

Aus der Klinik für Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Fortschritte in der Therapie des Nicht-ST-Hebungsinfarkts bei  
weiblichen und älteren Patienten: Daten aus dem Berlin-Brandenburger  
Herzinfarktregister

Advances in the treatment of non-ST-elevation myocardial infarction in  
female and elderly patients: data from the Berlin-Brandenburg  
Myocardial Infarction Registry

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Leonhard Riehle  
aus Stuttgart

Datum der Promotion: 04.06.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abstrakt (Deutsch)</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstrakt (Englisch)</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
1. 1. Epidemiologie und soziodemographische Faktoren .....	8
1. 2. Ältere und weibliche Patienten als Risikopopulation .....	9
1. 3. Definition des ACS und Myokardinfarkts .....	9
1. 4. Therapie des ACS.....	11
<b>2. Methoden</b> .....	<b>12</b>
2. 1. Das Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister .....	12
2. 2. Einschlusskriterien und Erhebungsparameter .....	13
2. 1. Registerpopulation .....	13
2. 2. Studienendpunkte und Definitionen.....	14
2. 3. Statistik.....	14
2. 4. Ethik .....	15
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>15</b>
3. 1. Basischarakteristika.....	15
3. 2. Prähospitalzeit .....	17
3. 3. Reperfusionstherapie .....	18
3. 4. Medikamentenfreisetzende Stents und radialer Zugangsweg.....	18
3. 5. Door-to-Balloon-Zeit .....	19
3. 6. Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse .....	19
3. 7. Entlassungsmedikation.....	20
3. 1. Krankenhausmortalität .....	20
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>22</b>
4. 1. Unterschiede im klinischen Bild und Risikoprofil bei Frauen .....	22
4. 2. PCI bei weiblichen NSTEMI-Patienten .....	23
4. 3. Alter und PCI .....	24
4. 4. Medikamentöse Therapie des NSTEMI.....	24

<b>5. Limitationen.....</b>	<b>25</b>
<b>6. Schlussfolgerung.....</b>	<b>26</b>
<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>27</b>
<b>Anhang .....</b>	<b>35</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>36</b>
<b>Anteilerklärung an erfolgten Publikationen .....</b>	<b>37</b>
<b>Auszug aus der Journal Summary List.....</b>	<b>38</b>
<b>Publikation.....</b>	<b>41</b>
Changes in treatment for NSTEMI in women and the elderly over the past 16 years in a large real world population .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>47</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>48</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>49</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACEI	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
B2HIR	Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister
CABG	Koronararterielle Bypass-Operation
DES	Medikamentenfreisetzender Stent
IQR	Interquartilabstand
MACE	Schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
PCI	Perkutane Koronarintervention
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TIA	Transitorisch-ischämische Attacke

## Abstrakt (Deutsch)

### **Einleitung**

Diese Arbeit untersucht die Fortschritte in der Behandlung von Nicht-ST-Hebungsinfarkten (NSTEMI) im Zeitraum von 2000–2016 auf der Basis von Daten des Berlin-Brandenburger Herzinfarktregisters. Insbesondere Frauen und ältere Patienten als bisher wenig erforschte Risikopopulationen wurden untersucht und mit männlichen respektive jüngeren Patienten verglichen.

### **Methoden**

19 363 Patienten, die sich im Studienzeitraum mit der Diagnose eines NSTEMI in einem teilnehmenden Krankenhaus in stationärer Behandlung befanden, wurden in diese Studie eingeschlossen. Es wurden vier Zeiträume von 2000–2004, 2005–2008, 2009–2012 und 2013–2016 verglichen. Patienten wurden an Hand von Alter ( $<75$  Jahre und  $\geq 75$  Jahre) und Geschlecht in Subgruppen unterteilt. Primärer Endpunkt der Analyse war die Krankenhaus-Gesamtmortalität. Sekundäre Endpunkte waren perkutane Koronarinterventionsraten, der radiale Zugangsweg bei PCI, der Einsatz von medikamentenfreisetzenden Stents und das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen. Zur Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren der Krankenhausmortalität wurde ein multivariates Regressionsmodell eingesetzt.

### **Ergebnisse**

Weibliche Patienten waren im Median mit 75 Jahren (IQR 16) älter als Männer mit 68 Jahren (IQR 18). Die Anzahl mittels PCI behandelte Patienten erhöhte sich über den gesamten Zeitraum in allen Subgruppen, jedoch erhielten Frauen auch im jüngsten Zeitraum seltener eine PCI als Männer (76,4% vs. 69,6%,  $p<0,01$ ). Jüngere Patienten hatten mit 80,9% eine höhere Revaskularisierungsrate als Patienten  $\geq 75$  Jahre mit 64,2% ( $p<0,01$ ). Die Krankenhausmortalität der Gesamtpopulation fiel von 8,9% im Zeitraum 2000 – 2004 auf 4,5% im jüngsten Zeitraum ( $p<0,01$ ). Vor allem ältere weibliche Patienten profitierten von dieser Reduktion der Krankenhausmortalität (18,2% für 2000–2004 vs. 7,9% für 2013–2016,  $p<0,01$ ). Dennoch blieb das weibliche Geschlecht bei älteren Patienten mit einem Odds Ratio von 1,4 (CI 1,16-1,70,  $p<0,1$ ) ein unabhängiger Risikofaktor für das Versterben im Krankenhaus.

### **Schlussfolgerung**

Die vorliegende Arbeit zeigt deutliche Fortschritte in der Behandlung von NSTEMI-Patienten. Bei allen Patientengruppen konnten steigende Interventionsraten sowie eine Reduktion der Krankenhausmortalität festgestellt werden. Ältere und weibliche Patienten erhalten jedoch

weiterhin seltener eine invasive und leitliniengerechte Therapie als jüngere und männliche Patienten.

## Abstrakt (Englisch)

### **Aims**

This study investigates the changes in treatment for Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) in a large registry in the Berlin-Brandenburg metropolitan region from 2000–2016. Female and elderly patients as understudied high risk-populations were analyzed and compared to their male and younger peers.

### **Methods**

A total of 19 363 patients admitted to the participating hospitals with a diagnosis of NSTEMI during the study period were included in the analysis. Four different time periods from 2000–2004, 2005–2008, 2009–2012 and 2013–2016 were compared and patients were stratified by age <75 years and  $\geq 75$  years as well as by sex. The primary endpoint of this study was in-hospital all-cause mortality. Secondary endpoints included percutaneous coronary intervention rates, radial access route, the use of drug-eluting-stents and occurrence of major adverse cardiovascular events. In-hospital mortality was assessed using a logistic regression model.

### **Results**

Women were older than men with a median age of 75 years (IQR 16) compared to 68 years (IQR 18). PCI rates increased in all patient subgroups over the study period, however, elderly women remained less likely to receive PCI in the latest time period compared to men (76,4% vs. 69,6%,  $p < 0,01$ ). Younger patients demonstrated higher revascularization rates with 80,9% than elderly patients with 64,2% ( $p < 0,01$ ). A decrease in in-hospital mortality from 8,9% to 4,5% ( $p < 0,01$ ) was observed for all age groups when comparing the initial time period with the latest one. Elderly females benefitted the most from this decrease in in-hospital mortality (18,2% in 2000–2004 vs. 7,9% in 2013–2016,  $p < 0,01$ ). However, female sex was an independent predictor of in-hospital mortality with an adjusted OR of 1,4 (CI 1,16-1,70,  $p < 0,01$ ) in patients  $\geq 75$  years.

### **Conclusions**

The present study demonstrates a substantial progress in treatment parameters in NSTEMI patients over the study period. An increase in PCI-rates as well as a reduction in in-hospital mortality was observed across all patient subgroups. However, elderly patients as well as women remain less likely to receive invasive management and to be treated according to current guidelines.

# 1. Einleitung

## 1. 1. Epidemiologie und soziodemographische Faktoren

Die ischämische Herzkrankheit bleibt die häufigste Todesursache in Deutschland und war im Jahr 2015 für 13,9% aller Todesfälle hierzulande verantwortlich [1]. Das akute Koronarsyndrom (ACS) als klinische Manifestation der ischämischen Herzkrankheit ist mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden [2]. Alter ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten des ACS, dessen Inzidenz mit zunehmendem Alter ansteigt [3]. Die durchschnittliche Lebenserwartung in Deutschland ist zwischen 1962 und 2016 im Mittel von 67 auf 73 Jahre für Männer und von 78 auf 83 Jahre für Frauen gestiegen [4,5]. Wesentliche Fortschritte in der kardiologischen Versorgung haben hierzu erheblich beigetragen [6]. Bei aktuell stagnierenden Geburtenzahlen kann davon ausgegangen werden, dass der Anteil der Bevölkerung >65 Jahre von aktuell 21% im Jahr 2018 auf 32% im Jahr 2050 in Deutschland steigen wird [4]. Dieser Anstieg des durchschnittlichen Alters spiegelt sich auch in einem höheren Anteil von älteren Patienten in der kardiologischen Akutversorgung wieder [7]. Während die Inzidenz des ST-Hebungsinfarkts (STEMI) in den letzten Jahren abgenommen hat, kann ein gleichzeitiger Anstieg des Nicht-ST-Hebungsinfarkts (NSTEMI) beobachtet werden, insgesamt persistiert die Inzidenz des ACS jedoch auf einem hohen Niveau mit 5 Fällen auf 1000 Personenjahre im Jahr 2015 [8]. Vor diesem Hintergrund ist das ACS sowohl medizinisch als auch sozioökonomisch von besonderer Relevanz [9].



## 1. 2. Ältere und weibliche Patienten als Risikopopulation

Die Leitlinien zur Diagnose und Therapie des ACS basieren zum größten Teil auf randomisiert-kontrollierten Studien [10]. Die Mehrheit dieser Studien schließt Patienten >80 Jahre sowie Personen weiblichen Geschlechts nicht oder nur zu einem geringeren Anteil mit ein. Dies führt zu einer Unterrepräsentation dieser Patientenpopulationen in Studien [11]. In einer der umfangreichsten multizentrischen, klinischen Studien, der *Virtual Coordinating Centre for Global Collaborative Cardiovascular Research*, hatten Patienten >85 Jahre nur einen Anteil von 2% der gesamten Studienpopulation [12]. Im Vergleich zu Registerstudien wie dem *Global Registry of Acute Coronary Events*, in der der Anteil der Patienten >85 Jahre 11% beträgt, zeigt sich eine deutliche Diskrepanz zwischen dem Anteil alter Patienten in randomisiert-kontrollierten Studien und der realen Altersverteilung in der klinischen Praxis [13]. Trotz der zunehmenden Komorbiditäten mit steigendem Patientenalter konnte gezeigt werden, dass auch das Alter an sich einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines Myokardinfarkts darstellt [14].

