderen Zugangsweg erfolgten, was zu einem Störfaktor führt. Neben der primären Herzkatheter-Behandlung über einen der beiden Zugangswege wurde den Patient*innen folglich ein komplexes Behandlungskonzept zuteil. Es entstehen außerdem Unwägbarkeiten durch die zeitliche Festsetzung der primären Endpunkte, da in den ein bzw. zwei Jahren nach der Primärbehandlung viele Faktoren das Outcome beeinflussen und somit nicht jeder Todesfall direkt mit dem benutzten Zugangsweg zusammenhängt. Dadurch sind die Fälle untereinander sehr unterschiedlich und es ist schwer zu beurteilen, ob dadurch relevante Inhomogenitäten zwischen den Gruppen entstanden sind. Es gilt allerdings anzumerken, dass dies auch bei den groß angelegten randomisierten Studien der Fall ist. Hierbei sind ebenfalls alle Fälle individuell und die Behandlungskonzepte auch nicht gänzlich genormt.

Durch den in dieser Arbeit absichtlich länger gewählten Betrachtungszeitraum für die primären Endpunkte sind zudem eine erhöhte Anzahl an Störfaktoren nach der eigentlich relevanten Behandlung via Herzkatheter immanent. Allerdings wäre es nicht umsetzbar, die Verläufe vor und nach Klinikentlassungen so zu normen, dass diese Confounder nicht bestünden.

Laut dem ärztlichen Leiter des Herzkatheterlabors des Virchow Klinikums erfolgt der Großteil der Koronarangiographien am Virchow Klinikum der Charité über einen radialen Zugangsweg (Stand 12/2023). Die in der Literatur beschriebene Mindestanzahl von 80 radialen Prozeduren pro Untersucher*in pro Jahr zur signifikanten Komplikationsreduktion (74) soll an diesem Standort in der Regel erreicht werden. Um die Ergebnisse dieser Arbeit richtig einzuordnen, ist es unabdingbar das Level der radialen Expertise der Behandelnden einzubeziehen. Durch die anzunehmende radiale Versiertheit der Behandelnden werden etwaige Vorteile des radialen Zugangswegs eher in Form von besseren Outcomes deutlich. Die radiale Expertise der Behandelnden muss zudem beim Vergleich mit anderen Arbeiten berücksichtigt werden, um die Ergebnisse sinnvoll miteinander vergleichen zu können.

Korrelation & Kausalität:

Es gilt außerdem anzumerken, dass die ermittelte Korrelation bezüglich des Zugangsweges und der primären und sekundären Endpunkte nicht zwingend gleichbedeutend mit einer zugrundeliegenden Kausalität ist. Wie beschrieben spielen sowohl von der Patient*innenseite als auch von Seiten der Therapiekonzepte zahlreiche Faktoren eine Rolle. Hierbei ist nicht auszuschließen, dass etwaige Confounder oder der Zufall die Ergebnisse beeinflussen.

Confounder:

Um zu testen, ob Störfaktoren/Confounder vorliegen, erfolgte zusätzlich eine binär logistische Regression mittels SPSS (siehe 3.5.3 & 4.6).

Hierbei wurde auf einen Zusammenhang der unabhängigen Variablen „Blutung am Interventionszugang“ und „chronische Niereninsuffizienz“ auf die primären Endpunkte getestet. Es zeigt sich hierbei ein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden unabhängigen Variablen und der 12-, als auch der 24-Monatsmortalität. Insbesondere bei der Variablen „Blutung am Interventionszugang“ zeigt sich dieser Zusammenhang auch bereits im Rahmen großer RCTs und Meta-Analysen (43, 61, 106, 126). Durch den Einsatz von antithrombotischen Medikamenten entsteht in der Akutbehandlung eine erhöhte Blutungsneigung, die das Risiko für mehrere Komplikationsarten erhöht (43). Diese Arbeit zeigt hierbei für den sekundären Endpunkt „access site related bleeding“ einen deutlichen Vorteil für den radialen Zugang (1,2 % radial versus 6,4 % femoral, p=0,002). Dies passt gut zu den Ergebnissen der Meta-Analyse von Bavishi et al., welche ein 69 % geringeres Blutungsrisiko an der Punktionsstelle bei der radialen Methode mit einer Signifikanz von p=0,007 errechnet (43). Das Ergebnis der binär logistischen Regression für diese unabhängige Variable deckt sich also mit den Beobachtungen der bisher verfügbaren Daten. Es ist jedoch hierbei schwer möglich diese Variable in zukünftigen Studien auszuklammern, da das Blutungsrisiko sicher einer der Faktoren ist, die eng mit der Mortalität zusammenhängen. Allerdings könnte hierbei noch ein Propensity Score Matching zwischen den Behandlungsgruppen erfolgen, um die Mortalität unabhängig von Blutungsereignissen wie „access site related bleeding“ zu betrachten. Hierbei könnten sich neue Zusammenhänge darstellen, oder es könnte die Hypothese unterstützen, dass der Anstieg in der Mortalität vor allem mit Blutungskomplikationen im Zusammenhang steht.