Das ACS wurde lange Zeit als eine mehrheitlich Männer betreffende Erkrankung angesehen und nur wenige wissenschaftliche Studien befassten sich mit der Thematik des ACS bei Frauen [15]. Zudem sind atypische Symptome, wie das Fehlen von retrosternalen Schmerzen und das verzögerte Aufsuchen medizinischer Hilfe, im Rahmen eines Myokardinfarkts bei Frauen häufiger als bei Männern [16]. In den letzten Jahren deuteten einige kleinere Studien darauf hin, dass dies zu einer konservativeren Behandlung und einem schlechterem Outcome bei weiblichen Patienten führt [17]. Obwohl aktuelle Leitlinien keinen Unterschied zwischen Patientengeschlecht in Hinblick auf die Behandlung des Myokardinfarkts machen, bestehen weiterhin Hinweise, dass Frauen seltener leitliniengerecht therapiert werden als Männer [18].

## 1. 3. Definition des ACS und Myokardinfarkts

Der Begriff des ACS umfasst die instabile Angina pectoris, den STEMI, den NSTEMI sowie den plötzlichen Herztod [19]. Der Myokardinfarkt ist definiert als eine akute Myokardschädigung mit klinischem Nachweis einer Myokardischämie sowie einem Anstieg oder Abfall des kardialen Troponinwerts mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile und mindestens einem der folgenden Kriterien [19]:

- Symptome myokardialer Ischämie
- Neu aufgetretene EKG-Veränderungen
- Auftreten von pathologischen Q-Wellen im EKG

- Bildmorphologischer Nachweis von neu aufgetretenem Verlust vitalen Myokards oder neu aufgetretene, mit einer ischämischen Ätiologie vereinbare, regionale Wandbewegungsstörungen
- Nachweis eines koronaren Thrombus durch Angiographie oder Autopsie (dies gilt nicht für den Myokardinfarkt Typ 2 und 3)

Es werden 4 Typen des Myokardinfarkts unterschieden, die sich in ihrer Ätiologie unterscheiden. Der Myokardinfarkt Typ I wird durch die Ruptur eines atherosklerotischen Plaques im Rahmen einer bestehenden koronaren Herzkrankheit mit konsekutivem Verschluss einer Koronararterie verursacht [20].

Klinisch lassen sich Herzinfarkte durch das Auftreten von ST-Strecken Veränderungen in der Elektrokardiographie unterscheiden [20]. Die Diagnose des STEMI umfasst folgende elektrokardiographische Merkmale: das Auftreten von ST-Hebungen in zwei benachbarten Ableitungen  $\geq 2,5$  mm bei Männern  $< 40$  Jahre und  $\geq 2$  mm in Männern  $> 40$  Jahre sowie 1,5 mm bei Frauen in den Ableitungen V2-V3 und/oder  $\geq 1$  mm in einer anderen Ableitung [21]. Diese Diagnosekriterien sind nur bei Abwesenheit sowohl eines Linksschenkelblocks als auch einer linksventrikulären Dysfunktion gültig. Sofern die Diagnosekriterien des Myokardinfarkts, jedoch keine STEMI-Kriterien erfüllt sind, wird dieser als NSTEMI klassifiziert. Auch wenn bei NSTEMI keine relevanten ST-Strecken-Hebungen zu finden sind, können im EKG Zeichen einer myokardialen Ischämie beobachtet werden. Hierzu zählen ST-Senkungen, passagere ST-Hebungen sowie T-Wellen-Veränderungen [10]. Das Auftreten von ST-Hebungen korreliert mit einem ausgeprägteren Verschluss der betroffenen Koronararterie während beim NSTEMI oft nur ein partieller Verschluss oder sogar kein Thrombus nachweisbar ist [22]. Auch die Mortalität von STEMI und NSTEMI unterscheidet sich. Während die Mortalität des STEMI in jüngeren Patienten deutlich höher ist als die des NSTEMI, lassen sich bei älteren Patienten nach Auftreten des Myokardinfarkts langfristig nur geringe Unterschiede feststellen [13,23–25].

## 1. 4. Therapie des ACS

Die Therapie des ACS hat in den letzten Jahren erhebliche Veränderungen erfahren. Die zeitnahe Revaskularisierung des betroffenen Gefäßes ist das wichtigste Ziel der Behandlung und hat maßgeblichen Einfluss auf das Überleben des Patienten [26]. Die perkutane Koronarintervention (PCI) hat sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten als Goldstandard in der Therapie des Myokardinfarkts etabliert [27]. Für Patienten mit einem STEMI ist die rasche Reperfusion des verschlossenen Gefäßes von entscheidender Bedeutung und sollte innerhalb von 90 Minuten nach Alarmierung der Rettungskette erfolgen [21]. Bei Patienten mit NSTEMI richtet sich der Zeitpunkt der Reperfusion nach dem individuellen Risikoprofil und sollte bei Hochrisikopatienten innerhalb von 24 Stunden und bei niedrigerem Risiko innerhalb von 72 Stunden erfolgen [10]. Zur Risikostratifizierung bei NSTEMI hat sich der GRACE-Score etabliert und kann als akkurater Prädiktor für die Krankenhausletalität angesehen werden [28]. Sowohl beim STEMI als auch beim NSTEMI sind Thrombozytenaggregationshemmer wichtiger Bestandteil der Therapie. Entwicklungen wie der medikamentenbeschichtete Stent (engl.: drug-eluting stent (DES)), der radiale Zugangsweg während der PCI sowie neuere Thrombozytenaggregationshemmer wie Ticagrelor gehören mittlerweile zur Standardbehandlung des Myokardinfarkts [10,29]. Die koronararterielle Bypass-Operation (CABG) ist auf Grund der deutlich höheren Zeitverzögerung für Patienten, die keinen dringenden Interventionsbedarf haben oder für eine PCI ungeeignet sind, vorbehalten [10].

Die wesentlichen Neuerungen der NSTEMI-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1** Empfehlungen der europäischen Leitlinien zum NSTEMI im Zeitverlauf

	2002	2007	2011	2015
PCI/CABG	✓	✓	✓	✓
Clopidogrel	✓	✓	✓	✓
Ticagrelor	×	×	✓	✓
Statin	✓	✓	✓	✓
Radialer Zugang für PCI	×	×	×	✓
Einsatz von DES	×	×	×	✓

Während ältere Patienten seltener invasiv und häufiger rein konservativ, beziehungsweise palliativ behandelt werden, zeigen aktuelle Untersuchungen, dass dieses Patientenkollektiv von einer invasiven Therapie in einem größeren Ausmaß als bisher angenommen profitiert [30,31]. Dennoch werden ältere Patienten weniger oft Leitlinien-gerecht behandelt und erhalten seltener eine PCI [6,32].

Somit stellen sowohl weibliche als auch ältere Patienten eine Hochrisikogruppe dar, für die es wenig Evidenz für eine optimale Behandlung im Rahmen eines Myokardinfarkts gibt. Ziel dieser Arbeit ist es, die Fortschritte der Therapie des NSTEMI bei weiblichen Patienten und Patienten  $\geq 75$  Jahre in den letzten 16 Jahren sowie Möglichkeiten der Therapieoptimierung zu beschreiben.

## 2. Methoden

### 2. 1. Das Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister

Das Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister (B2HIR) erhebt seit 1998 Daten zur prähospitalen und stationären Therapie des Myokardinfarkts. In der 1. Phase des Registers nahmen bis zu 27 Berliner Kliniken an der Erhebung teil. In dieser Phase ab 1999 wurden Daten von ca. 7000 Patienten gesammelt. In einer 2. Phase vom 1.10.2003–31.03.2008 wurde die Datenerhebung mit modifizierten Erhebungsparametern weitergeführt. Seit dem 01.04.2008 wurde die Datenerhebung an die EU-weiten *Cardiology Audit and Registration Data Standards* angepasst und in einer 3. Phase fortgeführt [33]. Die Erhebungsvariablen unterliegen stetigen Anpassungen um den Änderungen der Leitlinien für das ACS gerecht zu werden. Seit 2017 nehmen neben den Berliner Kliniken auch Krankenhäuser aus dem Bundesland Brandenburg an der Erhebung teil. Aktuell beteiligen sich 25 Berliner und Brandenburger Klinken am B2HIR und es konnten bis Ende 2016 Daten von ca. 40 000 Patienten (NSTEMI und STEMI) gesammelt werden. Ziel des B2HIR ist es, umfangreiche Daten zu Versorgungsabläufen, Therapiequalität und zur Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen in Bezug auf das Thema Myokardinfarkt zu erheben.

## 2. 2. Einschlusskriterien und Erhebungsparameter

In das B2HIR werden Patienten eingeschlossen, die die Diagnosekriterien des Myokardinfarkts Typ I erfüllen und bei denen der Symptombeginn weniger als 24 Stunden vor Krankenhausaufnahme zurück liegt. Die Erhebung der Daten wird dezentral in den jeweiligen Kliniken durchgeführt. Die Datenqualität unterliegt einer ständigen Stichprobenkontrolle durch das B2HIR und die Daten von durchschnittlich 7,5% der Registerpatienten werden kontinuierlich auf Plausibilität verifiziert. Erhoben werden Daten zu bestehenden Vorerkrankungen, prähospitaler Versorgung, Diagnostik und Akutversorgung im Krankenhaus sowie der Mortalität bei Entlassung (vgl. Erhebungsbogen Anhang 1). Neben demographischen Basischarakteristika und dem kardiovaskulären Risikoprofil werden bereits bestehende Nebendiagnosen wie Herz- oder Niereninsuffizienz dokumentiert. Als Teil der Akutdiagnostik werden Herzfrequenz, Blutdruck, Aufnahme-EKG und LV-Funktion sowie der initiale Kreatininwert erhoben. Detaillierte Angaben zu medikamentöser Therapie, der PCI (Angaben über Zeitpunkt und Dauer, Culprit-Lesion, Gefäßzugang, Art und Anzahl der Stents), einer gegebenenfalls erfolgten CABG-Operation sowie einer eventuelle Therapie-Ablehnung werden dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse wie interventionsbedingte Komplikationen (neu aufgetretener Schock, Intubation, Reanimation), stationäre Komplikationen wie Re-Infarkt, Re-Intervention oder Schlaganfall sowie Blutungen werden dokumentiert. Zum Zeitpunkt der Entlassung wird neben der aktuellen Medikation auch die Entlassungsdiagnose (STEMI oder NSTEMI) erfasst.

## 2. 1. Registerpopulation

Es wurden vier Zeiträume zwischen 2000–2004, 2005–2008, 2009–2012 und 2013–2016 verglichen. Um eine relativ homogene Patientenpopulation zu untersuchen wurden nur Registerpatienten mit einem NSTEMI in die Analyse eingeschlossen. Es wurden Subgruppen für Geschlecht und Alter gebildet. Die Aufteilung nach Alter erfolgte in eine Gruppe mit jüngeren Patienten <75 Jahre und einer Gruppe älterer Patienten  $\geq 75$  Jahre.

## 2. 2. Studienendpunkte und Definitionen

Der primäre Endpunkt der Analyse war die Gesamtmortalität während des Krankenhausaufenthaltes. Sekundäre Endpunkte waren PCI-Raten, der Einsatz von medikamentenfreisetzenden Stents (DES), der radiale Zugangsweg im Rahmen der PCI sowie schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (engl.: Major adverse cardiovascular events (MACE)). MACE wurden als kombinierter Endpunkt aus Re-Infarkt, Re-Intervention, interventionsbedingte Blutung (hämodynamisch relevant oder Notwendigkeit für eine Bluttransfusion), kardiopulmonale Reanimation und/oder neu aufgetretener Schock oder invasive Beatmung während der Intervention definiert. Das Auftreten eines Schocks wurde mittels KILLIP-Klassifikation [34] bewertet. Die Prähospitalzeit wurde als Zeit in Stunden zwischen Symptommaximum und dem Zeitpunkt der Klinikaufnahme definiert. Die Door-to-Balloon (DTB) Zeit wurde als Zeit in Minuten zwischen Aufnahme des Patienten in das Krankenhaus bis zur ersten Ballon-Dilatation im Koronargefäß während der PCI definiert.

## 2. 3. Statistik

Nominale Variablen werden als absolute Zahlen sowie in Prozent angegeben. Metrisch skalierte Variablen werden als Median mit Interquartilabständen angegeben. Zur Bestimmung der Signifikanz wurde der Chi-Quadrat-Test für nominal skalierte Variablen und für metrisch skalierte Variablen der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Zur Bestimmung der Einflussfaktoren auf die Krankenhaussterblichkeit wurde eine logistische Regression verwendet. In diese wurden Variablen eingeschlossen, welche sich in der univariaten Analyse als signifikant zeigten: weibliches Geschlecht, KILIPP IV oder Schock bei Aufnahme, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Diabetes Mellitus. Es wurden jeweils eine logistische Regression für jede Alterssubgruppe ( $<75$  Jahre und  $\geq 75$  Jahre) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt.

## 2. 4. Ethik

Das B2HIR folgt der Deklaration von Helsinki [35]. Das Datenschutzkonzept des B2HIR ist mit dem Berliner Beauftragten für den Datenschutz und Informationsfreiheit und mit der Landesbeauftragten für den Datenschutz und für das Recht auf Akteneinsicht Brandenburg abgestimmt. Ein Ethikvotum der Ethikkommissionen der Ärztekammern Berlin und Brandenburg liegt vor. Diese wissenschaftliche Arbeit wurde unter Einhaltung der Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis erstellt.

## 3. Ergebnisse

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Riehle L, Maier B, Behrens S, Bruch L, Schoeller R, Schühlen H, Stockburger M, Theres H, Leistner DM, Landmesser U, Fröhlich GM (2020) ‘Changes in treatment for NSTEMI in women and the elderly over the past 16 years in a large real-world population’, *International Journal of Cardiology*. Elsevier, 0(0). doi: 10.1016/j.ijcard.2020.04.021.

### 3. 1. Basischarakteristika

Insgesamt wurden 19 383 Patienten mit NSTEMI im Zeitraum von 2000–2016 eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 70 (IQR 18) Jahren. 7109 Patienten (37%) waren  $\geq 75$  Jahre alt. Unter den Patienten  $\geq 75$  Jahre waren 48,5% Frauen, dieser Anteil war bei Patienten  $< 75$  Jahre mit 24,9% signifikant geringer ( $p < 0,01$ ). Weibliche Patientinnen mit NSTEMI waren mit 75 Jahren (IQR 16) im Median deutlich älter als männliche Patienten mit 68 Jahren (IQR 18).

Bei den kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich eine ungleiche Verteilung zwischen den Geschlechtern. Unter den Männern befanden sich mehr Raucher als unter den Frauen (42,1% vs. 25,2% mit  $p < 0,01$ ) und Männer hatten häufiger bereits stattgehabte (27,2% vs. 23,1% mit  $p < 0,01$ ). Frauen waren häufiger als Männer an Diabetes mellitus erkrankt (38,9% vs. 33,2% mit  $p < 0,01$ ) und hatten häufiger bereits stattgehabte Apoplexe (9,8% vs. 8,0% mit  $p < 0,01$ ). Unter den Patienten, die sich bei Aufnahme bereits im Schock befanden, waren signifikant weniger Frauen als Männer (3,4% vs. 4,0%,  $p < 0,01$ ).

Die Inzidenz kardiovaskulärer Risikofaktoren stieg mit dem Alter an. Ältere Patienten litten häufiger unter Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, Niereninsuffizienz und Herzinsuffizienz sowie bereits stattgehabten kardiovaskulären Ereignissen (siehe Tabelle 2). Besonders Frauen  $\geq 75$  Jahre wiesen mit 40,2% eine hohe Inzidenz von Diabetes mellitus auf. Jedoch befanden sich unter den Patienten  $\geq 75$  Jahre ein signifikant geringerer Prozentsatz an Rauchern (48,4% vs. 14,0%,  $p < 0,01$ ) sowie an Patienten mit Hypercholesterinämie (56,4 vs. 54,6%,  $p < 0,01$ ). Der Anteil von Patienten, die sich bereits bei Klinikaufnahme in einem Kreislaufschock befanden, ist unter den Patienten  $\geq 75$  Jahre mit 4,1% höher als in der jüngeren Vergleichsgruppe mit 3,5% ( $p = 0,04$ ).

**Tabelle 1** nach Riehle et al. [36]

*Demographische und klinische Basischarakteristika von NSTEMI Patienten nach Geschlecht*

	<b>Männer (n=12888)</b>	<b>Frauen (n=6495)</b>	<b>p</b>
Medianes Alter	68 (IQR 12)	75 (IQR 12)	<0,01
Anteil von Patienten $\geq 75$ Jahre	3639 (28,4%)	3421 (52,9%)	<0,01
Z.n. Myokardinfarkt	3379 (27,2%)	1432 (23,1%)	<0,01
Z.n. PCI	3629 (29,5%)	1416 (23,0%)	<0,01
Z.n. CABG-Operation	1450 (11,7%)	463 (7,5%)	<0,01
Z.n. TIA/Apoplex	768 (8,0%)	442 (9,8%)	<0,01
Raucher	4830 (42,1%)	1443 (25,2%)	<0,01
Diabetes mellitus	4158 (33,2%)	2451 (38,9%)	<0,01
Arterielle Hypertonie	10068 (80,5%)	5489 (86,3%)	<0,01
Hypercholesterinämie	6596 (56,4%)	3116 (53,6%)	<0,01
Niereninsuffizienz	2372 (18,9%)	1523 (24,2%)	<0,01
Herzinsuffizienz	2160 (17,4%)	1322 (21,3%)	<0,01
Vorhofflimmern	1258 (10,0%)	880 (13,8%)	<0,01
Herzfrequenz >100bpm bei Aufnahme	4624 (48,4%)	2277 (52,2%)	<0,01
Prähospitalzeit >3 Stunden	2071 (17,8%)	1195 (20,9%)	<0,01
BMI >30	2587 (24,8%)	1393 (28,0%)	<0,01
Kardiogener Schock bei Aufnahme	499 (4,0%)	216 (3,4%)	<0,01



**Tabelle 2***Demographische und klinische Basischarakteristika von NSTEMI-Patienten nach Altersgruppen*

	<75 Jahre (n=12302)	≥75 Jahre (n=7109)	p
Z.n. Myokardinfarkt	2807 (23,6%)	2006 (29,8%)	<0,01
Z.n. PCI	3090 (26,3%)	1964 (29,3%)	<0,01
Z.n. CABG-Operation	1095 (9,2%)	822 (12,1%)	<0,01
Z.n. TIA/Apoplex	564 (6,3%)	652 (12,5%)	<0,01
Raucher	5441 (48,4%)	837 (14,0%)	<0,01
Diabetes mellitus	3842 (32,1%)	2770 (40,2%)	<0,01
Arterielle Hypertonie	9329 (78,1%)	6252 (89,9%)	<0,01
Hypercholesterinämie	6350 (56,5%)	3376 (53,6%)	<0,01
Niereninsuffizienz	1557 (13,0%)	2350 (34,0%)	<0,01
Herzinsuffizienz	1579 (13,3%)	1912 (28,2%)	<0,01
Vorhofflimmern	797 (6,6%)	1335 (19,2%)	<0,01
Herzfrequenz >100bpm bei Aufnahme	1914 (17,3%)	1358 (21,4%)	<0,01
Prähospitalzeit >3 Stunden	4495 (48,8%)	2420 (51,1%)	0,01
BMI >30	2978 (29,4%)	1015 (19,2%)	<0,01
Kardiogener Schock bei Aufnahme	426 (3,5%)	286 (4,1%)	0,04

### 3. 2. Prähospitalzeit

Der Anteil von Patienten mit einer Prähospitalzeit von >3 Stunden war bei Patienten <75 Jahre mit 48,8% signifikant geringer als bei Patienten ≥75 Jahre, bei denen dieser Anteil bei 51,1% lag ( $p<0,01$ ). Vergleicht man den Anteil der Geschlechter an Patienten mit einer Prähospitalzeit von >3 Stunden lässt sich feststellen, dass dieser bei Frauen mit 51,1% höher ist als bei Männern mit 48,8% ( $p<0,01$ ).

Die Zeit zwischen Beginn der Symptome und dem Eintreffen im Krankenhaus ist im Zeitverlauf konstant geblieben. Im Median betrug die Prähospitalzeit bei Patienten <75 Jahre 3,0 Stunden (IQR 5,7) bei Männern und 2,9 (IQR 5,3) Stunden bei Frauen. Im Zeitraum von 2013–2016 betrug die Prähospitalzeit 2,9 Stunden bei Männern (IQR 6) und 3 Stunden (IQR 7) bei Frauen ( $p=0,16$ ). Patienten ≥75 Jahre hatten im initialen Zeitraum eine mediane Prähospitalzeit von 3,0 Stunden (IQR 5,7) bei Männern und 3,1 Stunden (IQR 5) bei Frauen ( $p=0,73$ ). Im Zeitraum von 2013–2016 war die Prähospitalzeit bei weiblichen Patienten mit 3,5 Stunden (IQR 6,1) signifikant länger als bei männlichen Patienten, bei denen diese 3,0 Stunden (IQR 5,6) betrug ( $p<0,01$ ).