Bezogen auf die unabhängige Variable „chronische Niereninsuffizienz“ zeigt die binär logistische Regression ebenfalls einen klaren Einfluss auf beide primären Endpunkte. Dies deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen bisheriger Studien zum Einfluss einer vorbestehenden Niereninsuffizienz. So ist das Risiko nach einer Koronarangiographie Blutungen oder Schlaganfälle zu erleiden, in der Gruppe der chronisch Nierenerkrankten erhöht. Ebenfalls ist von längeren Klinikaufenthalten und einer erhöhten Mortalitätswahrscheinlichkeit auszugehen (127). Auch bezüglich der vorbekannten, chronischen Niereninsuffizienz zeigt sich eine signifikante Inhomogenität zwischen der radialen und der femoralen Gruppe, wobei die femorale Gruppe

stärker belastet war (20 % radial vs. 36,52 % femoral, p<0,001). Es ist somit davon auszugehen, dass das Ergebnis der Gesamtpopulation durch die beiden Confounder beeinflusst wurde.

Aufgrund dieser Erkenntnis sollte in zukünftigen prospektiven Studien eine Randomisierung im Rahmen von RCTs erfolgen und bei retrospektiven Studien zumindest auf ein Matching bezüglich relevanter Vorerkrankungen, wie zum Beispiel eine vorbekannte, chronische Niereninsuffizienz, (wie in dieser Arbeit erfolgt) geachtet werden. Hierdurch könnten bekannte und unbekannte Confounder besser eliminiert werden, um den reinen Einfluss des Zugangswegs isolierter bewerten zu können.

5.9 SCHLUSSFOLGERUNG

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit ergibt sich eine signifikant niedrigere 12- und 24-Monatsmortalität nach Koronarangiographien über einen radialen Zugangsweg bei NSTEMI-Patient*innen. Dieser signifikante Vorteil kann auch in den Subgruppen der Männer, der Frauen, der nicht-Adipösen, der Niereninsuffizienten und in der Subgruppe der therapeutisch Intervenierten gezeigt werden. In den Subgruppen der Adipösen und der nicht-Niereninsuffizienten ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gefäßzugängen. Außerdem zeigen sich eine signifikant niedrigere kurzfristige Mortalität und signifikant weniger Blutungen am Interventionszugang in der radialen Behandlungsgruppe.

In vielerlei Hinsicht ist von einer repräsentativen Stichprobe auszugehen (siehe 5.7), was die Aussagekraft der Ergebnisse und die externe Validität erhöht. Außerdem sind die Behandlungsgruppen trotz des retrospektiven Charakters gut verteilt und weisen untereinander in Bezug auf die Basischarakteristika wie das Alter, das Geschlecht und den BMI keine signifikanten Unterschiede auf.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterliegen jedoch auch gewissen Limitationen. Hierbei ist vor allem das nicht randomisierte, retrospektive Studiendesign mit teils fehlenden Informationen zu nennen. Außerdem ist es wichtig die vermutlich überdurchschnittliche radiale Expertise der Behandelnden bei der Bewertung der positiven Ergebnisse bezüglich des radialen Zugangsweg einzubeziehen. Diese schränkt einerseits die Vergleichbarkeit ein, könnte jedoch andererseits ein Anreiz für radial weniger erfahrene Zentren sein, die steilere Lernkurve bei radialem Zugang zu meistern um die mehrfach proklamierten Vorteile des radialen Zugangs in vollem Maße zu nutzen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind im Einklang mit gewissen Hypothesen der aktuellen Datenlage wie beispielsweise mit einer geringeren langfristigen Mortalität und einem geringeren Blutungsrisiko am Gefäßzugang in der radialen Behandlungsgruppe (43). Bemerkenswerterweise zeigt diese Arbeit die angesprochenen Vorteile auch in signifikantem Maße in der Subgruppe der NSTEMIs. Obwohl bereits einige Studien, RCTs und Meta-Analysen zur allgemeinen Thematik des Einflusses des Zugangsweges auf das Outcome bei PCIs bei Myokardinfarkten in den letzten Jahren und Jahrzehnten erschienen sind (43, 50, 57, 59), ist die Studienlage im konkreten Feld des NSTEMIs, welche die häufigste Entität der Myokardinfarkte bilden, ausbaufähig.

So gibt es bis dato keine RCTs oder Meta-Analysen, welche spezifisch die primäre Fragestellung dieser Arbeit untersuchen. Um die Frage nach dem optimalen Zugangsweg speziell im Kollektiv der NSTEMI-Patient*innen abschließend zu klären, sind dementsprechend groß angelegte, randomisierte, kontrollierte und am besten multizentrische Studien in dieser Subgruppe nötig, um die generierten Hypothesen dieser Arbeit zu überprüfen. Im Rahmen zukünftiger Arbeiten sollte analog zu dieser Arbeit zudem das langfristige Outcome betrachtet werden. Als ein weiterer Faktor sollten die Behandlungsvolumina der einzelnen Kliniken und Behandelnden einbezogen werden und einen festen Bestandteil der Studien bilden. Zudem sollten klassische Endpunkte einheitlich definiert und verwendet werden, um so einen großen, umfassenden Datenpool für folgende systematische Reviews und Meta-Analysen zu generieren. Dadurch wird zudem eine bessere Vergleichbarkeit der Studien untereinander ermöglicht.