### 3. 3. Reperfusionstherapie

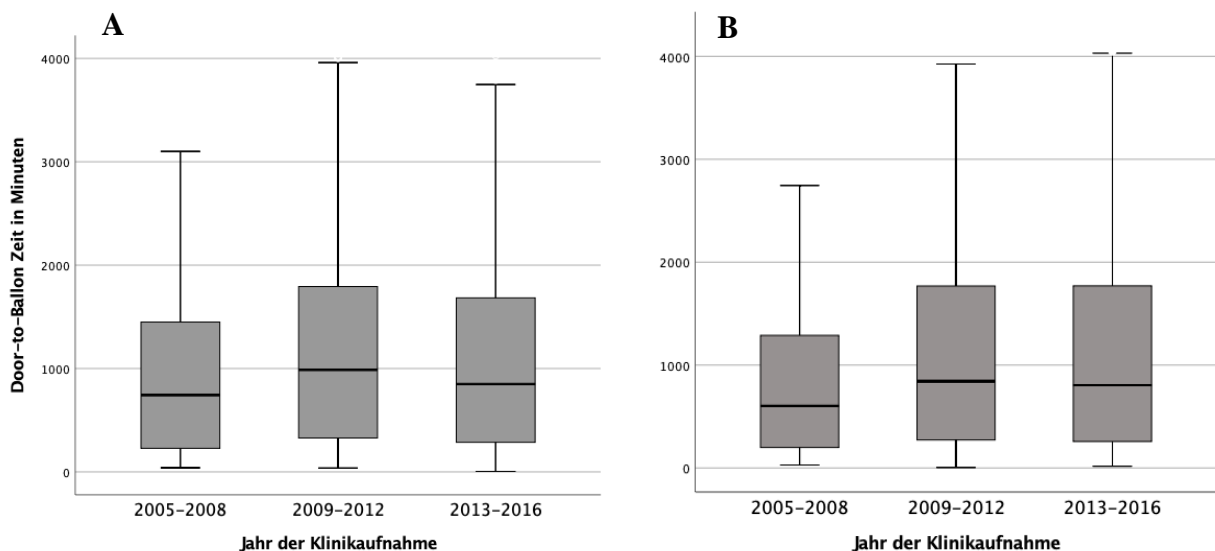
Die Anzahl der Reperfusionen mittels PCI nahm während des Studienzeitraums in allen Subgruppen zu. Patienten <75 Jahre wurden im Zeitraum von 2000–2004 zu 62,4% mit einer PCI behandelt. Dieser Anteil erhöhte sich auf 81,6% im Zeitraum von 2013–2016 ( $p<0,01$ ). Bei weiblichen Patienten <75 Jahre stieg der Anteil zwischen diesen Zeiträumen von 59,3% auf 78,8% ( $p<0,01$ ) an. Im aktuellsten Erhebungszeitraum konnte bei jüngeren Patienten kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit einer PCI-Therapie zwischen Männern und Frauen beobachtet werden ( $p=0,80$ ). Besonders ältere Patienten profitierten von einem deutlichen Anstieg der PCI-Raten. Der Anteil der mittels PCI behandelten Männern stieg von 37,3% in 2000–2004 auf 74,4% ( $p<0,01$ ) in 2013–2016 und der Anteil bei Frauen von 28,7% auf 69,6% respektive ( $p<0,01$ ). Dennoch wurden bei Patienten  $\geq 75$  Jahre Männer in der jüngsten Zeitperiode häufiger mittels PCI behandelt als Frauen (76,4% vs. 69,6%,  $p<0,01$ ). Der Anteil von Patienten  $\geq 75$  Jahre, die auf Grund ihres fortgeschrittenen Alters nicht mittels PCI behandelt wurden, fiel von 14,1% bei Männern und 11,1% bei Frauen im Zeitraum 2005–2008 auf 4,8% bei Männern und 6,1% bei Frauen im Zeitraum 2013–2016 ( $p<0,01$  für beide Geschlechter). Die Rate frustraner PCI lag in diesem Zeitraum bei Patienten  $\geq 75$  Jahre bei weniger als 1%.

### 3. 4. Medikamentenfreisetzende Stents und radialer Zugangsweg

Der Einsatz von DES im Rahmen der PCI stieg zwischen den Zeiträumen 2009–2012 und 2013–2016 von 60,9% auf 81,7% bei Männern und von 57,3 auf 80,8% bei Frauen <75 Jahre an ( $p<0,01$ ). Bei Patienten  $\geq 75$  Jahre blieb dieser Anteil in den Jahren 2013–2016 jedoch signifikant niedriger mit 73% bei Männern und 72% bei Frauen ( $p<0,01$ ). Bei jüngeren Patienten wurden im Zeitraum von 2009–2012 40,4% der PCI bei Männern und 33,7% bei Frauen über einen radialen Zugangsweg durchgeführt ( $p=0,06$ ). In den Jahren 2013–2016 wuchs dieser Anteil auf 60,7% bei Männern und 46,4% bei Frauen ( $p=0,08$ ). Dieser Anstieg war bei weiblichen Patienten ( $p=0,15$ ) jedoch im Gegensatz zu männlichen Patienten ( $p<0,01$ ) nicht signifikant. Bei älteren Patienten betrug der Anteil der radial durchgeführten PCI in im Zeitraum 2009–2012 39,3% bei Männern und 39,4% bei Frauen ( $p=0,69$ ). Vergleicht man diesen Anteil mit der darauffolgenden Zeitperiode kann bei männlichen Patienten ein signifikanter Anstieg beobachtet werden (45,8%,  $p=0,03$ ), während der Anteil der PCI mit radialem Zugangsweg bei Frauen stagniert (41,9%,  $p=0,42$ ). Auch im jüngsten Zeitraum blieb der Anteil des radialen Zugangswegs bei Patienten  $\geq 75$  Jahre mit 43,9% signifikant unter dem der jüngeren Vergleichsgruppe mit 49,5% ( $p<0,01$ ).

### 3. 5. Door-to-Balloon-Zeit

Abbildung 2 stellt die mediane DTB-Zeit im Verlauf der Zeit für Patienten  $\geq 75$  Jahre dar. Die mediane DTB-Zeit betrug 805 Minuten (IQR 1517) bei Männern und 850 Minuten bei Frauen (IQR 1399) im Zeitraum 2013–2016 ( $p=0,22$ ). Die Reduktion der medianen DTB-Zeit war im Vergleich zum vorherigen Zeitraum von 2009–2012 sowohl bei Frauen mit  $p=0,13$  als auch bei Männern mit  $p=0,20$  nicht signifikant. Vergleicht man die Altersgruppen untereinander, lässt sich ein signifikanter Unterschied in der DTB-Zeit feststellen. Während die DTB-Zeit bei Patienten  $<75$  Jahre im Median 547 (IQR 988) Minuten betrug, war diese bei Patienten  $\geq 75$  Jahre mit 832 (IQR 1446) Minuten höher ( $p<0,01$ ).



**Abbildung 1** Door-to-Balloon Zeit für Frauen (A) und für Männer (B)  $\geq 75$  Jahre im Verlauf der Erhebungszeiträume mit  $p=0,50$  zwischen Geschlechtern für den Zeiträumen 2005–2008,  $p=0,14$  für 2009–2012 und  $p=0,23$  für 2013–2016

### 3. 6. Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse

Die Häufigkeit von MACE nahm während des Erhebungszeitraums kontinuierlich ab. Bei männlichen Patienten  $<75$  Jahre traten mit 5,6% im jüngsten Zeitraum weniger MACE auf als im Zeitraum von 2005–2008 mit 7,7% ( $p=0,09$ ). Auch bei Frauen konnte im Vergleich der Zeiträume dieser Trend mit einer Reduktion von 5,5% auf 4,7% beobachtet werden, war jedoch mit  $p=0,66$  nicht signifikant. Bei weiblichen Patienten über  $\geq 75$  Jahre kam es im Zeitverlauf seltener zu MACE (19,2% in 2005–2008 vs. 10,2% in 2013–2016,  $p<0,01$ ) im Vergleich zu männlichen

Patienten  $\geq 75$  Jahre, bei denen es zu keiner signifikanten Reduktion der MACE kam (14,0% auf 9,7%,  $p=0,13$ ). Die Häufigkeit von MACE bleibt insgesamt bei älteren Patienten jedoch auch in der jüngsten Zeitperiode mit 10,1% im Vergleich zu Patienten  $< 75$  Jahre mit 5,4% jedoch deutlich erhöht ( $p < 0,01$ ).

### 3. 7. Entlassungsmedikation

Im Zeitraum von 2013–2016 konnte bei Patienten  $< 75$  Jahre kein Unterschied in Bezug auf das Geschlecht in der Therapie mit Ticagrelor festgestellt werden (52,2% bei Männern vs. 52,3% bei Frauen,  $p=0,96$ ). Bei Patienten  $\geq 75$  Jahre hingegen war der Anteil an Männern, die Ticagrelor als plättchenhemmende Therapie erhielten mit 43,1% im Vergleich zu 38,7% der Frauen im Zeitraum von 2013–2016 deutlich höher ( $p=0,03$ ). Auch im Vergleich der Altersgruppen zeigte sich für diesen Zeitraum, dass ältere Patienten seltener eine Therapie mit Ticagrelor erhielten. Während bei den  $< 75$ -jährigen 52,3% der Patienten mit Ticagrelor behandelt wurden, waren es bei den  $\geq 75$ -jährigen lediglich 41,1% ( $p < 0,01$ ). Parallel zum vermehrten Einsatz von Ticagrelor konnte ein deutlicher Rückgang im Einsatz von Clopidogrel festgestellt werden. Besonders bei Patienten  $< 75$  Jahre zeigte sich ein Rückgang von 73,6% im Zeitraum 2009–2012 auf 22,2% im Zeitraum 2013–2016 ( $p < 0,01$ ). Auch bei älteren Patienten konnte dies, wenn auch weniger ausgeprägt, mit einem Rückgang von 78,9% auf 44,3% beobachtet werden ( $p < 0,01$ ). Zwischen den Geschlechtern zeigte sich bei Patienten  $\geq 75$  Jahre kein signifikanter Unterschied im Einsatz von Clopidogrel (42,7% bei Männern vs. 46,1% bei Frauen,  $p=0,09$ ).

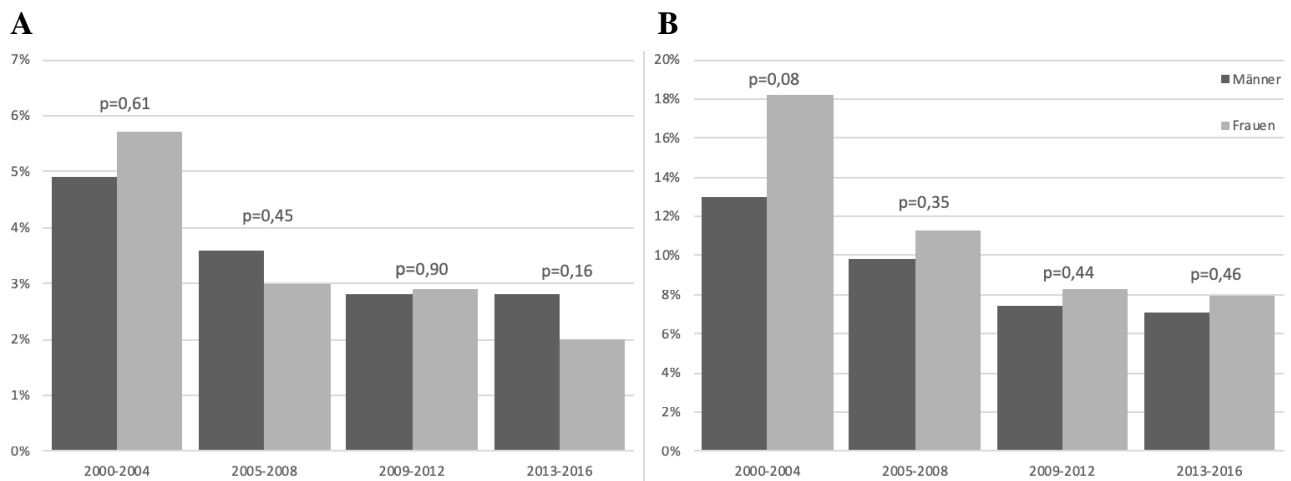
Statine als essentieller Bestandteil der medikamentösen Therapie und Prävention des NSTEMI wurden bei jüngeren Patienten erheblich öfter eingesetzt als bei älteren Patienten. Im aktuellsten Erhebungszeitraum erhielten 90,7% der Patienten  $< 75$  Jahre eine Therapie mit einem Statin, während dieser Anteil bei Patienten  $\geq 75$  Jahre lediglich 83,8% betrug ( $p < 0,01$ ). Auch zwischen Männern und Frauen zeigten sich signifikante Unterschiede. Bei Patienten  $< 75$  Jahre wurden 91,7% der Männer und 87,6% der Frauen mit einem Statin behandelt ( $p < 0,01$ ). Bei älteren Patienten war der Unterschied in der Häufigkeit der Statin-Therapie mit 86,1% bei Männern im Vergleich zu 81,0 bei Frauen noch deutlicher ( $p < 0,01$ ).

### 3. 1. Krankenhausmortalität

Abbildung 2 stellt den Verlauf der Krankenhausmortalität über den Erhebungszeitraum dar. Zwischen den Geschlechtern konnte in keinem Zeitraum ein signifikanter Unterschied in der Krankenhausmortalität beobachtet werden. Besonders Frauen  $\geq 75$  Jahre profitierten von einer signifikanten Reduktion der Krankenhausmortalität. Zwischen den Zeiträumen 2000–2004 und

2013–2016 sank der Anteil der weiblichen Patientinnen, welche im Krankenhaus verstarben von 18,2% auf 7,9% ( $p < 0,01$ ). Die mediane Krankenhausverweildauer nahm zwischen diesen Zeiträumen signifikant von 9 Tagen auf 5 Tage bei Männern und von 11 Tagen auf 9 Tagen bei Frauen ab ( $p < 0,01$ ).

In der logistischen Regression (siehe Tabelle 3) zeigte sich adjustiert für die Variablen Schock bei Aufnahme, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus ein OR von 1,40 für weibliche Patienten  $\geq 75$  Jahre an einem NSTEMI im Krankenhaus zu versterben (95% CI 1,16–1,70,  $p < 0,01$ ). Dies konnte bei Patientinnen  $< 75$  Jahre nicht beobachtet werden (OR 0,98, 95% CI 0,74–1,31).



**Abbildung 2** Krankenhausmortalität in den Jahren 2000–2016 nach Geschlecht und Alter für (A) Patienten  $< 75$  Jahre und (B)  $\geq 75$  Jahre

**Tabelle 3** nach Riehle et al. [36]

Multivariate Analyse der Krankenhausmortalität nach Alter

Variable	<75 Jahre (n=6527)		$\geq 75$ Jahre (n=3478)	
	Odds Ratio (95% CI)	p	Odds Ratio (95% CI)	p
Weibliches Geschlecht	0,98 (0,74–1,31)	0,90	1,40 (1,16–1,70)	<0,01
Schock nach KILLIP	15,20 (11,43–20,20)	<0,01	10,44 (7,86–13,86)	<0,01
Herzinsuffizienz	2,26 (1,70–3,00)	<0,01	2,02 (1,66–2,46)	<0,01
Niereninsuffizienz	2,785 (2,01–3,71)	<0,01	1,68 (1,38–2,05)	<0,01
Diabetes mellitus	1,067 (0,82–1,38)	0,63	1,22 (1,01–1,48)	0,04

## 4. Diskussion

Die Mortalität bei Patienten mit NSTEMI nahm zwischen dem ersten und letzten Studienzeitraum von durchschnittlich 8,9% auf 4,5% signifikant ab ( $p < 0,01$ ). Vor allem ältere und weibliche Patienten profitierten von einer deutlichen Reduktion der Mortalität zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung. Auch die Revaskularisationsraten stiegen über den Studienzeitraum besonders bei Frauen deutlich an, bleiben dennoch weiterhin hinter denen von männlichen Patienten zurück. Insbesondere Patientinnen  $\geq 75$  Jahre wurden im Vergleich zu Männern und jüngeren Patientinnen signifikant seltener leitliniengerecht therapiert. Dies könnte als mit ursächlich für die im Vergleich zu Männern höhere Mortalität des NSTEMI bei Patientinnen  $\geq 75$  Jahre angesehen werden.

### 4. 1. Unterschiede im klinischen Bild und Risikoprofil bei Frauen

Die Zeit zwischen Beginn der Symptome und Krankenhausaufnahme war bei Frauen sowie alten Patienten länger als bei Männern und jungen Patienten. Ein Grund dafür dürfte sein, dass sich Frauen mit einem ACS unabhängig vom Alter öfter mit atypischen Symptomen im Krankenhaus vorstellen [37]. Infarkt-typische Symptome wie retrosternaler Schmerz können bei alten Patienten und Frauen im Allgemeinen fehlen und atypische Infarktsymptome differentialdiagnostisch anderen Krankheiten zugeordnet werden [38]. Eine Studie von Rogers et al. mit über 2 Millionen Patienten zeigte, dass weibliche Patienten ohne typischen retrosternalen Schmerz eine erhöhte Mortalität hatten [39]. Diabetes mellitus wurde bereits mehrfach als unabhängiger Risikofaktor für eine stumme Ischämie und dem Fehlen von retrosternalem Schmerz beschrieben [40]. Auch in der vorliegenden Studie war Diabetes mellitus ein unabhängiger Risikofaktor der Krankenhaussterblichkeit bei älteren Patienten. Die in dieser Studie erhöhte Inzidenz von Diabetes mellitus beim weiblichen Geschlecht könnte somit zur schwierigeren Diagnosestellung und verzögerten Therapie beitragen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines adäquaten Diabetes-Managements bei diesem Patientenkollektiv [41].

#### 4. 2. PCI bei weiblichen NSTEMI-Patienten

Registerdaten zeigen, dass weibliche NSTEMI-Patienten seltener mittels früh-invasiver PCI-Strategie therapiert werden und eine längere DTB-Zeit als Männer aufweisen [42]. Unklar bleibt jedoch inwiefern Frauen überhaupt von einer früh-invasiven Therapie profitieren. Studien geben Hinweise darauf, dass Frauen mit niedrigem Risikoprofil eher von einer konservativeren Therapie-Strategie profitieren. [43,44]. Frauen weisen häufig ein anderes Risikoprofil auf als Männer. In einer der größten Registerstudien mit über 6 Millionen US-amerikanischen Patienten zeigten Potts et al., dass Frauen im Durchschnitt fünf Jahre älter waren, signifikant mehr Komorbiditäten und höhere Komplikationsraten aufwiesen und eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten im Krankenhaus zu versterben [45]. Eingeschlossen wurden hier jedoch nur Patienten, die eine PCI erhielten. In Übereinstimmung mit vorherigen Daten zeigt sich in der vorliegenden Studie, dass das weibliche Geschlecht bei älteren Patienten ein unabhängiger Risikofaktor für das Versterben im Krankenhaus darstellt. Gegenüber männlichen Patienten haben Frauen  $\geq 75$  Jahre eine 40% höheres relatives Risiko im Krankenhaus zu versterben.

### 4. 3. Alter und PCI

Neuere Studienergebnisse legen nahe, dass auch ältere Patienten von einer invasiven Therapie deutlich mehr profitieren als bisher angenommen [46]. Die vorliegende Studie zeigt einen signifikanten Zuwachs an PCI-Raten im Zeitraum von 2000–2016, vor allem bei Frauen und älteren Patienten. Dennoch werden diese Patientengruppen immer noch seltener Leitlinien-gerecht behandelt als Männer und Patienten <75 Jahre [10]. Auch wenn die Erfolgsrate der PCI in der vorliegenden Studie bei allen Patientengruppen mit über 99% sehr hoch war, konnten Rajani et al. zeigen, dass ältere Patienten eine komplexe Koronaranatomie und insgesamt schwierigere Gefäßbedingungen im Rahmen der PCI aufweisen [47]. Mit wachsender Expertise und Fortschritten im Bereich der invasiven Kardiologie zeigt sich jedoch auch, dass der Anteil älterer Patienten, bei denen mittels PCI zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden können, stetig wächst [47]. D’Agostino et al. konnten zeigen, dass sich seit dem Aufkommen der PCI und den steigenden Interventionszahlen der Anteil der Todesursachen von kardial hin zu nicht-kardial bewegt [48]. In der vorliegenden Studie wurde der radiale Zugang im Rahmen der PCI bei älteren Patienten seltener gewählt als bei jüngeren Patienten. Die radiale PCI führt jedoch auch bei älteren Patienten im Vergleich zum femoralen Gefäßzugang zu niedrigeren vaskulären Komplikationsraten sowie einer Reduktion der Morbidität und der Krankenhausverweildauer und sollte somit auch bei älteren Patienten falls möglich als Zugangsweg gewählt werden [49]. Eine Studie von Leistner et al. konnte zeigen, dass nicht das Alter allein, sondern die damit assoziierte erhöhte Gebrechlichkeit als Prädiktor für ein negatives Outcome im Rahmen einer invasiven Therapie angesehen werden kann [50].