Die bisherige Datenlage und die Ergebnisse dieser Arbeit rechtfertigen jedoch zusammenfassend die Favorisierung des radialen Zugangswegs. Hierbei ist jedoch eine präzise Differenzierung nötig. Um die Vorteile des radialen Zugangsweg wie eine geringere Mortalitätsrate oder eine geringere Blutungswahrscheinlichkeit zu nutzen, muss zunächst die im Vergleich zum femoralen Zugang anspruchsvollere Lernkurve gemeistert werden um eine ausreichende prozedurale Expertise zu erreichen (50). Bei unzureichender radialer Expertise können die negativen Auswirkungen wie eine höhere Strahlenbelastung oder höhere Crossover-Raten überwiegen. Um die allgemeine radiale Expertise zu steigern sind demnach systematische Förderprogramme nötig, wobei die beschriebene Mindestanzahl von 80 an radialen Untersuchungen pro Untersucher*in pro Jahr zu erreicht werden sollte um eine adäquate Qualität zu gewährleisten.

Zudem zeigt sich in der Literatur und in dieser Arbeit eine Mindernutzung des radialen Zugangsweg in Risikopopulationen wie Frauen oder Patient*innen mit Niereninsuffizienz (43, 79, 128). Gerade bei diesen Risikogruppen sollte der radiale Zugangsweg jedoch vermehrt genutzt

werden, um Vorteile wie das geringere Blutungsrisiko zu nutzen. Zudem sollten vermehrt Studien zu diesen Risikogruppen durchgeführt werden, um zu evaluieren warum der radiale Zugang in diesen Gruppen systematisch seltener für Koronarangiographien genutzt wird und welche Aspekte bei der Auswahl des Zugangswegs zu berücksichtigen sind. Hierdurch kann eine möglichst individuelle Entscheidungsfindung ermöglicht werden.

Trotz der Favorisierung des radialen Zugangswegs sollte weiterhin eine hohe Expertise in Bezug auf Prozeduren über den femoralen Zugangsweg beibehalten beziehungsweise angestrebt werden, falls Kontraindikationen für einen radialen Zugang bestehen oder falls beispielsweise bei komplexen PCIs großlumige Katheter nötig sind.

LITERATURVERZEICHNIS

1. World Health Organisation GHE. Leading causes of death globally 2020 [Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.] (letzter Zugriff: 15.02.2024, 09:54 Uhr)
2. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021.
3. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2023;44(38):3720-826.
4. Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2013;56(5-6):650-5.
5. Statistisches Bundesamt D. Todesursachen Statistisches Bundesamt 2023 [Available from: (letzter Zugriff: 12.02.2024, 10:21 Uhr)
6. Statistisches Bundesamt W. Todesursachen nach Krankheitsarten 2022. In: todesursache_krankheitsarten.png, editor. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/_Grafik/_Interaktiv/todesursachen-krankheitsarten.html?nn=210856&fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTEAAR3YIjgbAIyLMO5mMYoQiW9u7TOnPPjSovsIak413US1oc-IjeU5Ea4WHOs_aem_Abimwwj1RIfLbIgBkImfcP_sIzlypKNh-wH2FBKSRVvesjJez74AgyH3DaX1btBLwyN2HyJvtFVvygyR7wnPXdRX: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden; 2023 (letzter Zugriff: 12.02.2024, 09:31 Uhr)
7. Neumann JT, Goßling A, Sörensen NA, Blankenberg S, Magnussen C, Westermann D. Temporal trends in incidence and outcome of acute coronary syndrome. Clin Res Cardiol. 2020;109(9):1186-92.
8. Zhao Z, Winget M. Economic burden of illness of acute coronary syndromes: medical and productivity costs. BMC Health Serv Res. 2011;11:35.
9. Bakhai A, Ferrieres J, Iñiguez A, Sartral M, Belger M, Schmitt C, Zeymer U. Clinical outcomes, resource use, and costs at 1 year in patients with acute coronary syndrome undergoing PCI: results from the multinational APTOR registry. J Interv Cardiol. 2012;25(1):19-27.
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, Mickley H, Crea F, Van De Werf F, Bucciarelli-Ducci C, Katus HA, Pinto FJ, Antman EM, Hamm CW, De Caterina R, Januzzi JL, Apple FS, Alonso Garcia MA, Underwood SR, Canty JM, Lyon AR, Devereaux PJ, Zamorano JL, Lindahl B, Weintraub WS, Newby LK, Virmani R, Vranckx P, Cutlip D, Gibbons RJ, Smith SC, Atar D, Luepker RV, Robertson RM, Bonow RO, Steg PG, O'Gara PT, Fox KAA, Hasdai D, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Alexander T, Avezum A, Barbato E, Bassand J-P, Bates E, Bittl JA, Breithardt G, Bueno H, Bugiardini R, Cohen MG, Dangas G, De Lemos JA, Delgado V, Filippatos G, Fry E, Granger CB, Halvorsen S, Hlatky MA, Ibanez B, James S, Kastrati A, Leclercq C, Mahaffey KW, Mehta L, Müller C, Patrono C, Piepoli MF, Piñeiro D, Roffi M, Rubboli A, Sharma S, Simpson IA, Tendera M, Valgimigli M, Van Der Wal AC, Windecker S, Chettibi M, Hayrapetyan H, Roithinger FX, Aliyev F, Sujayeva V, Claeys MJ, Smajić E, Kala P, Iversen KK, El Hefny E, Marandi T, Porela P, Antov S, Gilard M, Blankenberg S, Davlouros P, Gudnason T, Alcalai R, Colivicchi F, Elezi S,

Baitova G, Zakke I, Gustiene O, Beissel J, Dingli P, Grosu A, Damman P, Juliebø V, Legutko J, Morais J, Tatu-Chitoiu G, Yakovlev A, Zavatta M, Nedeljkovic M, Radsel P, Sionis A, Jemberg T, Müller C, Abid L, Abaci A, Parkhomenko A, Corbett S. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European Heart Journal. 2019;40(3):237-69.
11. Herold G. Innere Medizin 2023. Berlin, Boston: De Gruyter; 2023.
12. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, 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. European Heart Journal. 2016;37(3):267-315.
13. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM. 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.
14. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. Circulation. 1976;54(3):522-3.
15. Achenbach S, Szardien S, Zeymer U, Gielen S, Hamm CW. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung. Der Kardiologe. 2012;6(4):283-301.
16. Hartmann F, Stierle U. 4 - Koronare Herzkrankheit. In: Stierle U, editor. Klinikleitfaden Kardiologie (Sechste Ausgabe). Munich: Urban & Fischer; 2017. p. 91-180.
17. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2010;362(23):2155-65.
18. Schmidt FP, Schmitt C, Hochadel M, Giannitsis E, Darius H, Maier LS, Schmitt C, Heusch G, Voigtländer T, Mudra H, Gori T, Senges J, Münzel T. Invasive treatment of NSTEMI patients in German Chest Pain Units - Evidence for a treatment paradox. Int J Cardiol. 2018;255:15-9.
19. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, Lemesle G, Motreff P, Popovic B, Khalife K, Labèque JN, Perret T, Le Ray C, Orion L, Jouve B, Blanchard D, Peycher P, Silvain J, Steg PG, Goldstein P, Guéret P, Belle L, Aissaoui N, Ferrières J, Schiele F, Danchin N. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. Circulation. 2017;136(20):1908-19.
20. Birnbach B, Höpner J, Mikolajczyk R. Cardiac symptom attribution and knowledge of the symptoms of acute myocardial infarction: a systematic review. BMC Cardiovascular Disorders. 2020;20(1).
21. Arntz HR, Bossaert LL, Danchin N, Nicolau N. Initiales Management des akuten Koronarsyndroms. Notfall + Rettungsmedizin. 2010;13(7):621-34.
22. Achenbach S, Naber C, Levenson B, Böning A, Schächinger V. Indikationen zur invasiven Koronardiagnostik und Revaskularisation. Der Kardiologe. 2017;11(4):272-84.
23. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. Am J Cardiol. 2002;90(3):248-53.
24. Gräni C, Senn O, Bischof M, Cippà PE, Hauffe T, Zimmerli L, Battegay E, Franzen D. Diagnostic performance of reproducible chest wall tenderness to rule out acute coronary syndrome in acute chest pain: a prospective diagnostic study. BMJ Open. 2015;5(1):e007442.
25. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Jr., Kirk JD, Smith SC, Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). Am J Cardiol. 2006;97(4):437-42.
26. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. Jama. 1999;281(8):707-13.

27. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. Eur Heart J. 2012;33(18):2252-7.
28. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2012;126(16):2551-67.
29. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. Eur Heart J. 2014;35(9):552-6.
30. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, Cameron P, Barger B, Ellims AH, Taylor AJ, Meredith IT, Kaye DM. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. Circulation. 2015;131(24):2143-50.
31. Chatterjee S, Chaudhuri D, Vedanthan R, Fuster V, Ibanez B, Bangalore S, Mukherjee D. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome--a meta-analysis of randomized trials. Int J Cardiol. 2013;168(2):915-21.
32. Kontos MC, Diercks DB, Ho PM, Wang TY, Chen AY, Roe MT. Treatment and outcomes in patients with myocardial infarction treated with acute β-blocker therapy: results from the American College of Cardiology's NCDR(®). Am Heart J. 2011;161(5):864-70.
33. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2018;39(3):213-60.
34. Valgimigli M, Campo G, Penzo C, Tebaldi M, Biscaglia S, Ferrari R. Transradial Coronary Catheterization and Intervention Across the Whole Spectrum of Allen Test Results. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(18):1833-41.
35. Thompson CA. Textbook of Cardiovascular Intervention. 1 ed: Springer London; 2016.
36. Bonzel T, Hamm CW. Allgemeines praktisches Vorgehen. In: Bonzel T, Hamm CW, editors. Leitfaden Herzkatheter. Heidelberg: Steinkopff; 2009. p. 91-106.
37. Wiemer M, Schäufele T, Schmitz T, Hoffmann S, Comberg T, Eggebrecht H, Langer C. Herzkatheter: Diagnostik und Intervention über die Arteria radialis. Der Kardiologe. 2018;12(4):268-76.
38. Machado CAG. Percutaneous Coronary Intervention: Vascular Access. Elsevier Inc. 2023.
39. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL, Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. Circulation. 2012;125(23):2873-91.
40. Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. Glob J Health Sci. 2012;4(1):65-93.
41. Anderson HV, Shaw RE, Brindis RG, Hewitt K, Krone RJ, Block PC, McKay CR, Weintraub WS. A contemporary overview of percutaneous coronary interventions. The American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). J Am Coll Cardiol. 2002;39(7):1096-103.
42. Geenen RW, Kingma HJ, van der Molen AJ. Contrast-induced nephropathy: pharmacology, pathophysiology and prevention. Insights Imaging. 2013;4(6):811-20.
43. Bavishi C, Panwar SR, Dangas GD, Barman N, Hasan CM, Baber U, Kini AS, Sharma SK. Meta-Analysis of Radial Versus Femoral Access for Percutaneous Coronary Interventions in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol. 2016;117(2):172-8.

44. Kawamura A, Lombardi DA, Tilem ME, Gossman DE, Piemonte TC, Nesto RW. Stroke complicating percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. Circ J. 2007;71(9):1370-5.
45. Keeley EC, Grines CL. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1,000 cases. J Am Coll Cardiol. 1998;32(7):1861-5.
46. Cochran ST. Anaphylactoid reactions to radiocontrast media. Curr Allergy Asthma Rep. 2005;5(1):28-31.
47. Knuuti J, Bengel F, Bax JJ, Kaufmann PA, Le Guludec D, Perrone Filardi P, Marcassa C, Ajmone Marsan N, Achenbach S, Kitsiou A, Flotats A, Eeckhout E, Minn H, Hesse B. Risks and benefits of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. Eur Heart J. 2014;35(10):633-8.
48. Giannini F, Candilio L, Mitomo S, Ruparelia N, Chieffo A, Baldetti L, Ponticelli F, Latib A, Colombo A. A Practical Approach to the Management of Complications During Percutaneous Coronary Intervention. JACC Cardiovasc Interv. 2018;11(18):1797-810.
49. Jolly SS, Cairns J, Niemela K, Steg PG, Natarajan MK, Cheema AN, Rao SV, Cantor WJ, Džavík V, Budaj A, Sheth T, Valentin V, Fung A, Widimsky P, Ferrari E, Gao P, Jedrzejowski B, Mehta SR. Effect of radial versus femoral access on radiation dose and the importance of procedural volume: a substudy of the multicenter randomized RIVAL trial. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(3):258-66.
50. Senguttuvan NB, Reddy PMK, Shankar P, Abdulkader RS, Yallanki HP, Kumar A, Majmundar M, Ramalingam V, Rajendran R, Bhoopalan K, Kaliyamoorthy D, T RM, Kalra A, Jayaraj R, Ramakrishnan S, Daggubati R, Thanikachalam S, Seth A, Bahl VK. Trans-radial approach versus trans-femoral approach in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2022;17(4):e0266709.
51. Karrowni W, Vyas A, Giacomino B, Schweizer M, Blevins A, Girotra S, Horwitz PA. Radial versus femoral access for primary percutaneous interventions in ST-segment elevation myocardial infarction patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. JACC Cardiovasc Interv. 2013;6(8):814-23.
52. Tiroch KA, Arora N, Matheny ME, Liu C, Lee TC, Resnic FS. Risk predictors of retroperitoneal hemorrhage following percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2008;102(11):1473-6.
53. Vuurmans T, Byrne J, Fretz E, Janssen C, Hilton JD, Klinke WP, Djurdjev O, Levin A. Chronic kidney injury in patients after cardiac catheterisation or percutaneous coronary intervention: a comparison of radial and femoral approaches (from the British Columbia Cardiac and Renal Registries). Heart. 2010;96(19):1538-42.
54. Roy P, Raya V, Okabe T, Pinto Slottow TL, Steinberg DH, Smith K, Xue Z, Satler LF, Kent KM, Suddath WO, Pichard AD, Lindsay J, Waksman R. Incidence, predictors, and outcomes of post-percutaneous coronary intervention nephropathy in patients with diabetes mellitus and normal baseline serum creatinine levels. Am J Cardiol. 2008;101(11):1544-9.
55. Ohno Y, Maekawa Y, Miyata H, Inoue S, Ishikawa S, Sueyoshi K, Noma S, Kawamura A, Kohsaka S, Fukuda K. Impact of periprocedural bleeding on incidence of contrast-induced acute kidney injury in patients treated with percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2013;62(14):1260-6.
56. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. Circulation. 2005;112(6):924-34.
57. Chiarito M, Cao D, Nicolas J, Roumeliotis A, Power D, Chandiramani R, Sartori S, Camaj A, Goel R, Claessen BE, Stefanini GG, Mehran R, Dangas G. Radial versus femoral access for coronary interventions: An updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2021;97(7):1387-96.
58. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Andò G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbühler M, Vranckx P, Jüni P. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. Lancet. 2015;385(9986):2465-76.

59. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Vranckx P, Rothenbühler M, Tebaldi M, Varbella F, Calabrò P, Garducci S, Rubartelli P, Briguori C, Andó G, Ferrario M, Limbruno U, Garbo R, Sganzerla P, Russo F, Nazzaro M, Lupi A, Cortese B, Ausiello A, Ierna S, Esposito G, Ferrante G, Santarelli A, Sardella G, de Cesare N, Tosi P, van 't Hof A, Omerovic E, Brugaletta S, Windecker S, Heg D, Jüni P. Radial versus femoral access and bivalirudin versus unfractionated heparin in invasively managed patients with acute coronary syndrome (MATRIX): final 1-year results of a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2018;392(10150):835-48.
60. Nardin M, Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Suryapranata H, De Luca G. Radial vs Femoral Approach in Acute Coronary Syndromes: A Meta- Analysis of Randomized Trials. Curr Vasc Pharmacol. 2017;16(1):79-92.
61. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemelä K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemelä M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. Lancet. 2011;377(9775):1409-20.
62. Mehta SR, Jolly SS, Cairns J, Niemela K, Rao SV, Cheema AN, Steg PG, Cantor WJ, Džavík V, Budaj A, Rokoss M, Valentin V, Gao P, Yusuf S. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. J Am Coll Cardiol. 2012;60(24):2490-9.
63. Deutscher Herzbericht 2017: Immer weniger Herzinfarkt-Tote dank Fortschritten der modernen Herz-Medizin [press release]. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 01/2018 2018.
64. Rao SV, Cohen MG, Kandzari DE, Bertrand OF, Gilchrist IC. The transradial approach to percutaneous coronary intervention: historical perspective, current concepts, and future directions. J Am Coll Cardiol. 2010;55(20):2187-95.
65. Reifart J, Göhring S, Albrecht A, Haerer W, Levenson B, Ringwald G, Gärtner P, Reifart N. Acceptance and safety of femoral versus radial access for percutaneous coronary intervention (PCI): results from a large monitor-controlled German registry (QuIK). BMC Cardiovascular Disorders. 2022;22(1).
66. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. Am Heart J. 1995;129(1):146-72.
67. Campeau L. Percutaneous radial artery approach for coronary angiography. Cathet Cardiovasc Diagn. 1989;16(1):3-7.
68. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2007;28(10):1193-204.
69. Manoukian SV, Feit F, Mehran R, Voeltz MD, Ebrahimi R, Hamon M, Dangas GD, Lincoff AM, White HD, Moses JW, King SB, 3rd, Ohman EM, Stone GW. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. J Am Coll Cardiol. 2007;49(12):1362-8.
70. Ferrante G, Rao SV, Jüni P, Da Costa BR, Reimers B, Condorelli G, Anzuini A, Jolly SS, Bertrand OF, Krucoff MW, Windecker S, Valgimigli M. Radial Versus Femoral Access for Coronary Interventions Across the Entire Spectrum of Patients With Coronary Artery Disease. JACC: Cardiovascular Interventions. 2016;9(14):1419-34.
71. Bittl JA. Why Radial Access Is Better. JACC: Cardiovascular Interventions. 2016;9(14):1435-7.
72. Amoroso G, Sarti M, Bellucci R, Puma FL, D'Alessandro S, Limbruno U, Canova A, Petronio AS. Clinical and procedural predictors of nurse workload during and after invasive coronary procedures: the potential benefit of a systematic radial access. Eur J Cardiovasc Nurs. 2005;4(3):234-41.
73. Louvard Y, Lefevre T, Morice MC. Radial approach: what about the learning curve? Cathet Cardiovasc Diagn. 1997;42(4):467-8.
74. Spaulding C, Lefèvre T, Funck F, Thébault B, Chauveau M, Ben Hamda K, Chalet Y, Monségu H, Tsocanakis O, Py A, Guillard N, Weber S. Left radial approach for coronary angiography: results of a prospective study. Cathet Cardiovasc Diagn. 1996;39(4):365-70.
75. Campelo-Parada F, Carrié D, Bartorelli AL, Namiki A, Hovasse T, Kimura T, Serra-Peñaranda A, Varenne O, Lalmand J, Kadota K, Ikari Y, Tobaru T, Fujii K, Nakamura S, Saito S, Wijns W. Radial Versus

Femoral Approach for Percutaneous Coronary Intervention: MACE Outcomes at Long-Term Follow-up. J Invasive Cardiol. 2018;30(7):262-8.
76. Abdelaal E, Molin P, Plourde G, Machaalany J, Bataille Y, Brousseau-Provencher C, Montminy S, Larose E, Roy L, Gleeton O, Barbeau G, Nguyen CM, Noël B, Costerousse O, Bertrand OF. Successive transradial access for coronary procedures: experience of Quebec Heart-Lung Institute. Am Heart J. 2013;165(3):325-31.
77. Looi JL, Cave A, El-Jack S. Learning curve in transradial coronary angiography. Am J Cardiol. 2011;108(8):1092-5.
78. Kedev S. The Role of the Transradial Approach for Complex Coronary Interventions in Patients with Acute Coronary Syndrome. Interventional Cardiology Review. 2013;8(2):81.
79. Feldman DN, Swaminathan RV, Kaltenbach LA, Baklanov DV, Kim LK, Wong SC, Minutello RM, Messenger JC, Moussa I, Garratt KN, Piana RN, Hillegass WB, Cohen MG, Gilchrist IC, Rao SV. Adoption of radial access and comparison of outcomes to femoral access in percutaneous coronary intervention: an updated report from the national cardiovascular data registry (2007-2012). Circulation. 2013;127(23):2295-306.
80. Reifart J, Göhring S, Albrecht A, Haerer W, Levenson B, Ringwald G, Gärtner P, Reifart N. Fig. 1 Increase of radial access over time. Acceptance and safety of femoral versus radial access for percutaneous coronary intervention (PCI): results from a large monitor-controlled German registry (QuIK): Springer Science and Business Media LLC; 2022.
81. Lee MS, Wolfe M, Stone GW. Transradial Versus Transfemoral Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes. JACC: Cardiovascular Interventions. 2013;6(11):1149-52.
82. Bajraktari G, Rexhaj Z, Elezi S, Zhubi-Bakija F, Bajraktari A, Bytyçi I, Batalli A, Henein MY. Radial Access for Coronary Angiography Carries Fewer Complications Compared with Femoral Access: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med. 2021;10(10).
83. Marbach JA, Alhassani S, Wells G, Le May M. Radial access first for PCI in acute coronary syndrome : Are we propping up a straw man? Herz. 2020;45(6):548-56.
84. Kolkailah AA, Alreshq RS, Muhammed AM, Zahran ME, Anas El-Wegoud M, Nabhan AF. Transradial versus transfemoral approach for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention in people with coronary artery disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;2018(4).
85. Zürich U. Pearson Chi-Quadrat-Test (Kontingenzanalyse) 2023 [Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/pearsonzush.html (letzter Zugriff: 09.01.2024, 14:05 Uhr).
86. Gandhi S, Kakar R, Overgaard CB. Comparison of radial to femoral PCI in acute myocardial infarction and cardiogenic shock: a systematic review. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2015;40(1):108-17.
87. Zürich U. Mann-Whitney-U-Test 2023 [Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/mann.html
88. Zürich U. t-Test für unabhängige Stichproben 2023 [Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/unterschiede/zentral/ttestunabh.html
89. Zürich U. Logistische Regressionsanalyse 2023 [Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/lreg.html (letzter Zugriff: 09.01.2024, 7:45 Uhr).
90. Thoemmes F. Propensity score matching in SPSS. arXiv: Applications. 2012.
91. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, Boehme AK, Buxton AE, Carson AP, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Ferguson JF, Generoso G, Ho JE, Kalani R, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Levine DA, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Ma J, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Schroeder EB, Shah SH, Thacker EL, VanWagner LB, Virani SS, Voecks JH, Wang NY, Yaffe K, Martin SS. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2022;145(8):e153-e639.
92. Twerenbold R, Jaeger C, Rubini Gimenez M, Wildi K, Reichlin T, Nestelberger T, Boeddinghaus J, Grimm K, Puelacher C, Moehring B, Pretre G, Schaerli N, Campodarve I, Rentsch K, Steuer S, Osswald S,

Mueller C. Impact of high-sensitivity cardiac troponin on use of coronary angiography, cardiac stress testing, and time to discharge in suspected acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2016;37(44):3324-32.
93. Thiele H, Bauersachs J, Mehilli J, Möllmann H, Landmesser U, Jobs A. Kommentar zu den 2020er Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management des akuten Koronarsyndroms bei Patienten ohne persistierende ST-Strecken-Hebung. Der Kardiologe. 2021;15(1):19-31.
94. Bavishi C, Panwar SR, Dangas GD, Barman N, Hasan CM, Baber U, Kini AS, Sharma SK. Table2 Baseline characteristics of patients in included studies. Am J Cardiol Volume 117; 2016.
95. Sciahbasi A, Pristipino C, Ambrosio G, Sperduti I, Scabbia EV, Greco C, Ricci R, Ferraiolo G, Di Clemente D, Giombolini C, Lioy E, Tubaro M. Arterial access-site-related outcomes of patients undergoing invasive coronary procedures for acute coronary syndromes (from the ComPaRison of Early Invasive and Conservative Treatment in Patients With Non-ST-ElevatiOn Acute Coronary Syndromes [PRESTO-ACS] Vascular Substudy). Am J Cardiol. 2009;103(6):796-800.
96. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellerth T, Lindahl B, Ravn-Fischer A, Rydberg E, Yndigegn T, Jernberg T. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. Eur Heart J. 2018;39(42):3766-76.
97. Batra MK, Rai L, Khan NU, Mengal MN, Khowaja S, Hassan Rizvi SN, Saghir T, Qamar N, Sial JA, Karim M. Radial or femoral access in primary percutaneous coronary intervention (PCI): Does the choice matters? Indian Heart J. 2020;72(3):166-71.
98. Lee P, Liew D, Brennan A, Stub D, Lefkovits J, Reid CM, Zomer E. Cost-effectiveness of Radial Access Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol. 2021;156:44-51.
99. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; Systematic overview and meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2004;44(2):349-56.
100. Ahmed B, Piper WD, Malenka D, VerLee P, Robb J, Ryan T, Herne M, Phillips W, Dauerman HL. Significantly improved vascular complications among women undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the Northern New England Percutaneous Coronary Intervention Registry. Circ Cardiovasc Interv. 2009;2(5):423-9.
101. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Jama. 2005;294(24):3108-16.
102. Kedev S. The Role of the Transradial Approach for Complex Coronary Interventions in Patients with Acute Coronary Syndrome. Interv Cardiol. 2013;8(2):81-6.
103. Huang FY, Huang BT, Wang PJ, Zhang C, Zuo ZL, Liao YB, Xia TL, Gui YY, Peng Y, Liu W, Chen M, Zhu Y. Gender Disparity in the Safety and Efficacy of Radial and Femoral Access for Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. Angiology. 2016;67(9):810-9.
104. Rao SV, Hess CN, Barham B, Aberle LH, Anstrom KJ, Patel TB, Jorgensen JP, Mazzaferri EL, Jr., Jolly SS, Jacobs A, Newby LK, Gibson CM, Kong DF, Mehran R, Waksman R, Gilchrist IC, McCourt BJ, Messenger JC, Peterson ED, Harrington RA, Krucoff MW. A registry-based randomized trial comparing radial and femoral approaches in women undergoing percutaneous coronary intervention: the SAFE-PCI for Women (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women) trial. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7(8):857-67.
105. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, Mahaffey KW, Califf RM, Harrington RA. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol. 2005;96(9):1200-6.
106. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2006;114(8):774-82.
107. Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. Int J Obes (Lond). 2008;32 Suppl 3:S56-9.

108. Payvar S, Kim S, Rao SV, Krone R, Neely M, Paladugu N, Daggubati R. In-hospital outcomes of percutaneous coronary interventions in extremely obese and normal-weight patients: findings from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). J Am Coll Cardiol. 2013;62(8):692-6.
109. Honda T, Fujimoto K, Miyao Y, Koga H, Hirata Y. Access site-related complications after transradial catheterization can be reduced with smaller sheath size and statins. Cardiovasc Interv Ther. 2012;27(3):174-80.
110. McDonagh JR, Seth M, LaLonde TA, Khandewal AK, Wohns DH, Dixon SR, Gurm HS. Radial PCI and the obesity paradox: Insights from Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). Catheter Cardiovasc Interv. 2016;87(2):211-9.
111. Latif A, Ahsan MJ, Mirza MM, Aurit S, Siller-Matula J, Mamas MA, Parikh M, Brilakis ES, Abbott JD, Bhatt DL, Velagapudi P. Meta-Analysis of Transradial Versus Transfemoral Access for Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Chronic Kidney Disease. Am J Cardiol. 2021;157:8-14.
112. Kuhlmann Uea. 8.2 Klinik der Niereninsuffizienz. 2008 2014/02/24. In: Nephrologie [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 5., überarbeitete und erweiterte Auflage. Available from: http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-16549 (letzter Zugriff: 23.12.2023, 15:46 Uhr).
113. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. Jama. 2022;327(7):662-75.
114. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2004;109(6):745-9.
115. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR, Jr. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation. 2002;105(19):2259-64.
116. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. J Am Coll Cardiol. 2004;44(7):1393-9.
117. Ball WT, Sharieff W, Jolly SS, Hong T, Kutryk MJ, Graham JJ, Fam NP, Chisholm RJ, Cheema AN. Characterization of operator learning curve for transradial coronary interventions. Circ Cardiovasc Interv. 2011;4(4):336-41.
118. Shah R, Mattox A, Khan MR, Berzingi C, Rashid A. Contrast use in relation to the arterial access site for percutaneous coronary intervention: A comprehensive meta-analysis of randomized trials. World J Cardiol. 2017;9(4):378-83.
119. Rao SV, Ou FS, Wang TY, Roe MT, Brindis R, Rumsfeld JS, Peterson ED. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. JACC Cardiovasc Interv. 2008;1(4):379-86.
120. Koenig TR, Wolff D, Mettler FA, Wagner LK. Skin Injuries from Fluoroscopically Guided Procedures. American Journal of Roentgenology. 2001;177(1):3-11.
121. Plourde G, Pancholy SB, Nolan J, Jolly S, Rao SV, Amhed I, Bangalore S, Patel T, Dahm JB, Bertrand OF. Radiation exposure in relation to the arterial access site used for diagnostic coronary angiography and percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2015;386(10009):2192-203.
122. Balter S. Radiation safety in the cardiac catheterization laboratory: Operational radiation safety. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 1999;47(3):347-53.
123. Eisenberg MJ, Afilalo J, Lawler PR, Abrahamowicz M, Richard H, Pilote L. Cancer risk related to low-dose ionizing radiation from cardiac imaging in patients after acute myocardial infarction. Cmaj. 2011;183(4):430-6.
124. Bhatt DL. Percutaneous Coronary Intervention in 2018. Jama. 2018;319(20):2127-8.
125. Alalawi LH, Dookhan CM, Verghese D, Manubolu VS, Aldana-Bitar J, Lakshmanan S, Ahmad K, Shafter A, Alchokhachi Z, Ghanem A, Golub IS, Budoff M, Roy S. Assessment of left main coronary artery disease: a comparison between invasive and noninvasive. Coron Artery Dis. 2022;33(6):490-8.

126. Verheugt FW, Steinhubl SR, Hamon M, Darius H, Steg PG, Valgimigli M, Marso SP, Rao SV, Gershlick AH, Lincoff AM, Mehran R, Stone GW. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. JACC Cardiovasc Interv. 2011;4(2):191-7.
127. Patel B, Shah M, Dusaj R, Maynard S, Patel N. Percutaneous coronary intervention and inpatient mortality in patients with advanced chronic kidney disease presenting with acute coronary syndrome. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2017;30(4):400-3.
128. Asrar ul Haq M, Tsay IM, Dinh DT, Brennan A, Clark D, Cox N, Harper R, Nadurata V, Andrianopoulos N, Reid C, Duffy SJ, Lefkovits J, van Gaal WJ. Prevalence and outcomes of trans-radial access for percutaneous coronary intervention in contemporary practise. International Journal of Cardiology. 2016;221:264-8.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Max Otto Link, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Der Einfluss des Zugangsweges (radial vs. femoral) bei Koronarangiographien auf das Outcome bei NSTE-ACS“

„The influence of the access route (radial vs. femoral) for coronary angiography on the outcome of NSTE-ACS“

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.og) 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

Vielen Dank an meine Familie und an Vera für die ständige und tolle Unterstützung.