### 4. 4. Medikamentöse Therapie des NSTEMI

Mit steigender Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen nimmt die Statin-Therapie bei älteren Patienten eine zunehmend wichtige Rolle ein, insbesondere im Rahmen der Sekundärprävention [51]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass Frauen und ältere Patienten seltener mit Statinen therapiert werden. Trotz des vermehrten Auftretens unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen bei diesen Patientengruppen konnte nachgewiesen werden, dass die Vorteile einer Statin-Therapie überwiegen, die Empfehlungen aktueller Leitlinien im klinischen Alltag jedoch nur eingeschränkt umgesetzt. [52,53].

Die Überlegenheit von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel in der Therapie des NSTEMI konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden [29,54]. Auch trotz erhöhtem Auftreten nicht-interventionsbedingter Blutungskomplikationen bei älteren Patienten profitieren diese insgesamt



von einer Therapie mit Ticagrelor gegenüber Clopidogrel [55]. Obwohl in der vorliegenden Studie ein vermehrter Einsatz von Ticagrelor im Verlauf des Studienzeitraums beobachtet werden kann, werden vor allem weiblichen Patienten  $\geq 75$  Jahre seltener mit Ticagrelor therapiert als die jüngere Vergleichsgruppe. Gimbel et. al. konnten jedoch unlängst zeigen, dass Clopidogrel besonders bei älteren Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko zu weniger Blutungskomplikationen ohne gleichzeitigem Anstieg von Gesamt-Mortalität, Myokardinfarkt oder Apoplex führt und somit eine Alternative zu Ticagrelor darstellt [56].

## 5. Limitationen

Die Limitationen dieser Arbeit ergeben sich aus dem Studientyp als retrospektive Beobachtungsstudie mit eingeschränkter Überprüfbarkeit der Datenqualität. Durch ein unabhängiges Monitoring wurden jedoch ca. 7,5 % der Daten einer Plausibilitätsprüfung unterzogen. Da nur Patienten mit einer Prähospitalzeit von unter 24 Stunden in das Register eingeschlossen wurden, sind Patienten mit unspezifischen und atypischen Beschwerden, die sich erst nach über 24 Stunden im Krankenhaus vorstellen, nicht in der vorliegenden Studie enthalten. Wie hoch dieser Anteil von Älteren und Frauen an den nicht-eingeschlossenen Patienten ist, bleibt somit unklar. Zu den weiteren Limitationen gehört der kurze Beobachtungszeitraum des Registers, da nur die Krankenhaussterblichkeit, jedoch keine 30-Tage oder 1-Jahres Mortalität erhoben wurde. Während die Krankenhaussterblichkeit vor allem durch interventionsbezogene Parameter (Zeitpunkt und Ausmaß der PCI, periprozedurale Komplikationen) bedingt ist, liegen der Langzeitsterblichkeit auch andere Parameter (Blutungsrisiko durch Plättchenhemmung, medikamentöse Therapie) zu Grunde, die durch diese Registerstudie nicht hinreichend erfasst werden können [57]. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Krankenhaussterblichkeit mit der 30-Tages Mortalität korreliert und somit als suffizienter Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolgs geeignet erscheint [58].

## 6. Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie zeigt, dass Patienten mit NSTEMI  $\geq 75$  Jahre, insbesondere weiblichen Geschlechts, weniger häufig nach aktuellen Leitlinien behandelt werden und ein erhöhtes Risiko haben im Krankenhaus zu versterben. Es konnte jedoch über den Studienzeitraum ein signifikanter Anstieg der Leitlinien-gerechten Therapie sowie eine Reduktion der Krankenhausmortalität beobachtet werden. Es bedarf weiterer Studien um ein höheres Maß an Evidenz zur optimalen Therapie des NSTEMI dieser Risikogruppen zu generieren sowie ein ausgeprägteres Bewusstsein für atypische Symptomkonstellationen bei weiblichen Patienten.

## Literaturverzeichnis

1. Gesundheit - Todesursachen in Deutschland 2015. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2017;2017(0):Wiesbaden. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400157004.pdf?__blob=publicationFile)
2. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* [Internet]. 2011 Dec 1;32(23):2999–3054. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr236>
3. Gale CP, Cattle BA, Woolston A, Baxter PD, West TH, Simms AD, Blaxill J, Greenwood DC, Fox KAA, West RM. Resolving inequalities in care? Reduced mortality in the elderly after acute coronary syndromes. the Myocardial Ischaemia National Audit Project 2003-2010. *Eur Heart J*. 2012;33(5):630–9.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Demografie [Population and Demography]. Datenreport 2018: Sozialbericht für Deutschland. Wiesbaden; 2018.
5. Klenk J, Rapp K, Büchele G, Keil U, Weiland SK. Increasing life expectancy in Germany: Quantitative contributions from changes in age- and disease-specific mortality. *Eur J Public Health*. 2007;17(6):587–92.
6. Rosengren A, Wallentin L, Simoons-Smit AM, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J*. 2006;27(7):789–95.
7. Viana-Tejedor A, Loughlin G, Fernandez-Aviles F, Bueno H. Temporal trends in the use of reperfusion therapy and outcomes in elderly patients with first ST elevation myocardial

- infarction. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2015;4(5):461–7.
8. Neumann JT, Goßling A, Sørensen NA, Blankenberg S, Magnussen C, Westermann D. Temporal trends in incidence and outcome of acute coronary syndrome. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2020;(Mi). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01612-1>
  9. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(13):1–12.
  10. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of . Vol. 37, *European Heart Journal*. 2016. p. 267–315.
  11. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA*. 2001;286(6):708–13.
  12. Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van De Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Acute coronary care in the elderly, part I. Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: A scientific statement for healthcare professionals from the American heart association council on clinical cardiology. *Circulation*. 2007;115(19):2549–69.
  13. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack C V., Foody JM, Boden WE, Smith SC, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1479–87.
  14. Goldberg RJ, Gore JM, Gurwitz JH, Alpert JS, Brady P, Strohsnitter W, Chen Z, Dalen JE. The impact of age on the incidence and prognosis of initial acute myocardial infarction: The Worcester Heart Attack Study. *Am Heart J*. 1989;117(3):543–9.

15. Wenger NK. Women and coronary heart disease: A century after herrick: Understudied, underdiagnosed, and undertreated. *Circulation*. 2012;126(5):604–11.
16. Johnston N, Bornefalk-Hermansson A, Schenck-Gustafsson K, Held C, Goodman SG, Yan AT, Bierman AS. Do clinical factors explain persistent sex disparities in the use of acute reperfusion therapy in STEMI in Sweden and Canada? *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2(4):350–8.
17. Shehab A, Al-Dabbagh B, AlHabib KF, Alsheikh-Ali AA, Almahmeed W, Sulaiman K, Al-Motarreb A, Nagelkerke N, Suwaidi J Al, Hersi A, Faleh H Al, Asaad N, Saif S Al, Amin H. Gender Disparities in the Presentation, Management and Outcomes of Acute Coronary Syndrome Patients: Data from the 2nd Gulf Registry of Acute Coronary Events (Gulf RACE-2). *PLoS One*. 2013;8(2).
18. Vasiljevic-Pokrajcic Z, Mickovski N, Davidovic G, Asanin M, Stefanovic B, Krljanac G, Radosavljevic-Radovanovic M, Radovanovic N, Lasica R, Milanović S, Bjekić J, Majstorovic-Stakic M, Trifunovic D, Karadzic A, Rajic D, Milosevic A, Zdravkovic M, Saric J, Bugiardini R. Sex and age differences and outcomes in acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2016;217(January 2010):S27–31.
19. 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, Garcia, MAA, 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, JP, 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. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–69.
20. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* [Internet]. 2007;28(20):2525–38. Available from:

<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-35448971466&partnerID=40&md5=6da000f07487c319ac8874491a687419>

21. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–77.
22. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014;114(12):1852–66.
23. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* [Internet]. 2004;141(3):53–4. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1062145804008682>
24. Zeymer U, Kastrati A, Rassaf T, Scholz KH, Thiele H, Nienaber CA. Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Therapie des akuten Herzinfarkts bei Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI). *Kardiologe*. 2013;7(6):410–22.
25. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* [Internet]. 2011;124(1):40–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.07.023>
26. Shanmugam VB, Harper R, Meredith I, Malaiapan Y, Psaltis PJ. An overview of PCI in the very elderly. Vol. 12, *Journal of Geriatric Cardiology*. 2015. p. 174–84.
27. Gilbert RE. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345(21):1879–87.
28. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KAA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*. 2009;4(11):1–9.

29. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, Husted S, Steg PG, Cornel JH, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L, James SK. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: Results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35(31):2083–93.
30. Komócsi A, Simon M, Merkely B, Szuk T, Kiss RG, Aradi D, Ruzsa Z, Andrassy P, Nagy L, Lupkovics G, Koszegi Z, Ofner P, Jánosi A. Underuse of coronary intervention and its impact on mortality in the elderly with myocardial infarction. A propensity-matched analysis from the Hungarian Myocardial Infarction Registry. *Int J Cardiol*. 2016;214:485–90.
31. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S, Gjertsen E, Dahl-Hofseth O, Ranhoff AH, Gullestad L, Bendz B. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): An open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1057–65.
32. Roehnisch J-U, Behrens S, Maier B, Schoeller R, Schuehlen H, Theres H. Changes in hospital care of octogenarians with acute coronary syndrome: data of the Berlin Myocardial Infarction Registry (BMIR). *Eur Heart J*. 2013;34(suppl 1):P4049–P4049.
33. Gitt AK, Flynn MR, Barrett C, Cosi FG, Wallentin L, Kearney P, Lonergan M, Shelley E, Simoons ML. The Cardiology Audit and Registration Data Standards ( CARDS ), European data standards for clinical cardiology practice. 2005;26(3):308–13.
34. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A Two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457–64.
35. Kong H, West S. WMA Declaration of Helsinki- Ethical Principles. *World Med Assoc*. 2013;(June 1964):29–32.
36. Riehle L, Maier B, Behrens S, Bruch L, Schoeller R, Schühlen H, Stockburger M, Theres H, Leistner DM, Landmesser U, Fröhlich GM. Changes in treatment for NSTEMI in women and the elderly over the past 16 years in a large real-world population. *Int J Cardiol* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Apr 29];0(0). Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527319362412>

37. Canto JG, Goldberg RJ, Hand MM, Bonow RO, Sopko G, Pepine CJ, Long T. Symptom Presentation of Women With Acute Coronary Syndromes. *Arch Int Med*. 2007;167(22):2405–13.
38. Ting HH, Chen AY, Roe MT, Chan PS, Spertus JA, Nallamothu BK, Sullivan MD, DeLong ER, Bradley EH, Krumholz HM, Peterson ED. Delay from symptom onset to hospital presentation for patients with non- ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2010 Nov;170(20):1834–41.
39. Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Frederick PD, Sopko G. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation. *Jama*. 2012;307(8):813–22.
40. Arenja N, Mueller C, Ehl NF, Brinkert M, Roost K, Reichlin T, Sou SM, Hochgruber T, Osswald S, Zellweger MJ. Prevalence, extent, and independent predictors of silent myocardial infarction. *Am J Med [Internet]*. 2013;126(6):515–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.11.028>
41. Kim KS, Kim SK, Sung KM, Cho YW, Park SW. Management of type 2 diabetes mellitus in older adults. *Diabetes Metab J [Internet]*. 2012;36(5):336–44. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2011503105>
42. Khera S, Kolte D, Gupta T, Subramanian KS, Khanna N, Aronow WS, Ahn C, Timmermans RJ, Cooper HA, Fonarow GC, Frishman WH, Panza JA, Bhatt DL. Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2015 Nov 3;66(18):1961 LP – 1972. Available from: <http://www.onlinejacc.org/content/66/18/1961.abstract>
43. Ebbinghaus J, Maier B, Schoeller R, Schühlen H, Theres H, Behrens S. Routine early invasive strategy and in-hospital mortality in women with non-ST-elevation myocardial infarction: Results from the Berlin Myocardial Infarction Registry (BMIR). *Int J Cardiol [Internet]*. 2012;158(1):78–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.01.005>
44. O’Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox




- K, Lagerqvist B, Mccullough P a, Murphy S a, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS, Page P. Early Invasive vs Conservative Treatment Unstable Angina and Non – ST-Segment. *JAMA*. 2008;300(1):71–80.
45. Potts J, Sirker A, Martinez SC, Gulati M, Alasnag M, Rashid M, Kwok CS, Ensor J, Burke DL, Riley RD, Holmvang L, Mamas MA. Persistent sex disparities in clinical outcomes with percutaneous coronary intervention: Insights from 6.6 million PCI procedures in the United States. *PLoS One*. 2018;13(9):1–15.
  46. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S, Gjertsen E, Dahl-Hofseth O, Ranhoff AH, Gullestad L, Bendz B. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): An open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10023):1057–65.
  47. Rajani R, Lindblom M, Dixon G, Khawaja MZ, Hildick-Smith D, Holmberg S, De Belder A. Evolving trends in percutaneous coronary intervention. *Br J Cardiol*. 2011;18(2):73–6.
  48. D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham heart study. *Circulation*. 2008;117(6):743–53.
  49. Basu D, Singh PM, Tiwari A, Goudra B. Meta-analysis comparing radial versus femoral approach in patients 75 years and older undergoing percutaneous coronary procedures. *Indian Heart J*. 2017;69(5):580–8.
  50. Leistner DM, Münch C, Steiner J, Jakob P, Reinthaler M, Sinning D, Fröhlich GM, Mochmann H-C, Rauch-Kröhnert U, Skurk C, Lauten A, Landmesser U, Stähli BE. Effect of Physical Disability on Mortality in Elderly Patients of  $\geq 80$  Years of Age Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol [Internet]*. 2018 Aug 15 [cited 2019 Aug 26];122(4):537–41. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002914918310567?via%3Dihub>
  51. Jacobson TA. Overcoming “ageism” bias in the treatment of hypercholesterolaemia: A review of safety issues with statins in the elderly. Vol. 29, *Drug Safety*. 2006. p. 421–48.
  52. Bhardwaj S, Selvarajah S, Schneider EB. Muscular effects of statins in the elderly female:

- A review. *Clin Interv Aging*. 2013;8:47–59.
53. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E, De Backer G, Hegele RA, Hovingh GK, Jacobson TA, Krauss RM, Laufs U, Leiter LA, März W, Nordestgaard BG, Raal FJ, Roden M, Santos RD, Stein EA, Stroes ES, Thompson PD, Tokgözoğlu L, Vladutiu GD, Gencer B, Stock JK, Ginsberg HN, Chapman MJ; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2526–39.
  54. Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF, Cannon CP, Heras M, Lopes RD, Morais J, Mahaffey KW, Bach RG, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):680–8.
  55. Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF, Cannon CP, Heras M, Lopes RD, Morais J, Mahaffey KW, Bach RG, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: A substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5(5):680–8.
  56. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, Hermanides R, Bergmeijer T, de Vrey E, Heestermans T, Tjon Joe Gin M, Waalewijn R, Hofma S, den Hartog F, Jukema W, von Birgelen C, Voskuil M, Kelder J, Deneer V, ten Berg J. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10233):1374–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30325-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30325-1)
  57. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2007;153(1):29–35.
  58. Borzecki AM, Christiansen CL, Chew P, Loveland S, Rosen AK. Comparison of in-hospital versus 30-day mortality assessments for selected medical conditions. *Med Care*. 2010;48(12):1117–21.

# Anhang

## Anhang 1 Erhebungsbogen Berliner Herzinfarktregister e.V.



### Erhebungsbogen

Berliner Herzinfarktregister e.V.

Klinik-Codelfd. Pat.-Nr.

am Fachgebiet Management im Gesundheitswesen  
 Technische Universität Berlin  
 Einsteinufer 17, EN-15 10587 Berlin  
 Tel. 030 / 314 76672 Fax: 030 / 314 76663  
 herzinfarktregister@tu-berlin.de www.herzinfarktregister.de

<p><b>1. Patientendaten</b></p> <p>Name <span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span> letzten 2 Buchst. ____/____</p> <p>Geburtsdatum <span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span> <input type="checkbox"/> Mann <input type="checkbox"/> Frau  <small>Tag / Monat / Jahr</small></p> <p>Krankenkasse <span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span></p> <p>Telefonnr. Patient <span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span></p> <p>Name des Hausarztes <span style="background-color: black; color: black;">[REDACTED]</span></p> <p>Wohnbezirk _____  <small>alter Berliner Bezirk/Bundesland</small></p> <p>Größe _____ cm Gewicht _____ kg</p>	<p><b>Einschlusskriterien</b>          gesicherte Diagnose Myokardinfarkt (STEMI/LSB und NSTEMI) nach neuer Definition <b>Typ I</b> (s.a. Hinweise)          Prähospitalzeit <b>≤ 24 h</b></p> <p><b>2. Erstversorgung</b></p> <p><b>Infarktbeginn</b> ____/____/____ Std./Min. <input type="checkbox"/> n.b.  <small>Tag/ Monat/ Jahr</small></p> <p><b>Klinikankunft</b> ____/____/____ Std./Min. <input type="checkbox"/> n.b.  <small>Tag/ Monat/ Jahr</small></p> <p><b>intrahospital</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> n.b.</p> <p><b>Erstversorgung</b> <input type="checkbox"/> NEF <input type="checkbox"/> RTW <input type="checkbox"/> Hausarzt  <input type="checkbox"/> KV-Dienst <input type="checkbox"/> selbst <input type="checkbox"/> n.b.</p> <p><i>falls NEF,</i> Einsatz-Nr. _____ (5 Ziffern)</p> <p>NEF-Diagnose <input type="checkbox"/> STEMI <input type="checkbox"/> keine Heb./uneindeutig</p> <p><b>prähospital Reanim.</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p><b>Zuweisung</b> <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> n.b.</p> <p><i>falls ja, welche Klinik</i> _____</p>
<p><b>3. Präexistierende Risikofaktoren und Nebendiagnosen</b></p> <p>Raucher <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ehemals <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.b.</p> <p>Diabetes <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> neu <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.b.</p> <p>Hypertonie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.b.</p> <p>Hypercholesterinämie <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.b.</p> <p>Z.n. Infarkt <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.b.</p> <p>Z.n. PCI <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.b.</p> <p>Z.n. Bypass-OP <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.b.</p> <p>Z.n. Apoplex <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> TIA <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.b.</p> <p>Vorhofflim./-flat. <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.b.</p> <p>Herzinsuffizienz <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.b.</p> <p>Niereninsuffizienz <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> n.b.</p>	<p><b>4. Akutdiagnostik bei Aufnahme</b></p> <p><b>bei Aufnahme</b> HF ____/Min. RR ____/____ mmHg</p> <p>KILLIP <input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV</p> <p><b>Erst-EKG</b> <input type="checkbox"/> STEMI (<i>oder</i>)  <i>(Aufnahmediagn.)</i> <input type="checkbox"/> NSTEMI <input type="checkbox"/> ST-Senkung <input type="checkbox"/> neg. T  <input type="checkbox"/> RSB <input type="checkbox"/> LSB</p> <p><b>Rhythmus</b> <input type="checkbox"/> SR <input type="checkbox"/> Vorhofflimmern/-flatt.  <input type="checkbox"/> Schrittmacher</p> <p><b>LV-Funktion</b> <input type="checkbox"/> &gt;50% <input type="checkbox"/> 41-50%  <input type="checkbox"/> 31-40% <input type="checkbox"/> ≤30% <input type="checkbox"/> n.b.</p> <p><b>Kreatinin (initial)</b> _____ ( ) (Einheit)</p> <p><b>4a. Erstaufnahme</b> <input type="checkbox"/> RTS <input type="checkbox"/> ITS <input type="checkbox"/> HKL</p>
<p><b>5. Akuttherapie</b></p> <p><input type="checkbox"/> unfrakt. Heparin <input type="checkbox"/> niederm. Heparin. <input type="checkbox"/> GPIIb/IIIa  <input type="checkbox"/> Clopidogrel <input type="checkbox"/> Prasugrel <input type="checkbox"/> Ticagrelor</p> <p><b>Reperfusion</b> <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> PCI <input type="checkbox"/> nur Koronarangio.  <input type="checkbox"/> Lyse (&lt;12h) <input type="checkbox"/> Bypass-OP</p> <p><b>Falls PCI</b></p> <p>Stent <input type="checkbox"/> BMS <input type="checkbox"/> DES <input type="checkbox"/> Scaffold <input type="checkbox"/> kein      Zugang <input type="checkbox"/> transradial <input type="checkbox"/> transfemoral</p> <p>Datum PCI ____/____/____ Gefäßpunktion ____/____  <small>Tag/ Monat/ Jahr Std./Min</small></p> <p>Erster Ballon ____/____ TIMI (vor) ____ (nach) ____  <small>(o. first device) Std./Min.</small></p> <p>culprit lesion <input type="checkbox"/> Hauptst. <input type="checkbox"/> RIVA <input type="checkbox"/> RCX <input type="checkbox"/> RCA</p> <p>Thrombus (angiographisch) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p>Thrombektomie-Device <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p> <p><b>Falls Bypass-OP</b> <input type="checkbox"/> elektiv</p> <p><input type="checkbox"/> Notfall-OP: ____/____/____ verlegt in _____  <small>Tag / Monat / Jahr (welches Herzzentrum)</small></p> <p><b>ASSIST-System</b> <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja  <i>wenn ja,</i> <input type="checkbox"/> IABP <input type="checkbox"/> Impella <input type="checkbox"/> ECMO</p> <p><b>Warum weder Lyse noch PCI noch CABG</b> _____</p>	<p><b>6. unerwünschte Ereignisse</b></p> <p><b>intraprozedural PCI</b> <input type="checkbox"/> Schock (neu) <input type="checkbox"/> Intubation  <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Reanimation <input type="checkbox"/> Sonstige</p> <p><b>stationär</b> <input type="checkbox"/> Reinfarkt <input type="checkbox"/> Schlaganfall  <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Reinterven. <input type="checkbox"/> Sonstige</p> <p><b>Blutung (GUSTO Krit.)</b>  <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> leicht <input type="checkbox"/> moderat <input type="checkbox"/> schwer</p> <p><b>7. Entlassungsmedikation</b></p> <p><input type="checkbox"/> ASS <input type="checkbox"/> Beta-BI. <input type="checkbox"/> ACE/ARB-Hemmer  <input type="checkbox"/> Clopidogrel <input type="checkbox"/> Prasugrel <input type="checkbox"/> Ticagrelor  <input type="checkbox"/> Heparin <input type="checkbox"/> Vit. K Antagonisten  <input type="checkbox"/> Dabigatran <input type="checkbox"/> Rivaroxaban <input type="checkbox"/> Apixaban <input type="checkbox"/> Edoxab.  <input type="checkbox"/> Diuretikum <input type="checkbox"/> Aldosteronantagonist  <input type="checkbox"/> Statin <input type="checkbox"/> anderer Cholesterinsenker  <input type="checkbox"/> Insulin <input type="checkbox"/> orales Antidiabetikum</p> <p><b>8. Entlassung, Verlegung oder Tod</b></p> <p><b>Entlassungsdiagnose:</b> <input type="checkbox"/> STEMI <input type="checkbox"/> NSTEMI</p> <p><input type="checkbox"/> <b>Pat. entlassen</b> Datum: ____/____/____  <small>Tag / Monat / Jahr</small></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Pat. verlegt</b> Datum: ____/____/____  <small>Tag / Monat / Jahr</small></p> <p><input type="checkbox"/> <b>Pat. verstorben</b> Datum: ____/____/____  <small>Tag / Monat / Jahr Std./Min.</small></p>

Bogen ausgefüllt: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Tag Monat Jahr

Name und Unterschrift erhebender Arzt / erhebende Ärztin

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Leonhard Riehle, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel [Fortschritte in der Therapie des Nicht-ST-Hebungsinfarkts bei weiblichen und älteren Patienten: Daten aus dem Berlin-Brandenburger Herzinfarktregister (Advances in the treatment of non-ST-elevation myocardial infarction in female and elderly patients: data from the Berlin-Brandenburg Myocardial Infarction Registry)] 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

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

Datum            Unterschrift

## Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Leonhard Riehle hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Riehle L, Maier B, Behrens S, Bruch L, Schoeller R, Schühlen H, Stockburger M, Theres H, Leistner DM, Landmesser U, Fröhlich GM (2020) ‘Changes in treatment for NSTEMI in women and the elderly over the past 16 years in a large real-world population’, *International Journal of Cardiology*. Elsevier, 0(0). doi: 10.1016/j.ijcard.2020.04.021.

- Konzeption der Studie unter Anleitung von PD Dr. med. Georg Fröhlich.
- Datenerhebung von STEMI und NSTEMI Patienten, Screening und Einschluss von Patienten der teilnehmenden Kliniken in das Berlin Brandenburger Herzinfarktregister im Zeitraum von 2016 – 2019 im Umfang von ca. 40 Stunden im Monat.
- Selbstständige statistische Auswertung der Daten inklusive Anfertigung der deskriptiven Statistik sowie der logistischen Regressionsmodelle, Aufbereitung der statistischen Ergebnisse und Interpretation. Überprüfung der Methoden durch PD Dr. med. Georg Fröhlich.
- Herstellen des wissenschaftlichen Bezugs, Anfertigung der Originalarbeit unter Supervision von PD Dr. med. Georg Fröhlich, Erstellen der Tabellen sowie der Abbildungen, Einarbeitung von Änderungsvorschlägen der Co-Autoren, Einreichen der Arbeit beim *International Journal of Cardiology*, Revision der Originalarbeit nach Annahme durch das Journal.
- Finale Zustimmung zur Veröffentlichung durch den Vorstand des B2HIR Dr. med Birga Maier, Prof. Steffen Behrens, Dr. med. Leonhard Bruch, Dr. med. Ralph Schoeller, Prof. Helmut Schühlen, PD Dr. med. Martin Stockburger, Prof. Heinz Theres, PD Dr. med. David M. Leistner, Prof. Ulf Landmesser.

Unterschrift, Datum und Stempel  
des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift Leonhard Riehle

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected  
 Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 138 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	CIRCULATION	158,218	23.603	0.205020
2	EUROPEAN HEART JOURNAL	59,968	22.673	0.140620
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	101,927	20.589	0.190280
4	Nature Reviews Cardiology	7,100	20.260	0.021130
5	CIRCULATION RESEARCH	51,539	14.467	0.071470
6	JAMA Cardiology	4,740	12.794	0.030110
7	JACC-Cardiovascular Imaging	10,110	12.740	0.027550
8	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,704	11.981	0.006380
9	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	12,784	11.627	0.028700
10	JACC-Heart Failure	4,117	8.750	0.019180
11	JACC-Cardiovascular Interventions	11,371	8.432	0.037330
12	CARDIOVASCULAR RESEARCH	21,526	8.168	0.019950
13	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,465	7.865	0.028140
14	Cardiovascular Diabetology	6,179	7.332	0.011390
15	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	4,193	6.763	0.008340
16	European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy	521	6.696	0.001640
17	Circulation-Heart Failure	6,773	6.033	0.018490
18	European Journal of Preventive Cardiology	5,589	5.864	0.015370
19	HEART RHYTHM	12,246	5.731	0.028620
20	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,574	5.691	0.016320

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	11,347	5.508	0.018230
22	Circulation-Cardiovascular Interventions	5,012	5.493	0.018140
23	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	5,205	5.361	0.011120
24	Clinical Research in Cardiology	3,321	5.268	0.007280
25	HEART	18,108	5.213	0.030140
26	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	4,728	5.071	0.014350
27	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,980	5.000	0.017630
28	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	6,359	4.841	0.023110
29	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	2,695	4.755	0.003920
30	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,672	4.642	0.004610
31	Journal of the American Heart Association	17,149	4.605	0.070620
32	Circulation-Cardiovascular Genetics	3,090	4.534	0.008600
33	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	28,491	4.451	0.034300
34	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	6,344	4.393	0.016630
35	AMERICAN HEART JOURNAL	19,814	4.153	0.026810
36	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,031	4.133	0.017960
37	CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY	2,114	4.069	0.003340
38	Circulation-Genomic and Precision Medicine	375	4.063	0.002220
39	Hellenic Journal of Cardiology	987	4.047	0.001000
40	EUROPACE	9,973	4.045	0.024750

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
41	EuroIntervention	5,542	3.993	0.016590
42	ATHEROSCLEROSIS	24,587	3.919	0.036590
43	Frontiers in Cardiovascular Medicine	1,303	3.915	0.004020
44	ESC Heart Failure	1,276	3.902	0.004120
45	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY- HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	26,114	3.864	0.020400
46	Global Heart	1,074	3.862	0.003180
47	European Heart Journal- Acute Cardiovascular Care	1,555	3.813	0.005430
48	NUTRITION METABOLISM AND CARDIOVASCULAR DISEASES	6,026	3.700	0.008820
49	ANNALS OF THORACIC SURGERY	35,221	3.639	0.040380
50	HEART FAILURE REVIEWS	2,697	3.538	0.005130
51	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	16,682	3.486	0.025820
52	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	4,983	3.435	0.008730
53	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,600	3.366	0.004570
54	Journal of Cardiovascular Translational Research	1,656	3.312	0.003140
55	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	31,193	3.229	0.068160
56	RESPIRATORY MEDICINE	11,934	3.095	0.013490
57	Annals of Cardiothoracic Surgery	1,828	3.058	0.005060
58	CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY	567	2.966	0.000740
59	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,809	2.892	0.004850
60	American Journal of Cardiovascular Drugs	1,063	2.674	0.001580



## Publikation

Riehle L, Maier B, Behrens S, Bruch L, Schoeller R, Schühlen H, et al. Changes in treatment for NSTEMI in women and the elderly over the past 16 years in a large real-world population. *Int J Cardiol.* 2020;316:7-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.021>











## Lebenslauf

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

## Publikationsliste

Riehle L, Maier B, Behrens S, Bruch L, Schoeller R, Schühlen H, Stockburger M, Theres H, Leistner DM, Landmesser U, Fröhlich GM (2020) ‘Changes in treatment for NSTEMI in women and the elderly over the past 16 years in a large real-world population’, *International Journal of Cardiology*. Elsevier, 0(0). doi: 10.1016/j.ijcard.2020.04.021.



## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater PD Dr. med. Dr. univ. Georg Fröhlich für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit. Seine Unterstützung und Ideen haben mich stets motiviert und waren eine große Hilfe.

Ich danke Dr. med. Lisa Steinbeck für die ausgezeichnete Zweitbetreuung dieser Arbeit.

Ich danke Dr. med. Birga Maier für die wertvolle Hilfestellung seitens des Berlin-Brandenburger Herzinfarktregisters ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke Paula Salchow für die fortwährende Motivation und Unterstützung während der Anfertigung dieser Arbeit. Für ihre Hilfe bin ich ihr sehr verbunden.

Ich danke meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben.