

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Malte Kelm

Periprozedurales Risikoassessment für Herzkatheteruntersuchungen bei
Patienten mit ST-Strecken-Hebungsinfarkt am Herzzentrum Düsseldorf

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Lucin Kosejian-Kiren
2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Malte Kelm

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Payam Akhyari

Ich widme diese Arbeit meiner Familie, die mich mein ganzes Leben lang immer unterstützt und mir Kraft gegeben hat.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Wissenschaftliche Veröffentlichungen:

- Wolff G, Lin Y, Quade J, Bader S, **Kosejian L**, Brockmeyer M, Karathanos A, Parco C, Krieger T, Heinen Y, Perings S, Albert A, Icks A, Kelm M, Schulze V. Validation of National Cardiovascular Data Registry risk models for mortality, bleeding and acute kidney injury in interventional cardiology at a German Heart Center. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(2):235-45 [1]
- Parco C, Brockmeyer M, **Kosejian L**, Quade J, Tröstler J, Bader S, Lin Y, Karathanos A, Krieger T, Heinen Y, Schulze V, Icks A, Jung C, Kelm M, Wolff G. Modern NCDR and ACTION risk models outperform the GRACE model for prediction of in-hospital mortality in acute coronary syndrome in a German cohort. *Int J Cardiol.* 2021 Jan 4;S0167-5273(20)34333-3. [2]
- Claudio Parco, Maximilian Brockmeyer, **Lucin Kosejian**, Julia Quade, Jennifer Tröstler, Selina Bader, Yingfeng Lin, Alexander Sokolowski, Alexander Hoss, Yvonne Heinen, Volker Schulze, Andrea Icks, Christian Jung, Malte Kelm, Georg Wolff. National Cardiovascular Data Registry-Acute Kidney Injury (NCDR) vs. Mehran risk models for prediction of contrast-induced nephropathy and need for dialysis after coronary angiography in a German patient cohort. *J Nephrol.* 2021 Oct;34(5):1491-1500 [3]

Posterpräsentationen:

- G. Wolff, J. Quade, **L. Kosejian**, S. Bader, Y. Lin, M. Brockmeyer, A. Karathanos, Y. Heinen, M. Kelm, V. Schulze. Comparison of NCDR-, GRACE- and CRUSADE-Scores for Mortality and Bleeding Risk Prediction in Acute Coronary Syndrome in a German Population. DGK Congress 2018. *Clin Res Cardiol* 107 Suppl 1, April 2018 - Beitrag P1787
- Y. Lin, G. Wolff, **L. Kosejian**, J. Quade, S. Bader, M. Brockmeyer, A. Karathanos, Y. Heinen, M. Kelm, V. Schulze. Validation of an NCDR-Score-based Risk Model for Cardiac Catheterization in a German Population. DGK Congress 2018. *Clin Res Cardiol* 107 Suppl 1, April 2018 - Beitrag P787.
- G. Wolff, Y. Lin, J. Quade, S. Bader, **L. Kosejian**, A. Karathanos, M. Brockmeyer, Y. Heinen, M. Kelm, V. Schulze. Validation of an NCDR-score-based risk model for cardiac catheterization procedures in a European population. ESC Congress 2018. *European Heart Journal* (2018) 39 (Supplement), 1333.
- A. Karathanos, S. Bader, J. C. Quade, **L. Kosejian**, Y. Lin, M. Brockmeyer, Y. Heinen, A. Albert, S. Perings, A. Icks, M. Kelm, V. Schulze, G. Wolff. Comparison of Risk Prediction in Transradial vs. Transfemoral Cardiac Catheterization using the National Cardiovascular Data Registry Risk Models. DGK Congress 2019. *Clin Res Cardiol* 108, Suppl 1, April 2019 - Beitrag P1897.
- C. Parco, J. Quade, Y. Lin, S. Bader, **L. Kosejian**, A. Karathanos, M. Brockmeyer, Y. Heinen, S. Perings, A. Albert, A. Icks, M. Kelm, V. Schulze, G. Wolff. Comparison of NCDR and Mehran Risk Models for Prediction of In-Hospital Acute Kidney Injury, Contrast Induced Nephropathy and Dialysis in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. DGK Congress 2019. *Clin Res Cardiol* 108, Suppl 1, April 2019 - Beitrag P1901.

Zusammenfassung

Akute Herzinfarkte, die durch die koronare Herzkrankheit verursacht werden, zählen zu den häufigsten Todesursachen. Insbesondere der ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) durch Verschluss einer Herzkranzarterie und transmuraler Ischämie geht mit zahlreichen unerwünschten Ereignissen und weiterhin hohem Sterblichkeitsrisiko einher. In diesem Zusammenhang prognostisch entscheidend ist eine rasche Reperfusion des Gefäßes durch eine Herzkatheteruntersuchung. Zur Risikoeinschätzung und therapeutischen Entscheidungsfindung wurden in diesem Rahmen Risikomodelle zur Vorhersage von Mortalität und schweren Blutungen entwickelt, welche in europäischen kardiologischen Leitlinien empfohlen werden, jedoch in aktuellen deutschen Patientenkollektiven nur sehr eingeschränkt validiert sind. Das Ziel dieser Arbeit war daher die Validierung von jeweils zwei Risikomodellen für die Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit (NCDR-Mortalität und GRACE) und schweren Blutungen (NCDR-Blutung und CRUSADE), zur Überprüfung der Hypothese, dass Krankenhaussterblichkeit und schwere Blutungen in einem Düsseldorfer STEMI-Patientenkollektiv im Rahmen einer HKU valide vorhergesagt werden können.

Alle vier Risikomodelle wurden retrospektiv bei STEMI-Patienten überprüft, welche zwischen 2014 und 2017 am Universitätsklinikum in Düsseldorf (UKD) mittels Herzkatheteruntersuchung behandelt wurden. Aus Daten dieses Krankenhausaufenthaltes wurden Patientencharakteristika, prozedurale Parameter, sowie klinische Endpunkte inkl. Krankenhaussterblichkeit und schwere Blutungen in eine Datenbank erhoben und ausgewertet. Die Diskrimination der Risikomodelle wurde durch Analyse von Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Kurven getestet, die Kalibration durch die graphische Analyse erwarteter und beobachteter Ereignisse, sowie durch Hosmer-Lemeshow-Tests. Univariate logistische Regressionsanalysen erfolgten zur Untersuchung von mit Krankenhaussterblichkeit und schweren Blutungen assoziierten Modellparametern.

In die Analyse wurden insgesamt 565 Patienten mit STEMI eingeschlossen. Dabei handelte es sich um ein komorbides Patientenkollektiv mit ausgeprägter Aufnahmesymptomatik, häufigen kardiogenen Schocks und Kreislaufstillständen. Es verstarben 14,5 % der Patienten während des Krankenhausaufenthaltes und 10,6 % der Patienten zeigten ein schweres Blutungsereignis. Für die Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit waren unter anderem die Modellparameter *schwere Blutung*, *Schock*, *Kreislaufstillstand*, *Ejektionsfraktion*, *Intubation*, *akutes Nierenversagen* und *Creatinin* signifikante unabhängige Prädiktoren. Für die Vorhersage von schweren Blutungen waren die Modellparameter *Alter*, *Kreislaufstillstand*, *Schock*, *Anämie*, *NYHA-Klassifizierung*, *Diabetes mellitus* und die *koronare 3-Gefäßerkrankung* signifikante unabhängige Prädiktoren. Die Diskriminationsfähigkeit des NCDR-Mortalitäts-Modells war sehr gut (AUC $0,86 \pm 0,02$), die des GRACE-Risikomodells auch noch gut (AUC $0,81 \pm 0,02$), aber im direkten Vergleich signifikant schlechter ($p < 0,001$). Die Diskriminationsfähigkeit des NCDR-Risikomodells für schwere Blutungen war nur befriedigend (AUC $0,70 \pm 0,034$), gleiches galt für den CRUSADE-Blutungsscore (AUC $0,68 \pm 0,03$). Zwischen beiden Risikomodellen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Krankenhaussterblichkeit wurde – vor allem im Hochrisikobereich – von beiden Modellen in ihrer Häufigkeit unterschätzt. Schwere Blutungen hingegen wurden in ihrer Häufigkeit insbesondere vom NCDR-Blutungs-Modell deutlich überschätzt.

Zusammenfassend zeigte sich in einem Düsseldorfer Patientenkollektiv mit ST-Hebungsinfarkten das NCDR-Mortalitäts-Risikomodells zur Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit valide anwendbar, mit signifikanten Vorteilen in der Diskrimination gegenüber dem GRACE-Modell. Für die Vorhersage von Blutungen waren sowohl das NCDR- als auch das CRUSADE-Modell gleichermaßen eingeschränkt valide. Eine sichere Vorhersage der Ereignishäufigkeiten ist sowohl für Krankenhaussterblichkeit als auch für schwere Blutungen für alle Modelle nur eingeschränkt zuverlässig möglich, weshalb an dieser Stelle eine Rekalibrierung erforderlich ist.

Summary

Acute heart attacks caused by coronary artery disease are among the most common causes of death worldwide. In particular, ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) due to occlusion of a coronary artery and transmural ischemia is associated with numerous adverse events, resulting in a high risk of mortality. In this context, a rapid reperfusion of the vessel through percutaneous coronary intervention is prognostically decisive, which in turn entails further risks and complications. For risk assessment and therapeutic decision making, risk models have been developed for the prediction of mortality and severe bleeding, and their use is recommended in the European guidelines. However, these risk models are only validated to a very limited extent in current German patient populations. Therefore, the aim of this work was the validation of two risk models each for the prediction of hospital mortality (NCDR mortality and GRACE) and severe bleeding (NCDR bleeding and CRUSADE) in order to prove the hypothesis that adverse events of hospital mortality and severe bleeding may be reliably predicted in a Düsseldorf STEMI patient collective.

All four risk models were retrospectively assessed in STEMI patients who were treated by cardiac catheterization at the University Hospital in Düsseldorf (UKD) between 2014 and 2017. Patient characteristics, procedural details and clinical outcomes including hospital mortality and severe bleeding during the hospital stay were assessed and analyzed in a dedicated database. Discrimination of risk models was analyzed with receiver-operating-characteristic (ROC) curves, whereas the calibration was verified by graphical analyses of expected and observed events and by conducting Hosmer-Lemeshow tests. Univariate logistic regression analyses were performed to investigate model parameters associated with hospital mortality and severe bleeding.

A total of 565 patients with STEMI were included in the analysis. The underlying population was a comorbid group of patients with pronounced symptoms of admission, frequent cardiogenic shocks and circulatory arrests. From the given STEMI collective 14.5 percent of the patients died during hospitalization and 10.6 percent of the patients showed a severe bleeding event. For the prediction of hospital mortality, the model parameters *heavy bleeding*, *shock*, *ejection fraction* and *creatinine* were significant independent predictors amongst others. For the prediction of major bleeding, the model parameters *age*, *circulatory arrest*, *anemia*, *NYHA classification*, *diabetes mellitus* and *coronary 3-vessel disease* were significant independent predictors. The discrimination ability of the NCDR mortality model was very good (AUC 0.86 ± 0.02), that of the GRACE risk model was still good (AUC 0.81 ± 0.02) but significantly worse in direct comparison ($p < 0.001$). The ability of the NCDR risk model to discriminate for severe bleeding was only satisfactory (AUC 0.70 ± 0.034) and the same holds true for the CRUSADE bleeding score (AUC 0.68 ± 0.03). No significant difference has been identified between the two risk models. Hospital mortality was underestimated by both models - especially in the high-risk area - and severe bleeding was clearly overestimated in its frequency, especially by the NCDR bleeding model.

In summary, in a Düsseldorf patient population with ST segment elevation myocardial infarction, the NCDR mortality risk model for predicting hospital mortality is validly applicable, with significant advantages in discrimination compared to the GRACE model. For the prediction of bleeding, both the NCDR and the CRUSADE model were valid to a limited extent. A prediction of event frequencies for both hospital mortality and severe bleeding is only possible with limited reliability for all models, and thus a recalibration is recommended.

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
Action-Score	Acute coronary treatment and intervention outcomes network
Acuity-Horizon	Acute catheterization and urgent intervention triage strategy and The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction
AHA	American Heart Association
AP	Angina pectoris
ASS	Aspirin
AUC	Area under the curve
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BL	Baseline
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare-Metal-Stent
CABG	Coronary artery bypass graftig
cAVK/ CVD	Cerebrovaskuläre Verschlusskrankheit/ cerebrovascular disease
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CKD	Chronic kidney disease
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CRUSADE	Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines
d	Tag
DCF	Data clarification form
DES	Drug-eluting Stent
df	Degrees of freedom
dl	Deziliter
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
Exp (B)	Odds Ratio
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
Gycm²	Gray-Quadratzenimeter
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IDDM	Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
INR	International Normalized Ratio
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome

kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	männlich
m²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
min	Minute
min⁻¹	pro Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
NCDR	Ncdr national cardiovascular data registry
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NT-pro BNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
pPCI	Primäre perkutane koronare Intervention
PY	Pack years
ROC	Receiver-Operating-Curve
SM	Schrittmacher
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
UKD	Uniklinik Düsseldorf
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization
Z. n.	Zustand nach

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary.....	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen	1
1.2 Definition des akuten Myokardinfarkts.....	1
1.3 Pathogenese	2
1.4 Therapie.....	3
1.5 Komplikationen	6
1.6 Risikoeinschätzung im STEMI	8
1.7 Ziel der Arbeit	11
2 Material und Methoden.....	12
2.1 Studiendesign mit Ein- und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv	12
2.2 Patientenidentifizierung anhand von Codierungen	12
2.3 Datencharakterisierung.....	13
2.4 Definitionen ausgewählter erfasster Parameter.....	14
2.5 Datenverarbeitung	15
2.6 Klinische Endpunkte	16
2.6.1 Krankenhaussterblichkeit.....	16
2.6.2 Blutungen.....	16
2.6.3 Akutes Nierenversagen	17
2.6.4 Sonstige.....	17
2.7 Statistische Untersuchungen.....	17
2.7.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs.....	17
2.7.2 Umgang mit fehlenden Werten	17
2.7.3 Berechnung der Risikoscoringmodelle	18
2.7.4 Bewertung und Vergleich der Risikomodelle.....	24

3 Ergebnisse	27
3.1 Patientencharakteristika.....	27
3.2 Prozedur.....	28
3.3 Endpunkte.....	29
3.3.1 Krankenhaussterblichkeit.....	29
3.3.2 Blutung in-hospital.....	30
3.3.3 Akutes Nierenversagen	30
3.3.4 Schlaganfall und komplexer Verlauf	31
3.4 Risikoprädiktion in Patienten mit STEMI.....	31
3.4.1 Fehlende Werte	31
3.4.2 Prädiktion von Krankenhaussterblichkeit	32
3.4.3 Prädiktion von schweren Blutungen	36
3.5 Univariate Assoziationsanalyse.....	39
3.5.1 Univariate Analyse zum Endpunkt Krankenhaussterblichkeit	39
3.5.2 Univariate Analyse zum Endpunkt schwere Blutung BARC ≥ 3	40
4 Diskussion	41
4.1 Bedeutung der Risikoeinschätzung bei einem ST-Hebungsinfarkt.....	41
4.2 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	42
4.3 Diskussion des Patientenkollektivs	43
4.4 Diskussion der Prozedur.....	44
4.5 Diskussion der Endpunkte.....	44
4.5.1 Krankenhaussterblichkeit.....	44
4.5.2 Schwere Blutung	46
4.6 Diskussion der Risikomodelle.....	47
4.6.1 GRACE- und NCDR-Score zur Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit... 47	
4.6.2 CRUSADE- und NCDR-Score zur Vorhersage von schweren Blutungen..... 49	
4.6.3 Analyse der statistischen Risikomodelle in Düsseldorfer STEMI-Patienten... 50	
4.7 Limitationen	56
4.8 Schlussfolgerung mit Ausblick	57
Literaturverzeichnis	58
Abbildungsverzeichnis	68
Tabellenverzeichnis.....	69
Danksagung	

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Laut der *World Health Organization* (WHO) starben im Jahr 2016 17,9 Millionen Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, das sind 31 % aller Toten weltweit [4]. Bis zum Jahre 2030 erwartet man einen stetigen Anstieg auf bis zu 23,6 Millionen Toten pro Jahr [5]. In Deutschland starben im Jahr 2017 dem statistischen Bundesamt zufolge 76 929 Menschen an einer ischämischen Herzerkrankung und 46 966 Menschen an einem akuten Myokardinfarkt, welcher somit die zweithäufigste Todesursache darstellt [6]. Die Krankheitskosten verbunden mit diesen Erkrankungen sind enorm und betragen 2015 46,4 Milliarden Euro und stellten damit 13,7 % der gesamten Krankheitskosten dar. Sie übersteigen die Kosten für jede andere Diagnosegruppe [7].

Der Myokardinfarkt gehört somit zu den häufigsten Todesursachen weltweit: „Jeder sechste Mann und jede siebte Frau in Europa stirbt an einem Myokardinfarkt [8]“. Während die Inzidenz des ST-Hebungsinfarkts (STEMI) sinkt, steigt die Inzidenz der Nicht-ST-Hebungsinfarkts (NSTEMI) [9]. Auch die Krankenhaussterblichkeit des STEMI sinkt tendenziell und schwankt zwischen 6 und 14 % in den verschiedenen Ländern [10]. Dies hängt mit dem zunehmenden Einsatz der primären perkutanen koronaren Intervention (pPCI), moderner antithrombotischer Medikamente und der Sekundärprävention des Myokardinfarktes zusammen [9, 11, 12]. Allerdings bleibt der Myokardinfarkt trotzdem eine der führenden Todesursachen weltweit und geht aufgrund der vielen möglichen Komplikationen mit einer ungünstigen Prognose einher [13].

1.2 Definition des akuten Myokardinfarkts

Die allgemeine Definition des akuten Myokardinfarkts ist definiert in einem gemeinsamen Statement der internationalen Fachgesellschaften in der "*4th universal definition of myocardial infarction*" [14]. Demnach spricht man von einem akuten Myokardinfarkt bei akuter Myokardverletzung mit klinischem Nachweis einer Myokardischämie und mit zusätzlicher Troponin T-Dynamik mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile. Zusätzlich müssen mindestens eines/einer der folgenden Symptome/Befunde vorhanden sein:

- *„Ischämische Symptome*
- *Neue ST-Streckenveränderungen oder neuer Linksschenkelblock*
- *Entwicklung pathologischer Q-Zacken*
- *Neuer Nachweis für den Untergang vitalem Myokard in der Bildgebung*
- *Nachweis eines intrakoronaren Thrombus in der Angiografie oder Autopsie*
- *Kardialer Tod mit Symptomen einer Ischämie oder ST-Streckenveränderungen bzw. Linksschenkelblock vor Erhöhung der kardialen Biomarkern“ [14].*

Ein Sonderfall des akuten Myokardinfarkts ist der STEMI, welchen man vom NSTEMI unterscheidet. Der STEMI ist zusätzlich zu der ischämischen Symptomatik durch eine ST-Streckenhebung im EKG charakterisiert. Unter ischämischer Symptomatik werden verschiedene Symptome zusammengefasst. Hier sind vor allem akute Thoraxschmerzen mit retrosternalem Engegefühl, welche in den Kiefer, Hals und/oder Arm ausstrahlen, Dyspnoe, Rhythmusstörungen, Pumpversagen und unspezifische vegetative Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen, Kaltschweißigkeit, Unruhe und Todesangst zu nennen [14]. Die ST-Streckenhebung wird am J-Punkt gemessen und muss laut der Definition in mindestens zwei benachbarten bzw. zusammenhängenden Ableitungen zu sehen sein. Dabei gibt es Unterschiede hinsichtlich der erforderlichen Höhe der ST-Hebung abhängig von Geschlecht und Alter. Bei Männern < 40 Jahren gilt eine Erhöhung von $\geq 2,5$ mm und bei Männern ≥ 40 Jahren eine Erhöhung von ≥ 2 mm als erforderlich. Bei Frauen ist das Alter irrelevant. Hier ist laut der Definition eine ST-Hebung von $\geq 1,5$ mm in den Ableitungen V2-V3 und/oder ≥ 1 mm in den anderen Ableitungen erforderlich. Auch ein bei infarkttypischer Symptomatik bestehender Linksschenkel- oder Rechtsschenkelblock wird als STEMI definiert [15].

In Abgrenzung zum STEMI zeigt sich bei einem NSTEMI hingegen neben der ischämischen Symptomatik ein unauffälliges bzw. unspezifisches EKG mit möglichen ST-Strecken-Senkungen oder T-Wellen-Abnormalitäten [16]. Daher steht vor allem die dynamische Troponinerhöhung im Vordergrund und ist das entscheidende Kriterium zur Diagnosestellung in Abgrenzung zur instabilen Angina pectoris. Dabei ist im Verlauf eine Erhöhung des Troponinwerts um mehr als 50 % erforderlich [17].

1.3 Pathogenese

Der STEMI entsteht durch den Untergang von Herzmuskelgewebe aufgrund einer anhaltenden transmuralen Ischämie und dem damit entstehenden Perfusionsungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf nach Verschluss einer epikardialen Koronararterie [18]. Diese Ischämie entsteht meist auf dem Boden einer bestehenden Atherosklerose. Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine umfassende, degenerative und fortschreitende Erkrankung des Gefäßsystems. Primär kommt es zu einer Schädigung des Endothels durch verschie-

dene Faktoren, vorwiegend jedoch durch eine Hypercholesterinämie. Im weiteren Verlauf kommt es unter anderem durch die Einwanderung von Monozyten in die Intima und die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen zur Entstehung von lipidhaltigen Plaques. Diese atherosklerotischen Plaques können rupturieren und führen durch die zusätzlich ausgelöste Thrombozytenaggregation zu einem Gefäßverschluss mit daraus resultierendem Sauerstoffversorgungsmangel des Myokards [18, 19]. Dadurch kommt es zum Zelluntergang des zuerst sensibleren Endokards mit einer nach mehr als sechs Stunden annähernd erreichten transmuralen Ausbreitung. Die einzelnen Herzmuskelzellen schwellen dabei durch die veränderte Gewebeosmolalität an. Diese entsteht durch die Ansammlung gewisser metabolischer Endprodukte, vorwiegend aufgrund des anaeroben Stoffwechselweges bei Sauerstoffmangel. Des Weiteren wird eine vermehrte Zellmembranpermeabilität und der Untergang von Zellbestandteilen beobachtet [18, 19]. Als Nachweis der Myokardschädigung bzw. Myokardnekrose gilt die Freisetzung von kardialen Markern ins Blut. Dabei zeigt sich für Troponin I und T die beste Verlässlichkeit in Bezug auf Anstieg und Abfall der Werte [20].

Das Ausmaß der Myokardschädigung korreliert im EKG mit der Höhe der ST-Hebung [21].

Durch die verletzten bzw. geschädigten Myokardzellen kann das Myokard nicht vollständig depolarisiert werden. Die ST-Strecke im EKG ist normalerweise isoelektrisch und ist ein Zeichen für die vollständige Depolarisation der Kammern. Bei einem STEMI bestehen jedoch Ladungsdifferenzen zwischen den gesunden und geschädigten Zellen. Dies äußert sich im EKG durch eine ST-Hebung [22].

1.4 Therapie

Medikamentöse Therapie

Allgemein wird bis zum Eintreffen im Krankenhaus eine Milderung der Symptomatik und die Verhinderung von Komplikationen, wie zum Beispiel Kammerflimmern angestrebt. Eine Sauerstoffgabe ist bei einer Sauerstoffsättigung von $< 90\%$ oder einem PaO_2 von < 60 mmHg indiziert. Zur Beruhigung, vor allem bei ängstlichen Patienten kann ein Benzodiazepin gegeben werden und eine intravenöse Gabe von Opiaten kann zur Schmerzensenkung führen. Die Linderung der Schmerzen ist essentiell, da der Schmerz durch eine Sympathikusaktivierung mit einer Vasokonstriktion und der damit verbundenen Mehrarbeit des Herzens einhergeht [15].

Die Medikamentengabe von sowohl Thrombozytenaggregationshemmern als auch Antikoagulantien ist von besonderer Bedeutung [23]. Eine schnellstmögliche Einnahme von Aspirin

(ASS) wird empfohlen, welche lebenslang weiter erfolgen sollte [24]. Bei fehlender Kontraindikation, wie zum Beispiel ein erhöhtes Blutungsrisiko, wird die frühe Gabe eines P2Y12 Inhibitors (Ticagrelor, Prasugrel oder Clopidogrel) schon vor der PCI empfohlen. Eine Weitereinnahme bis zu zwölf Monaten ist indiziert [25]. GP-IIb/IIIa-Inhibitoren gehören nicht zur Standardmedikation. Sie sollten nur dann zum Einsatz kommen, wenn ein nicht zu revaskularisierender Zustand herrscht oder thrombotische Ereignisse während der PCI entstehen [26]. Alle Patienten sollten eine frühestmögliche Antikoagulationstherapie erhalten. Als Standard gilt in diesem Fall unfraktioniertes Heparin [15], eine effektive Heparinisierung wird bis nach Ende der PCI aufrechterhalten. Patienten mit einer Heparin-induzierten-Thrombozytopenie erhalten Bivalirudin oder Argatroban als Antikoagulans während der PCI [15].

Revaskularisierungstherapie - die primäre PCI

Für die Prognose und das klinische *Outcome* eines Patienten mit STEMI ist die schnellstmögliche Reperfusion des vor allem infarktbezogenen Gefäßes von entscheidender Bedeutung. Selbst eine Verzögerung von nur einer Minute beeinflusst die Ein-Jahresmortalität negativ, jede 30-minütige Verzögerung geht mit einer Steigerung des Ein-Jahresmortalitätsrisiko um 7,5 % einher [27]. Die Reperfusionstherapie der Wahl ist dabei die primäre PCI [15], welche innerhalb der ersten zwölf Stunden nach Symptombeginn der Fibrinolyse überlegen ist. Die primäre PCI geht dabei mit einer Mortalitätssenkung [28], höheren Offenheitsraten der Koronararterien und damit besserem Koronarfluss einher [29]. Laut den ACS-Leitlinien soll die primäre PCI innerhalb von 90-120 Minuten nach Diagnosestellung in einem Herzkatheterlabor mit ausreichender Qualifikation durchgeführt werden [28]. Hierfür ist ein Team interventioneller Kardiologen und geschulter nichtärztlicher Assistenten bzw. Hilfskräfte mit den notwendigen Gerätschaften zwingend erforderlich [30]. Je schneller die PCI erfolgt, desto besser sind die Resultate [31, 32].

Zur Durchführung der PCI haben sich die Leitlinien der *European Science of Cardiology* im Jahr 2017 hinsichtlich einiger Punkte geändert [15]. Zu betonen ist hierbei die neue Empfehlung für den primären Zugangsweg. Mittlerweile gilt nicht mehr der transfemorale Zugang, sondern der transradiale Zugang, als Standard. Dies gilt jedoch nur, wenn der transradiale Zugang durch einen erfahrenen Radialsondeur durchgeführt wird [15]. Dieser neue Standard beruht auf der Matrix-Studie, die nachweisen konnte, dass die Mortalität, vaskuläre Komplikationen und Blutungen bei radialem Zugangsweg signifikant geringer sind [33]. Über die Zugangsstelle wird zum Auffinden der Stenose bzw. des Arterienverschlusses ein Katheter zum Herzen vorgeschoben und Kontrastmittel zur Darstellung gespritzt. Die Engstelle wird

mit einem aufblasbaren Ballon aufgeweitet [34]. Dabei ist die alleinige Ballonangioplastie der Stentimplantation unterlegen [35]. Bei der Wahl der Stents sind Zweitgenerations-Drug-Eluting-Stents (DES) gegenüber den sog. Bare-Metal-Stents (BMS) vorzuziehen [36]. Laut der COMPLETE-Studie ist der Mehrwert einer kompletten Revaskularisierung bei STEMI-Patienten erwiesen. Demnach profitieren Patienten mit einem STEMI auch mehr von der zusätzlichen Revaskularisierung der nicht infarktbezogenen stenosierte Arterien als von der alleinigen Revaskularisierung der infarktbezogenen Arterie [37].

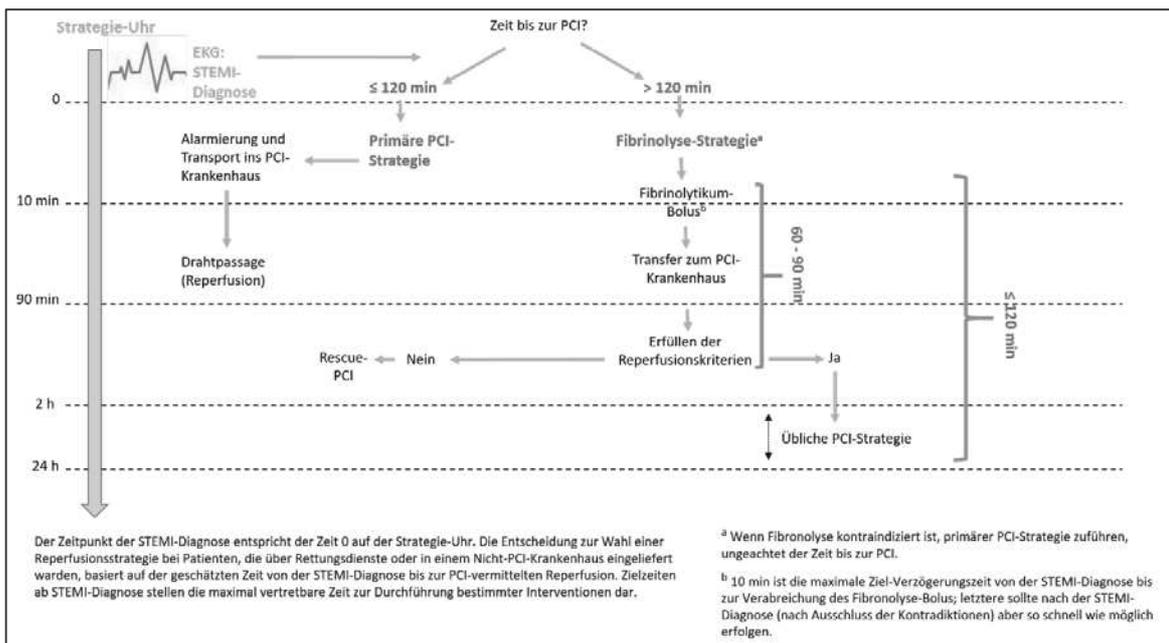


Abb. 1: Schaubild zum zeitlichen Ablauf von der STEMI-Diagnose bis zur endgültigen Behandlung

Quelle: Eigene Darstellung in Anlehnung an die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauf-forschung e.V. (2018) ESC Pocket Guidelines. Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI), Version 2017. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald

Fibrinolyse

Die Fibrinolyse, das medikamentöse Auflösen des Thrombus, ist Mittel der zweiten Wahl und kommt dann zum Einsatz, wenn die primäre PCI nicht rechtzeitig erfolgen kann [38]. Die Fibrinolyse sollte dann so schnell wie möglich unter Berücksichtigung möglicher Kontraindikationen und dem entsprechenden Abwägen von Nutzen und Risiko erfolgen. Die Mittel der Wahl sind Tenecteplase, Alteplase oder Reteplase [39]. Des Weiteren kommen auch hier periprozedural Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien zum Einsatz [40]. Die Durchführung einer PCI ist im zweiten Schritt unerlässlich, unabhängig vom Erfolg der Fibrinolyse [41, 42]. Bei erfolgloser Fibrinolyse wird von einem erneuten Versuch abgeraten und stattdessen die Durchführung einer sofortigen *Rescue-PCI* empfohlen [43]. Auch bei erfolg-

reicher Fibrinolyse wird eine PCI empfohlen, jedoch muss diese nicht direkt erfolgen, sondern innerhalb von zwei bis 24 Stunden [15].

Aortokoronare Bypass-Operation

Die Notfall-Bypass-Operation ist nur im Falle einer für die PCI ungeeigneten Anatomie mit Gefährdung eines großen Myokardbereichs oder bei zusätzlichem kardiogenen Schock indiziert [44].

Postinterventionelle und poststationäre Therapie

Nach der PCI werden die Patienten mit STEMI in den meisten Fällen auf der Intensivstation für mindestens 24 Stunden am Monitor überwacht. Bei komplikativer oder erfolgloser PCI, bei Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion (LVEF < 40%) oder einer hämodynamischen Instabilität, sollte der Aufenthalt auf der Intensivstation länger als 24 Stunden dauern [15]. Darüber hinaus ist zur Sekundärprävention die Einleitung verschiedener Maßnahmen von äußerster Wichtigkeit. Hierzu gehört neben der medikamentösen Therapie mit Statinen zur LDL-Senkung, mit ACE-Hemmern zum besseren *Remodeling* im Infarktareal und mit Betablockern zur Verhinderung von Arrhythmien, auch eine Lebensstiländerung [45-48]. Die notwendige Lebensstiländerung beinhaltet Rauchentwöhnung, mediterrane Ernährung, regelmäßige körperliche Bewegung und Gewichtsabnahme bei Adipositas [47].

1.5 Komplikationen

Bei einem STEMI kann es zu zahlreichen Komplikationen kommen. Dabei unterscheidet man Frühkomplikationen, welche innerhalb der ersten Tage auftreten, von Spätkomplikationen, die mittel- bzw. langfristig auftreten und prozedurale Komplikationen, die auch im Zusammenhang mit der Intervention stehen können. Zu den Frühkomplikationen zählen unter anderem der plötzliche Herztod, Herzrhythmusstörungen, Rupturen mit Herzbeutelamponade, die akute Linksherzinsuffizienz mit Lungenödem oder der kardiogene Schock [29]. Ungefähr 25-35 % der Patienten erliegen einem plötzlichen Herztod, noch bevor sie behandelt werden können. Ursächlich ist meist ein Kammerflimmern [49], getriggert durch die Ischämie des Myokards, welche durch die Hypoxie zu einer Azidose und dadurch zu einer Reihe von biochemischen Dysfunktionen führt. Weitere Herzrhythmusstörungen sind das Vorhofflimmern, AV-Blockierungen und Bradykardien. All diese Herzrhythmusstörungen gehen mit einer schlechten Prognose und einer bis zu vierfach erhöhten Mortalitätsrate einher [15].

Weiterhin wird durch die Ischämie und in der Folge den irreversiblen Untergang von Herzmuskelgewebe die linksventrikuläre Pumpfunktion kompromittiert. Die Folgen sind eine Herzinsuffizienz bis hin zum kardiogenen Schock, welcher mit einer hohen Mortalität von bis zu 70 % assoziiert ist [50]. Ein kardiogener Schock entwickelt sich mit einer Häufigkeit von fünf bis acht Prozent bei einem STEMI [51]. Zu mechanischen Komplikationen am Herzen zählen unter anderem die Ventrikelseptumruptur, der Papillarmuskelabriss oder die Herzbeutelamponade. Diese Veränderungen ziehen funktionelle Störungen nach sich und treten mit einer Häufigkeit von circa ein Prozent auf, sind aber für mehr als zehn Prozent der STEMI-Mortalität verantwortlich [52]. Grund für die hohe Sterblichkeit ist, dass mechanische Komplikationen immer zu einer hämodynamischen Instabilität führen und damit häufig in einem kardiogenen Schock münden [52].

Zu den langfristigen Komplikationen gehören insbesondere die Entwicklung eines Ventrikulaneurysmas und einer Herzinsuffizienz [29].

Unter einem Ventrikulaneurysma versteht man eine Ausbuchtung der Herzwand durch eine Ausdünnung des Wandgewebes. Ursächlich ist die vermehrte Narbenbildung nach einem Myokardinfarkt. Dieses Narbengewebe kann dem Druck in der Herzkammer nicht standhalten, weshalb es zu einer Ausweitung bzw. Ausbuchtung durch Dehnung kommt. Langfristig entstehen dadurch intrakardiale Thromben [29, 53].

Von einer Herzinsuffizienz spricht man, wenn das Herz nicht mehr in der Lage ist das benötigte Herzvolumen ohne Anstieg des enddiastolischen Drucks zu fördern. Die Herzinsuffizienz ist durch eine Reihe typischer Symptome gekennzeichnet. Dazu zählen Dyspnoe, periphere Ödeme, Müdigkeit und Leistungsabfall [46]. Infolge eines akuten Myokardinfarktes kann sich die Herzinsuffizienz aufgrund der bereits erwähnten Frühkomplikationen (zum Beispiel mechanische Komplikationen, Arrhythmien) entwickeln. Hier entwickelt sich die Herzinsuffizienz jedoch akut. Die chronische Herzinsuffizienz ist dagegen ein schleichender Prozess, welcher durch die Umbauprozesse nach einem Myokardinfarkt charakterisiert ist und letztendlich in einer Einschränkung der ventrikulären Pumpfunktion mündet [46]. Die Entwicklung einer Herzinsuffizienz im Rahmen eines Myokardinfarktes variiert zwischen 14-36 % und geht mit einem bis zu zweifach erhöhten Mortalitätsrisiko einher [54]. Entscheidend zur Verhinderung all dieser Komplikationen ist die frühzeitige Reperfusion [29].

Doch auch die PCI kann mit zahlreichen Komplikationen einhergehen. Zu nennen sind dabei die Blutungskomplikationen, die durch die Verletzung von Gefäßen und der im Rahmen der PCI einzunehmenden blutverdünnenden Medikamente auftreten können, diese gehören zu den

häufigsten Komplikationen einer PCI und sind mit einem 60 % höherem Risiko für Krankenhaussterblichkeit assoziiert [34, 55]. Auch Schlaganfälle gehören zu den beobachteten und unerwünschten Ereignissen nach Myokardinfarkten. Ferner wird im Rahmen der Kontrastmittelgabe während der PCI postinterventionell häufig ein akutes Nierenversagen beobachtet [56]. Auch wenn sich in den letzten Jahren das *Outcome* für Patienten mit STEMI durch die Optimierung der primären PCI deutlich verbessert hat, ist es wichtig, das Risiko der Patienten mit STEMI für negative Ereignisse früh, bei erstem Arztkontakt, einzuschätzen und dahingehend Maßnahmen einzuleiten [53].

1.6 Risikoeinschätzung im STEMI

Die **Risikoeinschätzung** ist ein Prozess, der sich in die drei folgenden Stufen gliedert: Risikoidentifikation, Risikoanalyse und Risikobewertung. Zunächst werden Risikofaktoren strukturiert identifiziert. Im nächsten Schritt wird in der Risikoanalyse die Häufigkeit dieser Risikofaktoren sowie die Höhe des Schadensausmaßes beurteilt. Im letzten Schritt, der Risikobewertung, werden diese Risikofaktoren im entsprechenden Kontext untersucht, interpretiert und bewertet. Dabei wird bewertet, wie hoch das Risiko im Vergleich zum Nutzen ist und welche Sicherheitsmaßnahmen dahingehend eingeleitet werden können [57]. Weiterhin zu beachten ist, dass die Risikoeinschätzung ein dynamischer Prozess ist, welcher im Verlauf immer wieder reevaluiert werden muss. Die Risikoprädiktion ist von großer Bedeutung für die Behandlung, die therapeutische Entscheidungsfindung und dem daraus resultierenden *Outcome* des Patienten [58]. Eine solche Risikoprädiktion bzw. Risikostratifizierung kann mithilfe von sogenannten Risikoscores erfolgen [58].

Unter einem **Risikoscore** versteht man eine mathematische Formel, die den Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Risikos und der Wahrscheinlichkeit für die Inzidenz spezifischer Endpunkte widerspiegelt. Zum Beispiel wird das individuelle Risiko von Krankenhaussterblichkeit unter Berücksichtigung sämtlicher Risikofaktoren in Bezug auf diesen Endpunkt berechnet. In Studien aus großen Registerdaten wird der Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf das Eintreten eines bestimmten Endpunktes ermittelt, statistisch werden dafür multivariate Analysen verwendet [59]. Mittels dieser Risikoscores soll es dem behandelnden Arzt ermöglicht werden, insbesondere die Patienten, die mit dem höchsten Risiko ein bestimmtes Ereignis erleiden, zu erfassen, das Risiko zu quantifizieren und ggf. dementsprechend präventive Maßnahmen einleiten zu können [59]. Außerdem ist es erwiesen, dass die Anwendung von Risikoscores zur Beurteilung des Risikos der ärztlichen subjektiven Einschätzung überlegen ist [60]. Trotzdem sollte die ärztliche Entscheidung nicht durch die Anwendung der Risi-

koscores ersetzt, sondern durch eine objektive Wahrscheinlichkeitsangabe unterstützt werden [58, 61].

Besonders die Risikoeinschätzung im STEMI hat aufgrund des hohen Komplikationsrisikos eine besondere Bedeutung [53]. Auch wenn die Mortalitätsrate in den letzten Jahren gesunken ist, variiert die Krankenhaussterblichkeit in Europa zwischen vier und zwölf Prozent und die Ein-Jahres Mortalität liegt bei circa zehn Prozent [15]. Somit ist die Sterblichkeit immer noch hoch und bietet damit Anlass für die Einleitung weiterer Maßnahmen zur Risikoreduktion. Daher wurden in diesem Zusammenhang Risikoscores entwickelt, die den Ärzten bei der Behandlung der Patienten helfen, insbesondere bei der therapeutischen Entscheidungsfindung [58]. Mithilfe dieser Risikoscores soll das Risiko für STEMI-Komplikationen eingeschätzt werden. Die behandelnden Ärzten werden so unterstützt in ihrer Differenzierung zwischen einem Niedrigrisiko- und einem Hochrisikopatienten zu unterscheiden. Dies kann relevant für die Auswahl der optimalen Therapie sein. Daher wird dem Thema Risikoscoring bei Myokardinfarktpatienten, insbesondere bei den komplikationsgefährdeten STEMIs, eine bedeutende Rolle beigemessen [58]. Abhängig vom Risiko kann die Aggressivität der medikamentösen Therapie im STEMI abgewogen werden, weiterhin können Entscheidungen über den Einsatz von mechanischen Kreislaufunterstützungssystemen (z.B. Impella oder auch extrakorporale Verfahren), der Notwendigkeit einer Bypass-OP oder dem Einsatz von vaskulären Verschlussystemen erleichtert werden. Außerdem trägt eine Risikoeinschätzung dazu bei, objektive Aussagen über die Prognose, den Verlauf, das Eintreten möglicher Komplikationen und die Überlebenswahrscheinlichkeit einer Erkrankung gegenüber Patienten und Angehörigen treffen zu können [58, 62].

Speziell im ACS ist bereits gezeigt worden, dass ACS-Patienten mit einem hohen Risiko für ein ischämisches Ereignis von einer aggressiveren Behandlung in Bezug auf potentere anti-thrombotische Medikamente und einer invasiven Therapie profitieren. Patienten mit einem niedrigen Risiko benötigen allerdings keine solche aggressive Behandlung [58]. Das Risiko für eine schwere Blutung spielt hierbei auch eine große Rolle und steigt durch die aggressive Therapie [63]. Daher muss es ebenso berücksichtigt werden, besonders da die Inzidenz von schweren Blutungen mit Krankenhaussterblichkeit korreliert [58, 64]. Die *European Society of Cardiology* (ESC) und die *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC)-Leitlinien empfehlen daher zur Risikostratifizierung im akuten Koronarsyndrom die Anwendung von Risikoscores [65, 66]. Aktuell finden zur Risikoprädiktion von Krankenhaussterblichkeit im STEMI überwiegend der *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE)-Score und der *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI)-Risk Score Anwen-

dung [16, 67]. Beide Scores, jedoch vor allem der GRACE-Score, werden zur Risikoprädiktion im gesamten ACS genutzt [16, 67], sie sind somit nicht ausschließlich zur Anwendung im STEMI konzipiert worden.

Der GRACE-Score wird aufgrund seiner besseren Vorhersage, der langjährigen Erfahrungen sowie der externen Validierung präferiert und kann im STEMI zur Prädiktion von Mortalität angewendet werden [68, 69]. Zur Prädiktion schwerer Blutungen im STEMI gibt es keine klaren Empfehlungen. Der *Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines* (CRUSADE)-Blutungsscore wurde im NSTEMI entwickelt und findet auch primär im NSTEMI Anwendung. In den ESC-Leitlinien zum NSTEMI wird empfohlen, dessen Anwendung zur Risikostratifizierung in Betracht zu ziehen [66, 70]. Die ACC spricht sich jedoch auch für eine Anwendung des CRUSADE-Scores im STEMI aus [71]. Es gibt noch weitere Scores zur Prädiktion schwerer Blutung, unter anderem sind dies der *Acute catheterization and urgent intervention triage strategy and The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction* (Acuity-Horizon) und der *Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines* (Action)-Score [72]. Allerdings wurden auch diese nicht für Patienten mit STEMI entwickelt. Flores-Ríos et al. sprach sich jedoch für eine mögliche Anwendung dieser Scores im STEMI aus [73]. Weiterhin wird den aus dem *National Cardiovascular Data Registry* (NCDR) entstandenen Risikomodellen zur Prädiktion von Krankenhaussterblichkeit und schweren Blutungen große Bedeutung beigemessen [74, 75]. Diese Scores wurden in den USA in den Jahren 2008 bis 2011 aus einem großen Register mit mehr als einer Millionen Patienten mit einer PCI entwickelt und zeigten dort eine sehr gute Performance [74, 75].

Bei der Anwendung aller genannten Scores muss berücksichtigt werden, dass sie nicht nur in einer anderen geografischen Lage mit anderer Patientenversorgung und unterschiedlichen Gesundheitssystemen, sondern teilweise auch in anderen klinischen Settings (ACS oder NSTEMI) und zusätzlich bereits im vorletzten Jahrzehnt entwickelt wurden [70, 72, 74-78]. Vor dem Hintergrund einer weiterhin stetigen dynamischen Änderung von Patientencharakteristika, prozeduralen und medikamentösen Therapieoptionen sowie Änderungen der Leitlinien zur optimalen Therapie zeigen sich somit Lücken in der Validierung der genannten Scores, speziell im STEMI unter den aktuellen klinischen Bedingungen in Deutschland [15, 79].

1.7 Ziel der Arbeit

Zur externen Validierung sollte die Vorhersagekraft und Anwendbarkeit von Risikoscores im STEMI in Deutschland überprüft werden, in der vorliegenden Arbeit in einem Düsseldorfer Patientenkollektiv: Als Grundlage dienten die in den europäischen Leitlinien empfohlenen GRACE- und CRUSADE-Risikomodelle [16, 70] zur Vorhersage von Krankenhausmortalität (GRACE) und schweren Blutungen (CRUSADE), deren Performance in einem zeitgenössischen deutschen STEMI-Kollektiv bisher unbekannt war. Verglichen werden sollten sie mit den aus dem NCDR-Register stammenden NCDR-Mortalitäts- und NCDR-Blutungsscores, welche noch nicht in einem deutschen STEMI-Kollektiv untersucht worden sind.

Damit sollten die folgenden Hypothesen überprüft werden:

- Die Krankenhaussterblichkeit lässt sich in einem Düsseldorfer STEMI-Kollektiv mittels GRACE- und NCDR-Mortalitäts-Score vorhersagen.
- Schwere Blutungsereignisse lassen sich in einem Düsseldorfer STEMI-Kollektiv mittels CRUSADE- und NCDR-Blutungs-Score vorhersagen.

2 Material und Methoden

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine klinische Studie. Diese wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf überprüft und positiv bewertet. Es liegt ein Ethikvotum mit der Studiennummer 6050R vor.

2.1 Studiendesign mit Ein- und Ausschlusskriterien für das Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden Patienten aus den Jahren 2014 bis einschließlich August 2017 eingeschlossen, welche sich am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) mit einem STEMI vorstellten und mittels Herzkatheteruntersuchung behandelt wurden. Patienten mit fehlender Dokumentation im Krankenhausinformationssystem, unzureichenden Daten zur Berechnung der Scores und fehlender STEMI-Diagnose im Arztbrief wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Eine vorläufige Fallzahlabeschätzung auf der Grundlage des erwarteten durchschnittlichen klinischen *Outcomes* (~ zehn % für Mortalität) und früherer Validierungsstudien [80-82] ergab eine Schätzung von mindestens 500 Patienten zur Durchführung der geplanten Risikoscore-Validierung.

2.2 Patientenidentifizierung anhand von Codierungen

Die primäre Identifizierung der Patienten erfolgte durch eine Abfrage des Krankenhausinformationssystems (KIS) Medico® (Siemens) im Hinblick auf eine Codierung mit den folgenden ICD-10-Codes für einen STEMI:

ICD 121.0 = Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand

ICD 121.1 = Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Hinterwand

ICD 121.2 = Akuter transmuraler Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen

ICD 121.3 = Akuter transmuraler Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneten Lokalisationen

Nach der Identifizierung wurden die Patienten im Hinblick auf ihre Hauptdiagnose STEMI im Arztbrief verifiziert und pseudonymisiert in eine eigens dafür angelegte Datenbank (Microsoft Access®) aufgenommen. Eine Vielzahl an Daten wurden für jeden Patienten retrospektiv aus dem KIS in die Datenbank extrahiert, unter anderem Notarztprotokolle, Laborbefunde, Untersuchungsbefunde und Arztbriefe. Im Rahmen der Studie wurden keine prospektiven neuen Daten erhoben.

2.3 Datencharakterisierung

Die folgenden Daten zur Charakterisierung der identifizierten Patienten, ihrer Erkrankung, der Prozedur und des klinischen Verlaufs wurden retrospektiv erhoben (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2):

Tabelle 1: Zusammenfassung der retrospektiv erhobenen Parameter aller Patienten; separat dargestellt für die Aufnahmesymptomatik, Vorerkrankungen und Prozedur

Patientendaten	Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Gewicht, Größe
Aufnahmesymptomatik	<ul style="list-style-type: none"> - Aufnahmedatum - STEMI, STEMI-Lokalisation - Dyspnoe (NYHA) - AP (CCS) - Killip Klasse - Schock - Arrhythmien - Kreislaufstillstand innerhalb von 24 h - Intubiert - Systolischer Blutdruck (mmHg) - Herzfrequenz - Anämie
Vorerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> - Arterielle Hypertonie - Diabetes mellitus, IDDM - CKD - Chronische Lungenerkrankung - KHK, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Z. n. MI - pAVK, pAVK-Stadium, cAVK - Z. n. Apoplex - Z. n. PCI - Z. n. Bypass-OP, Z. n. Herzklappen-OP, Z. n. Aortaler Chirurgie/Stenting - Z. n. SM/ICD-Implantation - Vorbekannte Lungenarterienembolie und/oder Thrombose - Vorbekannte Blutungskomplikation - Lungen- oder Lebererkrankung - Immobilität - Pflegeheimbewohner - Raucher, Ex-Raucher > 10 PY
Prozedur	<ul style="list-style-type: none"> - Datum, Dauer, Prozedurstatus, Durchleuchtungszeit - KM-Menge (ml), Dosisflächenprodukt (Gycm²) - Arterielle Schleusen (Anzahl, Ort, Größe) - Zugangsweg arteriell/venös - Umstieg von radial auf femoral - Intubation - Passagerer SM - Arteriell verschlossenes System (Art und Ort) - Schock/Katecholamine - Zielgefäß 1 + 2 (Stentanzahl, -länge), Anzahl erkrankter Gefäße - Medikamenten-freisetzender Stent (DES) - Typ Stent, Stent 1/2 < 3mm - Hauptstamm/ Proximaler RIVA - Thrombusaspiration

	<ul style="list-style-type: none"> - Bypass-PCI - Medikamente periprozedural - PTCA Anzahl - Ejektionsfraktion
--	--

STEMI = ST-Streckenhebungsinfarkt; IDDM = Insulinpflichtiger Diabetes mellitus; CKD = Chronic kidney disease; AP = Angina pectoris; CCS = Canadian Vasculare Society; NYHA = New York Heart Association; KHK = Koronare Herzkrankheit; cAVK = cerebroarterielle Verschlusskrankheit; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI = perkutane koronare Intervention; PTCA = perkutane transluminale Koronarangiographie; SM = Schrittmacher; MI = Myokardinfarkt; RIVA = Ramus interventricularis anterior

Tabelle 2: Zusammenfassung der retrospektiv erhobenen Parameter aller Patienten; separat dargestellt für die Laborparameter, in-hospitale Outcomes und medikamentöse Therapie

Labor	Outcome inhospital	Medikamente
<ul style="list-style-type: none"> - CRP - Creatinin - eGFR - Troponin - CK - Hb - Hämatokrit - NT-proBNB - Leukozyten - INR 	<ul style="list-style-type: none"> - Komplexer Verlauf - Liegedauer auf Intensivstation - Entlassungsdatum - Aufenthaltsdauer - Tod jeglicher Ursache und Datum - Herztod und Datum - Jegliche Blutung - Schweregrad der Blutung (BARC) - Transfusionen - Blutung der Zugangsstelle - Blutungsquelle - Tödliche Blutung - Schlaganfall/TIA - Akutes Nierenversagen (KDIGO) - Bypass-OP - Extrakorporales Kreislaufunterstützungssystem 	<ul style="list-style-type: none"> - Aspirin - Statin - Betablocker - Mineralcorticoidantagonist - Marcumar - P2Y12-Hemmer - ACE-Hemmer - Direktes orales Antikoagulans (DOAK) - Ticagrelor - Clopidogrel - Prasugrel

CRP = C-reaktives Protein; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; CK = Creatinkinase; Hb = Hämoglobin; INR = International Normalized Ratio; NT-proBNP = N-terminales pro brain natriuretic peptide; TIA = transitorische ischämische Attacke; KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcomes

2.4 Definitionen ausgewählter erfasster Parameter

Einige erhobene Parameter, die vor allem Bestandteil der in dieser Studie untersuchten Scores sind, werden zum besseren Verständnis im Folgenden genauer erläutert:

Aufnahmesymptomatik

- Killip-Klassifikation:
 - Killip 1: keine Herzinsuffizienz
 - Killip 2: basale Rasselgeräusche, Halsvenen- und Leberstauung
 - Killip 3: Lungenödem, schwere Herzinsuffizienz
 - Killip 4: kardiogener Schock [83]

Aus den Angaben zu den Patienten im KIS wurde für jeden Patienten ein Killipstadium nach oben beschriebener Klassifikation ermittelt.

- Angina pectoris und Dyspnoe wurden nach Canadian Cardiovascular Society (CCS) [84] bzw. nach New York Heart Association (NYHA) [85] klassifiziert.
- Anämie-Klassifikation:
 - Frauen: < 12 g/dl
 - Männer < 13 g/dl [86]

Vorerkrankungen:

- *Chronic kidney disease* (CKD) wurde anhand des GFR-Aufnahmewerts in die Stadien 1-5 nach *National Kidney Foundation* eingeteilt [87].
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) -Stadien wurden nach der Fontaine-Klassifikation eingeteilt und den Arztbriefen entnommen [88].
- Unter Lungenerkrankung wurde jegliche Art von Erkrankungen an der Lunge erfasst (Emphysem, Pneumonie, Asthma, COPD, etc.).

Prozedur:

- Der Prozedurstatus wurde nach Dringlichkeit und Ausmaß des Notfalls eingeteilt.
- Die Ejektionsfraktion wurde dem Arztbrief entnommen und – sofern nicht als Zahlenwert verfügbar – folgendermaßen definiert: normal = 55 %, leichtgradig eingeschränkt = 45 %, mittelgradig eingeschränkt = 35 %, hochgradig eingeschränkt = 25 %.
- Die Prozeduren (= Herzkatheteruntersuchungen) wurden durch einen Kardiologen, eine Pflegekraft und einen medizinisch-technischen Assistenten durchgeführt. In Notfällen war jederzeit noch mehr medizinisches Personal zur Verfügung, des Weiteren waren intensivmedizinische Therapie inklusive Herzunterstützung und Herzchirurgie verfügbar.

2.5 Datenverarbeitung

Die erhobenen Daten wurden primär in einer Datenbank (Microsoft Access) verwaltet und von dort für statistische Auswertungen verarbeitet. Sowohl die statistische als auch die grafische Auswertung der Daten wurde primär mit SPSS (IBM) in der Version 24.0.0.0 und teilweise mit MedCalc in der Version 19 und RStudio in der Version 1.2.5033 durchgeführt. Die Literaturorganisation und -verarbeitung erfolgte mit EndNote in der Version X8.

2.6 Klinische Endpunkte

Als primäre klinische Endpunkte wurden Krankenhaussterblichkeit und schwere Blutungen untersucht. Unter den sekundären Endpunkten wurden akute Nierenversagen, Schlaganfälle, leichte Blutungen und komplexe Verläufe erfasst.

2.6.1 Krankenhaussterblichkeit

Jeder post-prozedurale Tod innerhalb desselben Krankenhausaufenthalts wurde unter dem klinischen Endpunkt Krankenhaussterblichkeit gefasst. Die Angabe über einen Todesfall wurde dem Arztbrief und der Codierung im KIS entnommen.

2.6.2 Blutungen

Informationen zu Blutungsereignissen wurden dem Herzkatheterbericht, angiologischen Befunden, Patientenkurven, der Pflegedokumentation sowie dem Arztbrief entnommen. Anhand der Informationen zu Blutungsereignissen, der Angaben im Labor zum Hämoglobinabfall und der Angaben über Transfusionen, wurden Blutungen erfasst und wie folgt nach *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) eingeteilt [89]:

- Eine schwere Blutung wurde als BARC Type ≥ 3 definiert.
 - BARC 3 a: offensichtliche Blutung mit einem Hb-Abfall von 3-5 g/dl (vorausgesetzt, dass der Abfall mit der Blutung assoziiert ist), oder jegliche Bluttransfusion
 - BARC 3 b: offensichtliche Blutung mit einem Hb-Abfall von ≥ 5 g/dl (vorausgesetzt, dass der Abfall mit der Blutung assoziiert ist), die Notwendigkeit einer Operation, eine kardiale Tamponade, die Notwendigkeit der intravenösen Gabe von vasoaktiven Substanzen
 - BARC 3c: durch Lumbalpunktion oder Autopsie bestätigte intrakranielle Blutung, intraokuläre den Visus einschränkende Blutung
 - BARC 4: CABG bezogene Blutungen
 - BARC 5: tödliche Blutungen
- BARC < 3 wurde als leichte Blutung definiert
 - BARC 1: eine nicht handlungsbedürftige Blutung
 - BARC 2: eine übermäßige, handlungsbedürftige Blutung, die nicht die Kriterien für BARC 3, 4 oder 5 erfüllt, aber einer der folgenden Kriterien:
 - Notwendigkeit einer nicht-chirurgischen, medizinischen Maßnahme von einer medizinischen Fachperson
 - Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes oder einer intensiveren Behandlung
 - Notwendigkeit einer dringenden Abklärung [89]

2.6.3 Akutes Nierenversagen

Informationen zu akutem Nierenversagen wurden Patientenkurven, Arztbriefen und Laborbefunden entnommen. Das akute Nierenversagen wurde wie folgt nach KDIGO definiert und der Serum-Kreatininwert bei Aufnahme als Ausgangswert genutzt [87]. Eine Ermittlung der Urinausscheidung wurde aufgrund unzureichender Daten nicht durchgeführt.

- **Stadium 1:** Anstieg des Serumkreatinin um 0,3 mg/dl bzw. ein 1,5-1,9-facher Anstieg
- **Stadium 2:** 2- bis 2,9-facher Anstieg des Serumkreatinin
- **Stadium 3:** Anstieg des Serumkreatinin auf ≥ 4 mg/dl oder
 - ≥ 3 -facher Anstieg des Serumkreatinin oder
 - Beginn einer Nierenersatztherapie oder
 - Patienten < 18 Jahre: Abfall der eGFR auf < 35 ml/min/1,73

2.6.4 Sonstige

Als komplexer Verlauf galt Schock, verlängerter Intensivaufenthalt (ab 3d) und Tod. Ein weiterer erhobener Endpunkt war Schlaganfall, welcher in einen ischämischen und hämorrhagischen Subtyp differenziert und den Arztbriefen entnommen wurde.

2.7 Statistische Untersuchungen

2.7.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

Zunächst wurde eine statistische Auswertung des Patientenkollektivs vorgenommen. Hierbei wurden zur Erfassung von kontinuierlichen Variablen die Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen, zur Erfassung von ordinalen/nominalen Variablen die Mediane und zur Erfassung von binären Variablen die Häufigkeiten und Anteile in Prozent berechnet. Die Darstellung erfolgt hauptsächlich in Tabellenform mit Median, Mittelwert \pm Standardabweichung, Minimum, Maximum sowie Häufigkeiten inklusive prozentualer Angabe. Einzelne selektierte Parameter wurden graphisch dargestellt und ausgewertet.

2.7.2 Umgang mit fehlenden Werten

Fehlende Angaben zu Patientencharakteristika, Aufnahmesymptomatik, prozeduralen Parametern sowie klinischen Endpunkten, wurden als „nicht vorhanden“ angenommen, z.B.: Ein Patient ohne Angabe zu Diabetes mellitus und ohne Angabe zu Blutungsereignissen wurde als „kein Diabetes mellitus“ und „keine Blutungsereignisse“ eingestuft.

Fehlende Werte zu Variablen, welche zur Berechnung der Scores (s. Kapitel 2.7.3) relevant waren, wurden durch Imputation ersetzt wie im Folgenden beschrieben:

- Die Anzahl der fehlenden Werte wurde ermittelt und ins Verhältnis zu allen notwendigen Werten für die Scoreberechnung gesetzt.
- Für alle metrischen Variablen wurde der Mittelwert des Gesamtkollektivs eingesetzt.
- Für alle nominalskalierten Variablen wurde der Modalwert des Gesamtkollektivs eingesetzt.
- Für alle ordinalskalierten Variablen wurde der Medianwert des Gesamtkollektivs eingesetzt.

Diese Imputation orientiert sich am Vorgehen in den NCDR-, GRACE- und CRUSADE-Originalarbeiten [70, 74, 75, 77].

2.7.3 Berechnung der Risikoscoringmodelle

Die folgenden Risikoscoringmodelle wurden aus den Patientendaten berechnet und mit klinischen Endpunkten korreliert.

Für die Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit:

- GRACE, Version 1.0 [77]
- NCDR-Mortalitätsscore, aktualisierte CathPCI Register DCF Version 4 [74]

Für die Vorhersage von schwerer Blutung (BARC ≥ 3)

- CRUSADE, von Subherwal et al. aus 2009 [70]
- NCDR -Blutungsscore, aktualisierte CathPCI Register Version 4 [75]

GRACE-Score

Für die Berechnung des GRACE-Scores wurden die in Tabelle 3 aufgelisteten Parameter mit den entsprechenden Punkten aufsummiert [77]. Für jeden einzelnen Punktescore wurde die Mortalitätswahrscheinlichkeit in Prozent (%) angegeben (Tabelle 4) [77].

Tabelle 3: Aufstellung der Parameter und ihrer Gewichtung zur Berechnung des GRACE-Risikomodells für die Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit

Alter (Jahren)	0-30	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥90
<i>Punkte</i>	0	8	25	41	58	75	91	100
Herzfrequenz	0-49	50-69	70-89	90-109	110-149	150-199	≥ 200	
	0	3	9	15	24	38	46	
Systolischer Blutdruck (mmHg)	0-79	80-99	100-119	120-139	140-159	160-199	≥ 200	
	58	53	43	34	24	10	0	
Creatinin (mg/dl)	0-0,39	0,4-0,79	0,8-1,19	1,2-1,59	1,6-1,99	2-3,99	>4	
	1	4	7	10	13	21	28	
Killip Klasse	I	II	III	IV				
	0	20	39	59				
Kreislaufstillstand bei Aufnahme	Ja	Nein						
	39	0						
Erhöhte Troponinwerte	Ja	Nein						
	14	0						
ST-Streckenabweichung	Ja	Nein						
	28	0						

Quelle: Tabelle modifiziert nach Granger et al. [77].

Tabelle 4: GRACE-Punktescore: Zuordnung des GRACE-Punktescores zu einer Mortalitäts-wahrscheinlichkeit

Punkte-score	Mortalitätswahrscheinlichkeit (in %)	Punkte-score	Mortalitätswahrscheinlichkeit (in %)	Punkte-score	Mortalitätswahrscheinlichkeit (in %)
≤ 58	0	181-183	10	211-212	23
58-78	0,2	184-186	11	213	24
79-90	0,4	187-189	12	214-215	25
91-99	0,6	190-191	13	216	26
100-106	0,8	192-194	14	217-218	27
107-128	1	195-196	15	219	28
129-140	2	197-198	16	220-221	29
141-150	3	199-200	17	222-234	30
151-157	4	201-202	18	235-247	40
158-163	5	203-204	19	248-259	50
164-168	6	205-206	20	260-273	60
169-172	7	207-208	21	274-289	70
173-176	8	209-210	22	290-214	80
177-180	9	211-212	23	≥ 315	90

Quelle: Angaben in Prozent, modifiziert nach Granger et al. [77]

Tabelle 5: Aufstellung der Parameter und ihrer Gewichtung zur Berechnung des NCDR-Mortalitätsscores

STEMI	Ja	Nein			
<i>Punkte</i>	6	0			
Alter (Jahren)	0-59	60-69	70-79	≥ 80	
<i>Punkte</i>	0	4	9	15	
BMI (kg/m²)	0-19,99	20-29,99	30-39,99	≥40	
<i>Punkte</i>	5	1	0	3	
cAVK	Ja	Nein			
<i>Punkte</i>	2	0			
pAVK	Ja	Nein			
<i>Punkte</i>	3	0			
Chronische Lungenerkrankung	Ja	Nein			
<i>Punkte</i>	3	0			
Prior PCI	Ja	Nein			
<i>Punkte</i>	0	3			
Diabetes mellitus	Nein	NIDDM	IDDM		
<i>Punkte</i>	0	2	3		
GFR	0-29	30-44	45-59	60-89	≥ 90
<i>Punkte</i>	16	11	7	3	0
EF	0-29	30-39	40-50	≥ 50	
<i>Punkte</i>	9	4	2	0	
Kardiogener Schock	Ja	Nein			
<i>Punkte</i>	37	22			
NYHA Klasse	IV	I-III	0		
<i>Punkte</i>	7	3	0		
Kreislaufstillstand innerhalb von 24 h	Ja	Nein			
<i>Punkte</i>	13	0			

Quelle: Tabelle modifiziert nach Brennan et al. [74].

BMI = Body-Mass-Index; cAVK = cerebrale arterielle Verschlusskrankheit; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; EF = Ejektionsfraktion

Tabelle 6: Aufstellung der Parameter und ihrer Gewichtung zur Berechnung des NCDR-Mortalitätsscores

Punktescore	Mortalitätswahrscheinlichkeit in %
0-5	0
10-19	0,1
20-24	0,2
25-29	0,3
30-34	0,6
35-39	0,9
40-44	1,4
45-49	2,3
50-54	3,7
55-59	5,9
60-64	9,2
65-69	14,2
70-74	21,2
75-79	30,4

Punktescore	Mortalitätswahrscheinlichkeit in %
80-84	41,5
85-89	53,6
90-94	65,2
95-99	75,3
100-104	83,2
105-109	88,9
110-114	92,9
115-119	95,5
120-124	97,2
125-129	98,2
130-134	98,9
135-138	99,3
139	99,5

Quelle: Tabelle modifiziert nach Brennan et al. [74], Angaben in Prozent (%).

BMI = Body-Mass-Index; cAVK = cerebrale arterielle Verschlusskrankheit; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; EF = Ejektionsfraktion

CRUSADE-Blutungsscore

Für den **CRUSADE-Score** zur Vorhersage schwerer Blutungen, wurden die in Tabelle 7 aufgelisteten Parameter mit den entsprechenden Punkten aufsummiert [70]. Den Punktescores wurden Wahrscheinlichkeitskategorien für das Auftreten eines Ereignisses zugeordnet (siehe Tabelle 8).

Tabelle 7: Aufstellung der Parameter und ihrer Gewichtung zur Berechnung des CRUSADE-Risikomodells für die Vorhersage schwerer Blutung

Hämatokrit bei Aufnahme (in %)	0-30,9	31-33,9	34-36,9	37-39,9	≥ 40	
<i>Punkte</i>	9	7	3	2	0	
GFR bei Aufnahme (ml/min)	0-14,9	15-30	30,1-60	60-90	90,1-120	≥ 120
	39	35	28	17	7	0
Herzfrequenz	≤ 70	71-80	81-90	91-100	101-110	111-120 ≥ 121
	0	1	3	6	8	10 11
Geschlecht	♀	♂				
	8	0				
NYHA IV	Ja	Nein				
	0	7				
Vorherige Gefäß-erkrankung	Ja	Nein				
	6	0				
Diabetes mellitus	Ja	Nein				
	6	0				
Systolischer Blutdruck (mmHg)	≤ 90	91-100	101-120	121-180	181-200	≥200
	10	8	5	1	3	5

Quelle: Tabelle modifiziert nach Subherwal et al. [70]

GFR = glomeruläre Filtrationsrate; NYHA = New York Heart Association

Tabelle 8: Einteilung in fünf Risikogruppen anhand des Punktescores mit Angabe des Blutungsrisikos

Punktescore	Risikogruppen	Blutungsrisiko
0-20	sehr niedriges Risiko	3,1 %
21-30	niedriges Risiko	5,5 %
31-40	moderates Risiko	8,6 %
41-50	hohes Risiko	11,9 %
> 50	sehr hohes Risiko	19,5 %

Quelle: nach Subherwal et al. [70].

NCDR-Blutungsscore

Für den NCDR-Blutungsscore wurden die in Tabelle 9 aufgelisteten Parameter mit den entsprechenden Punkten aufsummiert. Hier wurde der *NCDR CathPCI Bleeding Risk Score* verwendet [75]. Auch hier wurden den Score-Werten Wahrscheinlichkeiten zugeordnet (Tabelle 10).

Tabelle 9: Aufstellung der Parameter und ihrer Gewichtung zur Berechnung des NCDR-Blutungsscores

STEMI	Ja 15	Nein 0		
Alter	< 60 0	0-70 10	71-79 15	≥ 80 20
BMI	< 20 15	20-30 5	31-39 0	≥40 5
Previous PCI	Ja 0	Nein 10		
CKD (GFR: ml/min)	Nein 0	60-90 10	15-59,99 25	0-14,99 30
Schock	Ja 35	Nein 0		
Kreislaufstillstand innerhalb von 24 h	Ja 15	Nein 0		
weiblich	Ja 20	Nein 0		
Hämoglobin (g/dl)	< 13 5	13-14,99 0	≥15 10	
PCI Status	dringlich 20	notfallmäßig 40		

Quelle: Tabelle modifiziert nach Rao et al. [75].

STEMI = ST-Hebungsinfarkt; BMI = Body Mass Index; PCI = Perkutane Koronare Intervention; CKD = Chronic Kidney Disease; GFR= glomeruläre Filtrationsrate

Tabelle 10: NCDR-Punktescore für Blutung: Zuordnung des NCDR-Punktescores zu einer Blutungswahrscheinlichkeit

Punktescore	Mortalitätswahrscheinlichkeit in %	Punktescore	Mortalitätswahrscheinlichkeit in %
0-5	0,9	111-115	21,8
6-10	1,1	116-120	24,6
11-15	1,3	121-125	27,5
16-20	1,5	126-130	30,7
21-25	1,7	131-135	34,1
26-30	2	136-140	37,6
31-35	2,3	141-145	41,3
36-40	2,7	146-150	45,1
41-45	3,1	151-155	49
46-50	3,6	156-160	52,8
51-55	4,2	161-165	56,6
56-60	4,9	166-170	60,4
61-65	5,6	171-175	64
66-70	6,5	176-180	67,5
71-75	7,5	181-185	70,8
76-80	8,6	186-190	73,9
81-85	9,9	191-195	76,8
86-90	11,4	196-200	79,4
91-95	13,10	201-205	81,8
96-100	14,9	206-209	84
101-105	17	210	86
106-110	19,3		

Quelle: modifiziert nach Rao et al. [75], Angaben in Prozent

2.7.4 Bewertung und Vergleich der Risikomodelle

Diskriminationsanalyse

Um zu analysieren, wie gut die Diskrimination der oben genannten Scores ist, wurde für jeden Score und jeweils für die beiden Endpunkte Krankenhaussterblichkeit und schwere Blutung eine Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse durchgeführt, welche beurteilt, wie gut der Score zwischen Patienten mit hohem Risiko für Krankenhaussterblichkeit/schwere Blutung und niedrigem Risiko für ein solches Ereignis diskriminiert [90]. Ein Maß für die Güte des Scores ist die Fläche unter der Kurve, die sogenannte *Area under the curve* (AUC), auch c-Index, angegeben mit einem Standardfehler und einem Konfidenzintervall. Diese Fläche bzw. der c-Index kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen. Ein höherer Wert zeigt eine bessere Diskrimination des Risikomodells an [90, 91]. So geht ein Wert von 1 mit einer per-

fekten Diskrimination einher und wird erreicht, wenn alle Scorewerte der Personen mit einem Ereignis höher sind als derjenigen mit keinem Ereignis [92]. Ein Wert von 0,5 hingegen gleicht einem Münzwurf und damit dem Zufall [93]. Ein Wert zwischen 0,6 und 0,7 hat eine eingeschränkte während Werte zwischen 0,7 und 0,8 eine moderate Aussagekraft haben. Werte von über 0,8 sind hinsichtlich ihrer klinischen Aussagekraft sehr gut [94]. Um einen Vergleich zwischen zwei oder mehreren AUCs durchzuführen, wird der nichtparametrische DeLong-Test durchgeführt, welcher ermittelt, ob tatsächlich ein signifikanter Unterschied zwischen zwei oder mehreren AUCs besteht [95].

Kalibrationsanalyse

Die Kalibration eines Risikomodells gibt an, wie gut die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten mit den tatsächlich beobachteten Ereignissen übereinstimmen und zeigt somit die quantifizierte Schätzung des absoluten Risikos [91]. Hierzu wurden die Patienten anhand ihres jeweiligen vorhergesagten Risikos in Risikoquintile aufgeteilt. Der Vergleich von erwarteten und beobachteten Ereignissen in den jeweiligen Risikoquintilen wurde graphisch dargestellt und analysiert. Hierfür wurden die in den Originalarbeiten bereits angegebenen Vorhersagewahrscheinlichkeiten genutzt [70, 74, 75, 77]. Zusätzlich wurde der Hosmer-Lemeshow-Test durchgeführt. Dieser Test misst in diesem konkreten Fall die Unterschiede zwischen den erwarteten und beobachteten Ereignissen, passend zur graphischen Darstellung in Quintilen. Eine perfekte Kalibration liegt vor, wenn für jedes Individuum die beobachteten und erwarteten Ereignisse übereinstimmen. Für eine gute Kalibration des Modells bzw. des Scores spricht ein Wert von $p > 0,05$ [96].

Univariate Assoziationsanalyse

Eine univariate Analyse wurde durchgeführt, um die Assoziationen zwischen gewissen Patienten- bzw. Prozedurcharakteristika und den Endpunkten Krankenhaussterblichkeit und schwere Blutung zu untersuchen. Die univariate Analyse umfasste alle notwendigen Parameter für die Berechnung des GRACE-, CRUSADE- und NCDR-Scores für Mortalität und Blutung, in ordinaler/nominaler Skalierung. Zusätzlich wurden noch einige andere Parameter ausgewählt, die in der vorliegenden Dissertation als relevant erachtet wurden (Tabelle 11). Der Zusammenhang der Parameter mit dem Endpunkt wurde univariat mit dem Chi-Quadratstest geprüft. Alpha-Fehler von $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant und von $p < 0,01$ als hoch signifikant definiert.

Tabelle 11: Untersuchte Parameter in einer univariaten Analyse zu den Endpunkten schwere Blutung und Krankenhaussterblichkeit

Krankenhaussterblichkeit	Schwere Blutung BARC ≥ 3
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter > 75 Jahre ▪ femoraler Zugangsweg ▪ Herzfrequenz $\geq 100/\text{min}$ ▪ Schwere Blutung ▪ LVEF $\leq 50\%$ ▪ chronische Niereninsuffizienz (GFR $\leq 60 \text{ ml/min}$) ▪ 3-Gefäß-KHK ▪ BMI $\leq 20 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ▪ Killip Klasse II-IV ▪ systolischer Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ ▪ Kreislaufstillstand ▪ Kreatininwert bei Aufnahme $> 2\text{mg/dl}$ ▪ Schock ▪ Diabetes mellitus ▪ chronische Lungenerkrankung ▪ cAVK ▪ pAVK ▪ Intubation ▪ ECLS ▪ Impella ▪ Bypass ▪ NYHA IV ▪ ehemalige PCI ▪ Akutes Nierenversagen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter > 75 Jahre ▪ femoraler Zugangsweg ▪ weibliches Geschlecht ▪ BMI $\leq 20 \text{ kg/m}^2$ und $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ▪ Chronische Niereninsuffizienz (GFR $\leq 60 \text{ ml/min}$) ▪ Herzfrequenz $\geq 100/\text{min}$ ▪ Anämie ▪ Diabetes mellitus ▪ systolischer Blutdruck $\leq 90 \text{ mmHg}$ ▪ Kreislaufstillstand ▪ ehemalige PCI ▪ NYHA IV ▪ Hämtokritwert bei Aufnahme ▪ Schock ▪ prior vascular disease (pAVK+Stroke, siehe CRUSADE) ▪ arterielle Hypertonie ▪ 3-Gefäß-KHK ▪ Impella ▪ Kreatininwert bei Aufnahme $> 2\text{mg/dl}$

cAVK = cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, BMI = Body-Mass-Index, COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ECLS = extrakorporale Lungenunterstützung

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 565 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt zwischen 2014 und 2017 in die Studie eingeschlossen. Zusammengefasst werden die Patientencharakteristika in der Tabelle 12 dargestellt. Von allen eingeschlossenen Patienten waren 70,8 % (n = 400) männlich und 29,2 % (n = 165) weiblich. Das Durchschnittsalter belief sich auf 65 ± 13 Jahren. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung 25, der älteste 94 Jahre alt. Die Durchschnittswerte beliefen sich auf 173 ± 8 cm für die Größe und auf 80 ± 15 kg für das Gewicht. Das niedrigste Gewicht betrug dabei 40 kg und das höchste 188 kg. Der errechnete durchschnittliche Wert für den BMI betrug 27 ± 5 kg/m². 31,9 % (n = 180) der Patienten waren zur Zeit des Herzinfarktes Raucher und die durchschnittliche Anzahl von *pack years* betrug 17,5. Unter den 68,1 % (n = 357) der Nichtraucher befanden sich circa 5 % (n = 28) Ex-Raucher. Die häufigsten bestehenden Vorerkrankungen bzw. Begleiterkrankungen waren die arterielle Hypertonie (62 %), die Hyperlipidämie (32 %), gefolgt von der fortgeschrittenen chronischen Nierenerkrankung ab einer GFR von < 60 ml/min (29,8 %) und dem Diabetes mellitus (20 %). Etwa 14 % der Patienten wiesen keine bekannten Vorerkrankungen bzw. Begleiterkrankungen vor.

Tabelle 12: Patientencharakteristika

	STEMI-ACS (n = 565)
Alter (Jahre)	65 ± 13
Gewicht (kg)	80 ± 15
Größe (cm)	173 ± 8
BMI	27 ± 5
Geschlecht (männlich in %)	70,8 (n = 400)
Arterielle Hypertension (%)	62,1 (n = 351)
Hyperlipidämie (%)	32 (n = 181)
Diabetes mellitus (%)	20,0 (n = 113)
- insulinpflichtig (%)	4,6 (n = 26)
Chronische Nierenerkrankung	
- eGFR >90ml/min (%)	32,5 (n = 184)
- eGFR 60-90ml/min (%)	39,6 (n = 224)
- eGFR 30-60ml/min (%)	22,1 (n = 125)
- eGFR 15-30ml/min (%)	3,7 (n = 21)
- eGFR 0-15ml/min (%), dialysepflichtig (%)	2,1 (n = 12)
Chronische Lungenerkrankung (%)	8 (n = 45)

Ejektionsfraktion (%)	45±11
Bekannt	
- CAD (%)	18,9 (n = 107)
- PAD (%)	5,7 (n = 32)
- CVD (%)	1,2 (n = 7)
- Herzinsuffizienz (%)	5,7 (n = 32)
- Vorhofflimmern (%)	9,6 (n = 54)
Zustand nach	
- Bypass-OP (%)	0,7 (n = 4)
- PCI (%)	3,5 (n = 20)
- Myokardinfarkt (%)	3,4 (n = 19)
- Apoplex/TIA (%)	2,8 (n = 16)

Kontinuierliche Variablen dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung, kategoriale Variablen als %-Werte. BMI = Body Mass Index; eGFR = Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KHK = Koronare Herzkrankheit; PAD = Peripheral Artery Disease; CVD = Cerebrovascular Disease; PCI = Primäre koronare Intervention; TIA = Transitorisch ischämische Attacke

Aufnahmesymptomatik

Die Mehrzahl der Patienten präsentierte sich mit einer instabilen Angina pectoris (CCS IV) (46,5 %), gefolgt von einer stabilen Angina pectoris (CCS I-III) (14,7 %) und einem kardiogenen Schock (12,9 %). Insgesamt stellten sich 9,9 % der Patienten mit Dyspnoe NYHA IV vor, 9,4 % mit Arrhythmien, 7,8 % mit einem Kreislaufstillstand, 3,7 % wurden bereits intubiert und 29,6 % mit einer Anämie aufgenommen. Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug 144 mmHg ± 31,6. Der niedrigste systolische Blutdruckwert betrug 50 mmHg und der höchste 239 mmHg. Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug 83 min⁻¹ ± 28,6. Der niedrigste Wert bei der Aufnahme betrug 8 min⁻¹ und der höchste Wert lag bei 231 min⁻¹.

3.2 Prozedur

Nahezu alle Patienten (94,3 %) erhielten eine notfallmäßige perkutane koronare Intervention (PCI). Zu circa 47 % war der Ramus interventricularis anterior oder der Hauptstamm verschlossen. Die durchschnittliche Prozedurdauer belief sich auf 65 ± 43 min und die durchschnittliche Durchleuchtungszeit betrug 18 ± 16 min. Durchschnittlich wurden 209,3 ± 106 ml Kontrastmittel gespritzt. Das durchschnittliche Dosisflächenprodukt betrug 9.712,4 ± 7.594 Gy*cm². Die Mehrheit der Patienten, und zwar 79,7 %, erhielt einen femoralen Gefäßzugang, nur ca. 20,3 % erhielten einen radialen bzw. brachialen Zugang. In 4,9 % der Fälle wurde ein *crossover* von der A. radialis zur A. femoralis durchgeführt. Ein arterielles Verschlusssystem - hauptsächlich vom Typ AngioSeal - wurde in 13,8 % der Fälle eingesetzt.

Tabelle 13: Details zu betroffenen Gefäßen, Zugangswegen und prozeduralen Maßnahmen

Größe arterieller Schleusen		Anzahl erkrankter Koronargefäße (%)	
6 F	396 (95 %)	1	19,9
5 F	8 (1,9 %)	2	17,3
7 F	4 (0,96 %)	3	62,8
≥ 8 F	9 (2,16 %)		
PCI (%)		Verwendete Medikamente	
PCI LM/LAD	45	Heparinmenge (IE) Mittelwert	3.810,62 ± 2.747,9
PCI RCX	15	Aggrastat/Tirofiban-Gabe (%)	19,6
PCI RCA	35		
Notwendige Maßnahmen			
Thrombusaspiration (%)	17,3		
Bypass-OP (%)	1,8		
ECLS (%)	6,4		
Impellaimplantation (%)	4,8		
Schock/Katecholamine	17,9		
Intubation	5		
Passagerer Schrittmacher	9,6		

PCI = Perkutane koronare Intervention; F = French (Einheit); LM = left main/ LAD = left coronary artery (linke Koronararterie), RCX = Ramus circumflexus; RCA = right coronary artery (rechte Koronararterie); IE = Internationale Einheit

3.3 Endpunkte

3.3.1 Krankenhaussterblichkeit

Von den 565 Patienten verstarben 14,5 % (n = 82), 9,4 % (n = 53) erlitten einen kardialen Tod, 1,2 % (n = 7) verstarben infolge einer schweren Blutung des Typ 5 definiert nach BARC [89]. Patienten, die während ihres Krankenhausaufenthaltes gestorben sind, waren insgesamt älter (71 versus 64 Jahre), komorbider mit vermehrten Vorerkrankungen wie KHK, pAVK, VHF, Schlaganfall, CKD mit Dialysepflicht und Lungenerkrankungen im Vergleich zu den Patienten, die nicht gestorben sind. Des Weiteren wiesen die verstorbenen Patienten eine deutlich ausgeprägtere Aufnahmesymptomatik auf mit vermehrtem Schock, Kreislaufstillstand, Anämie und bereits intubiertem Zustand. Es zeigte sich hier auch im weiteren stationären Verlauf und in der Prozedur ein komplexerer Verlauf mit höheren Kontrastmittelmengen. Dies zeigte sich auch vermehrt in postprozedural entwickeltem akuten Nierenversagen, höherem Einsatz von ECLS (Extrakorporale Lungenunterstützung) und Impella und höheren Blutungs- und Transfusionsereignissen. Zusätzlich entwickelten die verstorbenen Patienten wäh-

rend der Prozedur bzw. unmittelbar danach einen Schock, wurden vermehrt intubiert und hatten im Vergleich zu den nicht verstorbenen Patienten eine niedrigere Pumpfunktion (35 % versus 45 %). Insgesamt handelte es sich somit bei den verstorbenen Patienten um multimorbide, kränkere Patienten mit komplexerem stationärem Verlauf.

3.3.2 Blutung in-hospital

10,6 % (n = 60) der 565 Patienten wiesen eine schwere Blutung auf. 8,3 % (n = 47) der 565 Patienten wiesen eine leichte Blutung auf. 14,9 % (n = 84) der 565 Patienten erhielten eine Bluttransfusion, von diesen 84 Patienten hatten 66,67 % (n = 56) der Patienten eine schwere Blutung. Auch bei den Patienten mit Blutungsereignissen zeigte sich ähnlich wie bei den Patienten mit dem Endpunkt Krankenhaussterblichkeit, ein komplexer stationärer Verlauf und insgesamt ein komorbideres Patientenkollektiv im Vergleich zu den Patienten ohne Blutungsereignisse.

Tabelle 14: Blutungen in-hospital

leichte Blutung (%)	8,3 (n = 47)	
schwere Blutung (%)	10,6 (n = 60)	
	Anteil aller Patienten (n = 565)	Anteil der schweren Blutungen (n = 60)
Blutung an der Zugangsstelle (%)	2,1	20,0
Intrakranielle Blutung (%)	1,1	10,0
Gastrointestinale Blutung (%)	2,8	26,7
Tödliche Blutung (%)	1,2	11,7
Sonstige Blutung (%)	4,6	43,3
Transfusion von EKs (%)	14,9 (n = 84)	
Transfusion von TKs (%)	8,3 (n = 47)	

Die Tabelle gibt einen Überblick über die Aufschlüsselung der schweren Blutungen (Angaben in Prozent). Dabei fallen tödliche Blutungen auch in die Rubrik sonstige Blutungen. Es wird stets der Anteil aller Patienten und der Anteil aller schweren Blutungen angegeben.

Die notwendigen Transfusionen sind ebenfalls in Prozent angegeben.

EKs = Erythrozytenkonzentrate; TKs = Thrombozytenkonzentrate

3.3.3 Akutes Nierenversagen

23,5 % (n = 133) der 565 Patienten erlitten ein akutes Nierenversagen während ihres Krankenhausaufenthaltes. Bei 13,3 % (n = 75) dieser 133 Patienten wurde ein akutes Nierenversagen im Stadium 1 nach KDIGO diagnostiziert [87]. Bei 7,8 % (n = 44) wurde ein Stadium 2 und bei 2,5 % (n = 14) ein Stadium 3 nach KDIGO festgestellt [87].

3.3.4 Schlaganfall und komplexer Verlauf

0,5 % (n = 3) der 565 Patienten erlitten einen Schlaganfall und 46,2 % (n = 261) der Patienten hatten einen komplexen Verlauf.

3.4 Risikoprädiktion in Patienten mit STEMI

3.4.1 Fehlende Werte

NCDR-Mortalitätsscore

Für die Berechnung des NCDR-Scores für den Endpunkt Krankenhaussterblichkeit fehlten 264 von insgesamt 7.345 notwendigen Werten (3,59 %), welche folgendermaßen ersetzt wurden (Tabelle 15):

Tabelle 15: Umgang mit fehlenden Werten zur Berechnung des NCDR-Mortalitätsscore

fehlende Werte	Anzahl	ersetzt durch
BMI	46	27,14 (Mittelwert)
GFR	6	73,2 (Mittelwert)
EF	20	45 (Median)
NYHA	192	2 (Median)

BMI = Body-Mass-Index; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; EF = Ejektionsfraktion; NYHA = New York Heart Association wurden jeweils durch den Mittelwert bzw. Median ersetzt.

GRACE-Mortalitätsscore

Für die Berechnung des GRACE-Mortalitätsscores für den Endpunkt Krankenhaussterblichkeit fehlten 188 von insgesamt 4.520 notwendigen Werten (4,16 %), diese wurden wie folgt ersetzt (Tabelle 16):

Tabelle 16: Umgang mit fehlenden Werten zur Berechnung des GRACE-Mortalitätsscores

fehlende Werte	Anzahl	ersetzt durch
Herzfrequenz	61	83 (Mittelwert)
Systolischer Blutdruck	101	144 (Mittelwert)
Creatinin-Aufnahmewert	7	1,12 (Mittelwert)
Troponin-Aufnahmewert	19	1.604 (Mittelwert)

Die fehlenden Werte wurden durch Mittelwerte bzw. Mediane ersetzt.

NCDR-Blutungsscore

Für die Berechnung des NCDR-Blutungsscores fehlten 59 von insgesamt 5.650 notwendigen Werten (1,0 %), welche wie folgt ersetzt wurden (Tabelle 17):

Tabelle 17: Umgang mit fehlenden Werten zur Berechnung des NCDR-Scores für Blutung

fehlende Werte	Anzahl	ersetzt durch
BMI	46	27,14 (Mittelwert)
GFR (CKD)	6	73,2 (Mittelwert)
Hämoglobin	7	13,5 Mittelwert)

Fehlende Parameter wurden durch Mittelwerte bzw. Mediane ersetzt. BMI = Body-Mass-Index; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; CKD = Chronic Kidney Disease

CRUSADE-Blutungsscore

Für die Berechnung des CRUSADE-Blutungsscores fehlten 373 Werte von insgesamt 4.520 notwendigen Werten (8,3 %), welche wie folgt ersetzt wurden (Tabelle 18):

Tabelle 18: Umgang mit fehlenden Werten zur Berechnung des CRUSADE-Scores für schwere Blutung

fehlende Werte	Anzahl	ersetzt durch
Hämatokrit Aufnahmewert	9	40,6 (Mittelwert)
GFR-Aufnahmewert	7	73,2 (Mittelwert)
NYHA IV	193	2 (Median)
Systolischer Blutdruck	102	144 (Mittelwert)

Fehlende Parameter wurden durch Mittelwerte bzw. Mediane ersetzt.
GFR = Glomeruläre Filtrationsrate; NYHA = New York Heart Association

3.4.2 Prädiktion von Krankenhaussterblichkeit

Diskrimination-ROC-Analyse

GRACE-Score

Die *Area under the curve* der ROC-Kurve (Abb. 2: Fläche unterhalb der blauen Kurve) betrug 0,813 mit einem Standardfehler von 0,0249. Das Konfidenzintervall (KI) zum Konfidenzniveau von 95 % betrug [0,778-0,844].

NCDR-Mortalitätsscore

Die *Area under the curve* der ROC-Kurve (Abb. 2: Fläche unterhalb der grünen Kurve) betrug 0,861 mit einem Standardfehler von 0,0211. Das Konfidenzintervall (KI) zum Konfidenzniveau von 95 % betrug [0,83-0,889].

DeLong-Test

Der statistische Vergleich der AUC durch den DeLong-Test ergab mit einem p-Wert von 0,0043 einen signifikanten Unterschied zwischen dem NCDR- und GRACE-Score. Der NCDR-Score zeigte somit eine signifikant größere AUC.

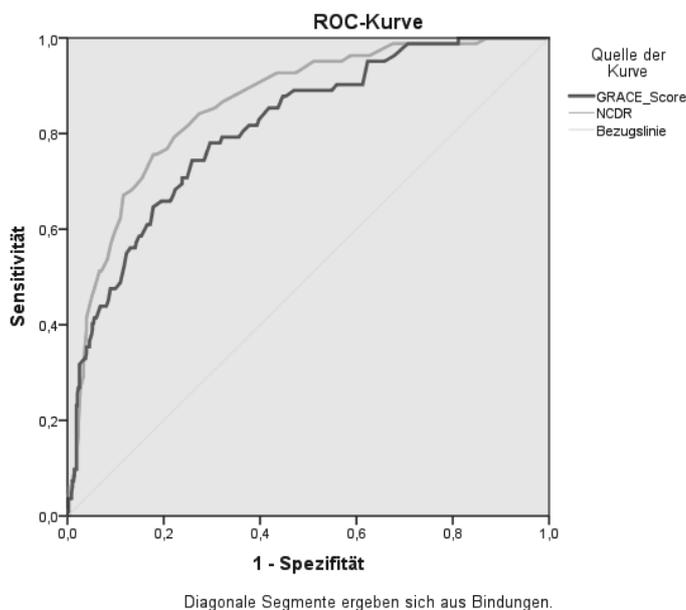


Abb. 2: ROC-Kurven für den Endpunkt Krankenhaussterblichkeit zum NCDR- und GRACE-Score

Die Bezugslinie gibt einen c-Index von 0,5 an.

Kalibration

GRACE-Score

Der durchschnittliche Punktescore betrug $153,7 \pm 40,3$. Der niedrigste Punktescore betrug 68 und der höchste 329. Jedem Punktescore wurde eine Mortalitätswahrscheinlichkeit zugeordnet. Der durchschnittliche Wert betrug $9,3 \pm 14,6$ %. Die niedrigste Mortalitätswahrscheinlichkeit betrug 0,4 % und die höchste Mortalitätswahrscheinlichkeit 90,0 %.

Zur Kalibration erfolgte die Einteilung in Quintile, welche durch eine Trennung des vorhergesagten Mortalitätsrisikos des gesamten Kollektivs in fünf gleiche Gruppen erfolgte. Das Durchschnittsrisiko für diese Gruppen wurde berechnet und ergab die erwartete Mortalität im jeweiligen Quintil. Die beobachtete Mortalität wurde ebenfalls für jedes Quintil bestimmt.

Tabelle 19: Risikoquintileinteilung zum GRACE-Score

	erwartete Mortalität	beobachtete Mortalität
1. Quintil	Risiko von 0-2,0 % → Ø 1,69 %	4 Tote von 127 → 3,15 %
2. Quintil	Risiko von 2,1-3,0 % → Ø 3,0 %	8 Tote von 99 → 8,08 %
3. Quintil	Risiko von 3,1-5,0 % → Ø 4,4 %	11 Tote von 133 → 8,27 %
4. Quintil	Risiko von 5,1-12,0 % → Ø 9,73 %	13 Tote von 96 → 13,54 %
5. Quintil	Risiko > 12 % → Ø 32,81 %	46 Tote von 132 → 41,81 %

Details zur Quintileinteilung mit der Angabe von erwarteter und beobachteter Mortalität in Prozent

Abb. 3 gibt in einem Balkendiagramm für die verschiedenen Quintile sowohl die beobachtete Mortalität (grüne Balken) als auch die erwartete Mortalität (blaue Balken) in Prozent an. Es zeigt sich, dass sowohl die erwartete als auch die beobachtete Mortalität mit jedem Quintil steigt. Die vertikalen Linien geben das Ausmaß der Standardabweichung für die erwartete Mortalität innerhalb eines Risikoquintils an. Des Weiteren illustriert das Diagramm deutlich, dass die beobachtete Mortalität in jedem Quintil höher ist als die erwartete Mortalität.

Abb. 4 veranschaulicht im Wesentlichen dasselbe wie Abb. 3, jedoch dargestellt als Punktdiagramm. Die Gerade durch den Nullpunkt zeigt die optimale Übereinstimmung zwischen beobachteter und erwarteter Mortalität. Des Weiteren dient diese Gerade dem Vergleich und dem Abschätzen der Genauigkeit der Scorevorhersage. In diesem Diagramm liegen alle Punkte unterhalb dieser Geraden, somit unterschätzt das Modell in allen Risikoquintilen konsistent die tatsächliche Ereigniswahrscheinlichkeit.

Der entsprechende Hosmer-Lemeshow-Test zeigte einen p-Wert von < 0,001.

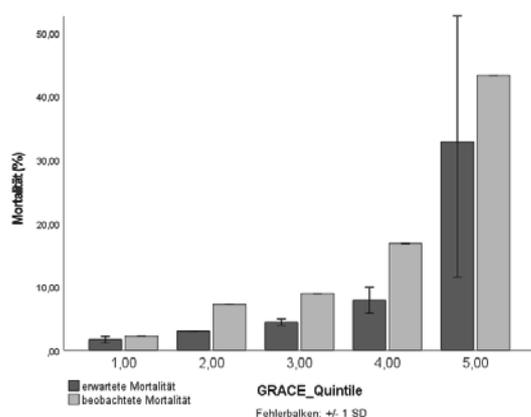


Abb. 3: Balkendiagramm – beobachtete und erwartete Mortalität für Grace-Risikoquintile (in Prozent)

SD = Standardabweichung

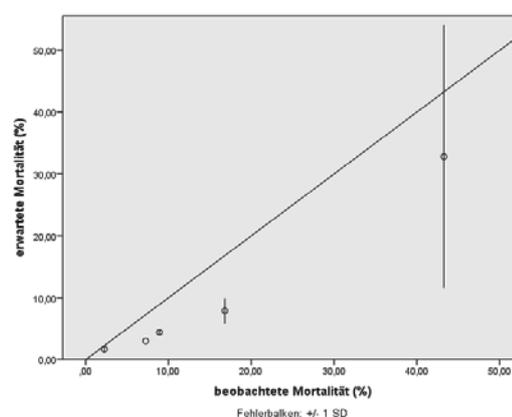


Abb. 4: Punktdiagramm – beobachtete und erwartete Mortalität für den GRACE-Score (in Prozent)

SD = Standardabweichung

NCDR-Score

Der durchschnittliche Punktescore betrug $51,1 \pm 12,2$. Der niedrigste Punktescore betrug 30 und der höchste 88. Jedem Punktescore wurde eine Mortalitätswahrscheinlichkeit zugeordnet [74]. Hier betrug der durchschnittliche Wert $6,3 \pm 8,6\%$ der Population. Die niedrigste Mortalitätswahrscheinlichkeit betrug $0,6\%$ und die höchste $53,6\%$.

Tabelle 20: Risikoquintileinteilung zum NCDR-Mortalitätsscore

	erwartete Mortalität	beobachtete Mortalität
1. Quintil	Risiko von 0,6-1,4 % → Ø 0,93%	2 Tote von 129 → 1,55 %
2. Quintil	Risiko von 1,5-2,3 % → Ø 1,55%	3 Tote von 99 → 3,03 %
3. Quintil	Risiko von 2,4-3,7 % → Ø 3,12%	8 Tote von 120 → 6,70 %
4. Quintil	Risiko von 3,8-9,2 % → Ø 6,59%	22 Tote von 113 → 21,15 %
5. Quintil	Risiko > 9,3% → Ø 20,76%	47 Tote von 104 → 41,59 %

Details zur Quintileinteilung mit der Angabe von erwarteter und beobachteter Mortalität in Prozent (%).

Das Balkendiagramm in Abbildung 5 illustriert, dass die beobachtete Mortalität mit jedem Quintil steigt und in jedem Quintil höher ist als die erwartete Mortalität.

Abbildung 6 zeigt, dass alle Punkte unterhalb der Geraden liegen, somit wurde die Mortalitätswahrscheinlichkeit in allen Risikogruppen konsistent unterschätzt.

Der entsprechende Hosmer-Lemeshow-Test zeigte einen p-Wert von $< 0,001$.

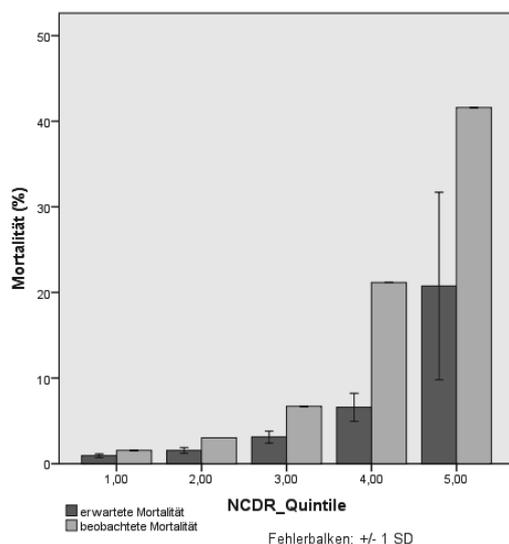


Abb. 5: Balkendiagramm – beobachtete und erwartete Mortalität für NCDR-Risikoquintile

SD = Standardabweichung

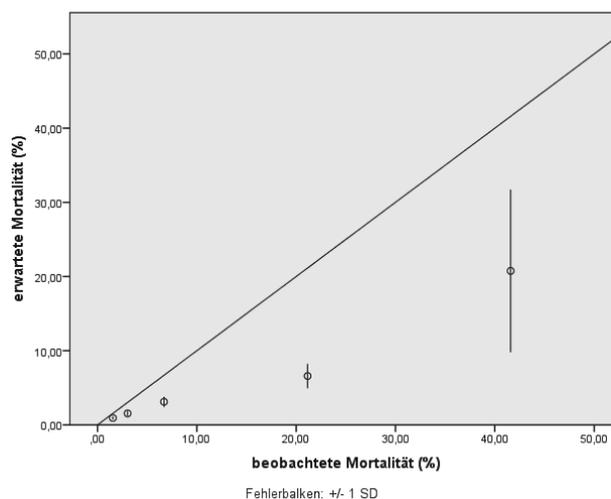


Abb. 6: Punktdiagramm - beobachtete und erwartete Mortalität für den NCDR-Score (in Prozent)

SD = Standardabweichung

3.4.3 Prädiktion von schweren Blutungen

Diskrimination-ROC-Analyse

CRUSADE-Score

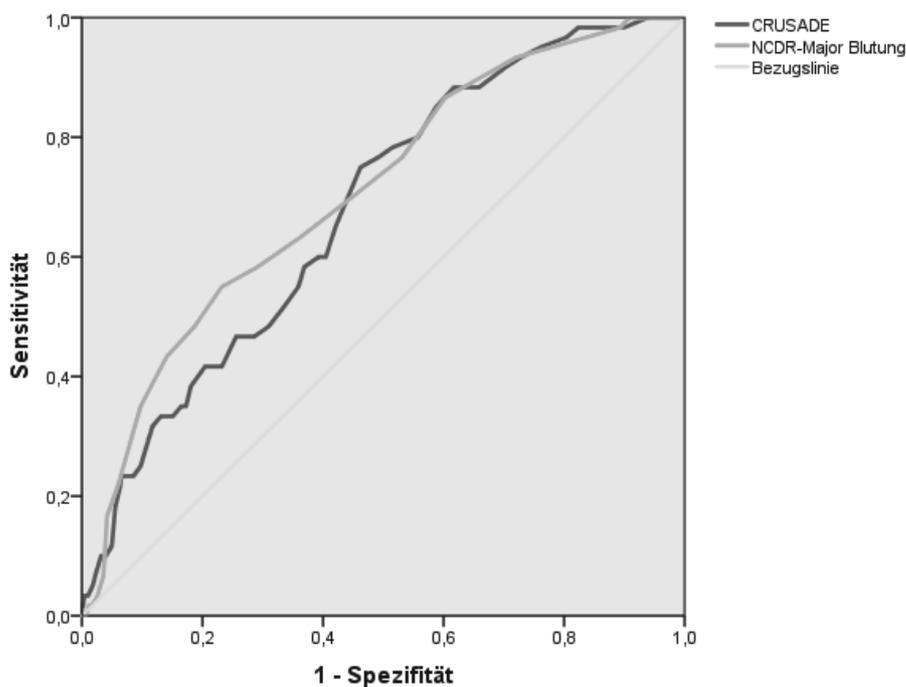
Die *Area under the curve* der ROC-Kurve betrug 0,68 mit einem Standardfehler von 0,034. Das Konfidenzintervall (KI) zum Konfidenzniveau von 95 % betrug [0,614-0,746].

NCDR-Blutungsscore

Die *Area under the curve* betrug 0,697 mit einem Standardfehler von 0,035. Das Konfidenzintervall (KI) zum Konfidenzniveau von 95 % beträgt [0,628-0,766].

DeLong-Test

Der statistische Vergleich der AUC durch den DeLong-Test ergab mit einem p-Wert von 0,3606 keinen signifikanten Unterschied zwischen dem NCDR- und CRUSADE-Score.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abb. 7: ROC-Kurve für den Endpunkt schwere Blutung zum NCDR- und CRUSADE-Score

Die Bezugslinie gibt einen c-Index von 0,5 an.

Kalibration

CRUSADE-Score

Der durchschnittliche Punktescore betrug $29,86 \pm 13,32$. Der niedrigste Punktescore betrug 8 und der höchste 65. Die Mehrheit der Patienten wurde mit niedrigem Risiko eingestuft. Die Quintileneinteilung erfolgt hier im Gegensatz zu den anderen Scores in Risikogruppen abhängig vom Punktescore angelehnt an Subherwal et al. [70].

Tabelle 21: Einteilung in 5 Risikogruppen anhand der Risikoscorepunktzahl

Risikogruppen	Punktescore	Anzahl der Patienten
sehr niedriges Risiko	≤ 20	155 (27,4 %)
niedriges Risiko	21-30	169 (29,9 %)
moderates Risiko	31-40	112 (19,8 %)
hohes Risiko	41-50	81 (14,3 %)
sehr hohes Risiko	> 50	47 (8,3 %)

Quelle: angelehnt an Subherwal et al. [70]

Zur Kalibration hat man sich an den bereits vorgegebenen Risikogruppen orientiert und dementsprechend die beobachtete Blutung berechnet. Die Angaben zur erwarteten Blutung wurden aus Subherwal et al. entnommen [70].

Tabelle 22: Risikoquintileinteilung zum CRUSADE-Score

	erwartete Blutung	beobachtete Blutung
1. Quintil	3,1 %	5 Tote von 155 → 3,20 %
2. Quintil	5,5 %	19 Tote von 169 → 11,20 %
3. Quintil	8,6 %	11 Tote von 112 → 9,80 %
4. Quintil	11,9 %	11 Tote von 81 → 13,60 %
5. Quintil	19,5 %	14 Tote von 47 → 29,80 %

Details zur Quintileinteilung mit der Angabe von erwarteter und beobachteter Blutung in Prozent. Erwartete Blutungsangabe aus Subherwal et al. [70].

Abb. 8 illustriert in einem Balkendiagramm, dass die erwarteten Blutungsereignisse mit jeder Risikogruppe steigen. Die beobachteten Blutungsereignisse stiegen allerdings nicht mit jeder Risikogruppe. In der zweiten Risikogruppe waren die Blutungsereignisse höher als in der dritten Risikogruppe.

Abb. 9 illustriert, dass alle Punkte bis auf einen unterhalb der Geraden liegen. Ein Punkt liegt genau auf der Geraden, somit unterschätzt das Modell in nahezu allen Risikoquintilen die tatsächliche Ereigniswahrscheinlichkeit. Im Niedrigrisikobereich zeigt sich jedoch eine genaue Vorhersage von erwarteten und beobachteten Ereignissen.

Der Hosmer-Lemeshow-Test zeigte einen p-Wert von 0,005.

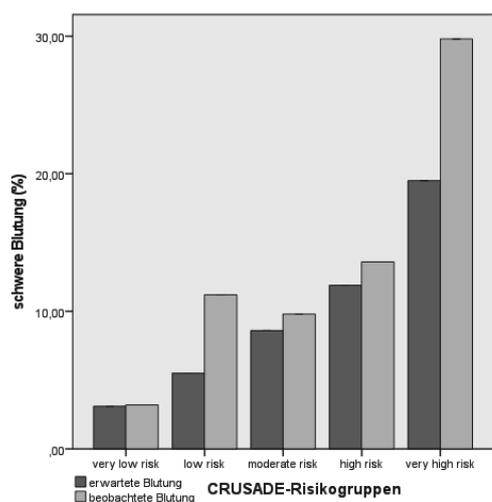


Abb. 8: Balkendiagramm – beobachtete und erwartete Blutung für CRUSADE-Risikoquintile

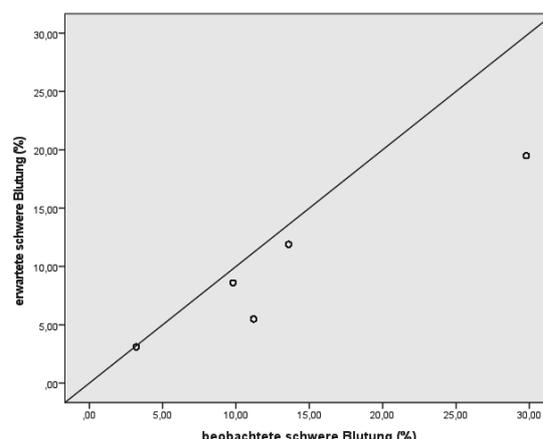


Abb. 9: Punktdiagramm – beobachtete und erwartete Blutung für den CRUSADE-Score (in Prozent)

NCDR-Blutungsscore

Der durchschnittliche Punktescore betrug $96,1 \pm 23,7$. Der niedrigste Punktescore betrug 55 und der höchste 180. Jedem Punktwert wurde eine Blutungswahrscheinlichkeit zugeordnet. Hier betrug der durchschnittliche Wert $15,6 \pm 13,1$ %. Die minimale Blutungswahrscheinlichkeit betrug 4,2 % und die höchste Blutungswahrscheinlichkeit 67,5 %.

Tabelle 23: Risikoquintileinteilung zum NCDR-Blutungs-Score

	erwartete Blutung	beobachtete Blutung
1. Quintil	Risiko von 0-7,5 % → Ø 6,7 %	4 Tote von 126 → 3,17 %
2. Quintil	Risiko von 7,6-9,9 % → Ø 9,9 %	8 Tote von 104 → 7,69 %
3. Quintil	Risiko von 10-14,9 % → Ø 12,9 %	11 Tote von 126 → 8,73 %
4. Quintil	Risiko von 15-21,8 % → Ø 19,73 %	9 Tote von 97 → 9,28 %
5. Quintil	Risiko > 21,8 % → Ø 34,80 %	28 Tote von 112 → 25,0 %

Details zur Quintileinteilung mit der Angabe von erwarteter und beobachteter Mortalität in Prozent

Abbildung 10 zeigt, dass sowohl die erwartete als auch die beobachtete Blutung mit jedem Quintil steigt, jedoch nur mit geringem Anstieg in den mittleren Risikobereichen des 2.-4. Quintils für die beobachteten Blutungsereignissen. Des Weiteren illustriert das Diagramm deutlich, dass die erwartete Blutungswahrscheinlichkeit in jedem Quintil höher war als die beobachteten Blutungsereignisse.

Abbildung 11 illustriert, dass alle Punkte oberhalb der Geraden liegen, somit überschätzt das Modell in allen Risikoquintilen konsistent die tatsächliche Ereigniswahrscheinlichkeit.

Der entsprechende Hosmer-Lemeshow-Test zeigte einen p-Wert von 0,004.

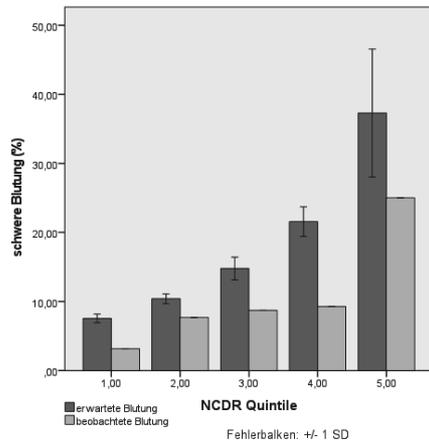


Abb. 10: Balkendiagramm – beobachtete und erwartete Blutung für NCDR-Risikoquintile

SD = Standardabweichung

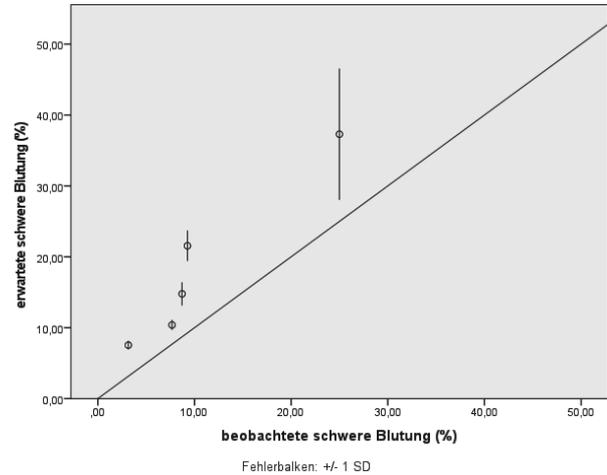


Abb. 11: Punktdiagramm – beobachtete und erwartete Blutung für den NCDR-Score (in Prozent)

SD = Standardabweichung

3.5 Univariate Assoziationsanalyse

3.5.1 Univariate Analyse zum Endpunkt Krankenhaussterblichkeit

In der univariaten Analyse waren die in Tabelle 24 aufgeführten Parameter signifikant mit Krankenhaussterblichkeit assoziiert.

Tabelle 24: Signifikante Parameter in der univariaten Analyse

• schwere Blutung	• Dreifäßerkrankung	• Kreatininwert > 2mg/dl
• NYHA IV	• LVEF ≤ 50%	• Intubation
• Kreislaufstillstand	• systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg	• ECLS
• Schock	• Killip Klasse II-IV	• Impella
• chronische Lungenerkrankung	• Herzfrequenz ≥ 100/min	• ehemalige PCI
• Bypass	• akutes Nierenversagen	

NYHA = New York Heart Association; KHK = Koronare Herzkrankheit; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ECLS = Extrakorporeller Life Support; PCI = Perkutane Koronare Intervention

3.5.2 Univariate Analyse zum Endpunkt schwere Blutung BARC ≥ 3

In der univariaten Analyse zum Endpunkt schwere Blutung waren die in Tabelle 25 aufgelisteten Parameter signifikant assoziiert.

Tabelle 25: Signifikante Parameter in der univariaten Analyse

• Diabetes mellitus	• CKD	• Alter > 75 Jahre
• Kreislaufstillstand	• Dreifäßerkrankung	• Anämie
• NYHA IV	• vorherige vaskuläre Erkrankung	
• Schock	• Impella	

CKD = Chronic kidney disease; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; NYHA = New York Heart Association

4 Diskussion

4.1 Bedeutung der Risikoeinschätzung bei einem ST-Hebungsinfarkt

Auch wenn die Mortalitätsrate bei einem ST-Hebungsinfarkt im Laufe der letzten Jahre dank der schnelleren Diagnostik und des Therapiemanagements im Sinne eines vermehrten Einsatzes der primären PCI und neuen Entwicklungen in der Pharmakotherapie gesunken ist [97], ist der Myokardinfarkt dennoch mit zahlreichen unerwünschten Ereignissen assoziiert. Nennenswert sind in diesem Zusammenhang vor allem Blutungen, Schlaganfälle, der kardiogene Schock und die Sterblichkeit. Unter den unerwünschten Ereignissen stellt der kardiogene Schock die tödlichste Komplikation eines STEMI dar [51, 55, 98]. Ungefähr fünf bis acht Prozent der STEMI erleiden zusätzlich einen kardiogenen Schock, welcher schnell zu erkennen und umgehend zu behandeln ist. Grund dafür ist die hohe Mortalitätsrate von mehr als 50 % [51]. Von den in dieser Arbeit eingeschlossenen 565 Patienten entwickelten 12,7 % einen kardiogenen Schock, was einen bedeutend großen Anteil darstellt [29]. Die Diagnose eines STEMI mit zusätzlichem kardiogenen Schock wird klinisch gestellt und äußert sich durch Zeichen eines verminderten Herzzeitvolumens und eines Herzversagens [29]. Um diese Komplikationen zu minimieren bzw. das Risiko eines Patienten für diese Komplikationen rechtzeitig zu erkennen, ist die Risikoberechnung bedeutend. Aufbauend auf das individuelle Risiko für jeden einzelnen Patienten können so diagnostische und therapeutische Maßnahmen angepasst werden. Die Risikoberechnung bzw. Risikostratifizierung gelingt in Form von verschiedenen Scoringmodellen, von denen vor allem der GRACE-Score, der NCDR-Score und der CRUSADE-Score im Zusammenhang mit ACS entwickelt und angewendet werden. Diese Scoringmodelle beinhalten verschiedene Parameter, welche aufsummiert werden und einen Punktwert ergeben, welcher einer Blutungs- bzw. Mortalitätswahrscheinlichkeit zugeordnet ist [70, 74, 75, 77].

Bewertet werden diese Scoringmodelle anhand ihrer Diskrimination und Kalibration. Die Diskrimination meint dabei, wie gut ein Vorhersagemodell zwischen Patienten mit dem besagten Ereignis und Patienten ohne dem besagten Ereignis unterscheidet. Beurteilt wird die Diskrimination anhand der ROC-Analyse, welche einen c-Index ermittelt, der zwischen 0,5 und eins variiert. Der Wert eins bedeutet perfekte Diskrimination und der Wert 0,5 gleicht einem Münzwurf [90]. Zur Identifizierung von Hochrisikopatienten ist die Diskrimination eine Grundvoraussetzung. Im nächsten Schritt wird die Kalibration des Scoringmodells beurteilt. Diese bezieht sich auf die Übereinstimmung von beobachteten und erwarteten Ereignissen. Je besser diese übereinstimmen, desto bedeutender ist die Kalibration für die Entwick-

lung von risikoadaptierten Behandlungskonzepten im Hinblick auf die Vermeidung von Unter- bzw. Übertherapien. Die Diskrimination und Kalibration sind unabhängig voneinander. Ein gutes Vorhersagemodell zeichnet sich durch beide Eigenschaften aus, wobei ein gut diskriminierendes Modell bei schlechter Kalibrierung durch Rekalibrierungen aktualisiert werden kann [99].

Der Gebrauch und die Formation dieser Scoringmodelle wurde von vielen Spezialisten aus unterschiedlichen Fachbereichen anerkannt und gefördert. Die Unterscheidung von Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten ist von erheblicher Bedeutung, angesichts der Tatsache, dass Patienten mit hohem Risiko für unerwünschte klinische Ereignisse von einer invasiven und kostenintensiven Behandlung profitieren [58]. Des Weiteren erreicht das Mortalitätsrisiko bei einem STEMI während der ersten zwei Stunden nach Beginn der Erkrankung das Maximum [100]. Diese Tatsache erklärt, warum ungefähr 52 % der Todesfälle beobachtet werden, bevor der Patient im Krankenhaus ankommt [100]. Was die Bedeutung der Anwendung von Risikoscores zusätzlich unterstreicht, ist die Tatsache, dass die Mortalitätsrate nach der Aufnahme im Krankenhaus sehr schnell sinkt: 19 % in den ersten 24 Stunden und lediglich acht Prozent zwischen 24 und 48 Stunden nach der Aufnahme. 21 % der Todesfälle ereignen sich bis zu 30 Tage später [100, 101]. Daraus lässt sich ableiten, dass die Identifizierung von Hochrisikopatienten von höchster Bedeutung ist. Ebenfalls ist die Risikostratifizierung elementar für die Entscheidungsfindung zur Verlegung in ein Tertiärkrankenhaus, für die Abschätzung der Krankenhausaufenthaltsdauer und für die interventionellen und pharmakologischen Behandlungsoptionen. Darüber hinaus könnte die Risikostratifizierung für künftige klinische Studien von Ermessen sein, die speziell ihr Augenmerk auf bestimmte Risikogruppen legen könnten [102].

4.2 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen. Die Krankenhaussterblichkeit betrug 14,5 % und die schweren Blutungen 10,6 %. Im Allgemeinen war die Diskrimination der untersuchten Risikomodelle für Krankenhaussterblichkeit gut, die der untersuchten Modelle für schwere Blutungen moderat. Der NCDR-Mortalitätsscore zur Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit zeigte die beste Diskrimination in der untersuchten Population mit einem statistisch signifikanten Unterschied zum GRACE-Score. Zwischen dem NCDR-Blutungsscore und dem CRUSADE-Score zur Vorhersage von schweren Blutungen war kein statistisch signifikanter Unterschied festzustellen.

Die Kalibration zeigte vor allem im Hochrisikobereich eine begrenzte Genauigkeit in der untersuchten Population: Todesfälle wurden eher numerisch unterschätzt, Blutungen eher überschätzt. Hier wäre in einem Düsseldorfer Kollektiv eine Rekalibration notwendig, um genauere Vorhersagen treffen zu können.

4.3 Diskussion des Patientenkollektivs

Verglichen mit der Literatur zeigte sich in dieser Arbeit ein typisches STEMI-Kollektiv: Es zeigte sich ein mittleres Alter von 65 ± 13 Jahren, ähnlich wie in den STEMI-Studien Zeymer et al., Coronara et al., Flores-Ríos et al. und in der aktuellen Studie zu einem STEMI-Kollektiv in Deutschland Scholz et al. [73, 103-105]. Dieses mittlere Alter zeigte sich auch in den NCDR-Originalpublikationen [74, 75], obwohl es sich hierbei um ein gemischtes Kollektiv mit Patienten handelt, die sich einer PCI unterzogen haben. Demnach fallen darunter alle Patienten mit einer Indikation zur Durchführung einer PCI, unter anderem NSTEMIs. Laut Beobachtungen der letzten Jahre sind Patienten, die an einem NSTEMI leiden, in der Regel älter [97]. Ferner ist zu betonen, dass sich in der vorliegenden Arbeit auch eine sehr charakteristische Geschlechterverteilung mit einem großen männlichen Anteil von ca. 70 % zeigt. Dies bestätigt sich auch in STEMI-Kollektiven bei Zeymer et al., Aragam et al. und auch Scholz et al. [103, 105, 106]. Männer haben ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und erkranken auch sehr viel früher als Frauen [107]. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass sich im Laufe der letzten 20 Jahre ein Wandel beobachten lässt. Patienten, die einen STEMI erleiden, sind immer jünger und auch kränker [97]. Erkrankungen, wie Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und koronare Herzkrankheit (KHK) nehmen immer mehr zu und treten auch sehr viel früher auf [97]. Dementsprechend ist auch der Anteil der in der vorliegenden Studie eingeschlossenen Patienten mit arterieller Hypertonie, mit Vorhofflimmern und vor allem mit chronischer Niereninsuffizienz hoch. In den weiteren Vorerkrankungen wie Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Adipositas, pAVK und Herzinsuffizienz lassen sich vergleichbare Zahlen mit Zeymer et al, Aragam und Scholz et al. feststellen [103, 106, 108]. Auf diese Weise könnte man auch die ausgeprägtere Aufnahmesymptomatik der Patienten erklären. Der Anteil der Patienten mit kardiogenem Schock, Kreislaufstillstand und Anämie ist bedeutend höher als es als in Zeymer und Aragam et al. beschrieben ist [103, 106], deckt sich jedoch gut mit den Daten aus Scholz et al. [108]. So kann man zusammenfassend sagen, dass es sich in der vorliegenden Studie um ein typisches STEMI-Kollektiv handelt und es sehr dem deutschen STEMI-Kollektiv aus Scholz et al. ähnelt [108].

4.4 Diskussion der Prozedur

Ungefähr 95 % aller in dieser Studie eingeschlossenen Patienten erhielten eine PCI. Es ließ sich hierbei in 47 % der Fälle ein Verschluss im LAD feststellen. Dies deckt sich mit Ali et al., einer Studie, die ebenfalls die Krankenhaussterblichkeit nach PCI im STEMI untersucht [105]. In Brennan et al., einer NCDR-Studie zur Untersuchung der Krankenhaussterblichkeit nach PCI, präsentierten sich lediglich 14,9 % mit einem Verschluss der LAD, doch auch hier handelte es sich um das führende verschlossene Gefäß [74]. Zu beachten ist allerdings auch das gemischte Kollektiv in Brennan et al., wodurch die direkte Vergleichbarkeit eingeschränkt gegeben ist. Die durchschnittlich verwendete Kontrastmittelmenge mit $209,3 \pm 106$ ml zeigt sich ebenfalls in den STEMI-Studien Hetherington et al. und Dannenberg et al. [109, 110]. 23,5 % der Patienten entwickelten postinterventionell ein akutes Nierenversagen. Im Kontrast zur Literatur ist dies als hoch einzustufen, lediglich Marenzi et al., eine Studie mit einer vergleichbar großen Population ($n = 561$), zeigte eine Ereignisrate von 20,5 %. Mehran, Wickenbrock und Elbasan et al. wiesen durchschnittlich die Hälfte dieser Ereignisrate auf [56, 111-113]. 80 % der PCI erfolgte über den transfemorale Zugangsweg. In der Literatur zeigt sich insgesamt ein nicht so hoher Anteil, wobei jedoch der transfemorale Zugangsweg führend ist [73, 114, 115]. Ein Grund dafür könnte sein, dass erst seit Sommer 2017 der radiale Zugangsweg in den Leitlinien als der Zugangsweg der Wahl empfohlen wird [15]. In der vorliegenden Studie wurden allerdings Patienten von 2014 bis einschließlich August 2017 eingeschlossen. Weiterhin erklärend für die Wahl des transfemorale Zugangs ist die beim STEMI bestehende Notfallsituation, in der schnell eine PCI erfolgen muss. Der Metaanalyse von Agostoni et al. zufolge ist die Punktion transfemorale einfacher und auch wesentlich schneller zu bewerkstelligen [116]. Es bedarf keiner umfassenden Erfahrung und Praxis wie bei der radialen Punktion. Darüber hinaus bestehen auch einige Kontraindikationen bzw. Limitationen für den radialen Zugang. Hierbei handelt es sich hauptsächlich um eine fehlende Radial-/Ulnaranastomose und um Gefäßspasmen [116-120].

4.5 Diskussion der Endpunkte

4.5.1 Krankenhaussterblichkeit

In der vorliegenden Studie verstarben 14,5 % der Patienten während ihres stationären Aufenthaltes nach dem Indexereignis. In den NCDR-Publikationen von Brennan et al. verstarben lediglich 1,4 %, in Rao et al. wurden keine Angaben zur Mortalität gemacht, in Subherwal et al. verstarben 2,6 % und in Granger et al. 5,0 % [70, 74, 75, 77]. Folglich wurde in der vor-

liegenden Arbeit eine ca. drei- bis fünffach höhere Mortalitätsrate festgestellt. Dies lässt sich vorwiegend durch die Tatsache erklären, dass es sich bei dem vorliegenden Kollektiv nur um STEMIs handelte, während bei den oben genannten Publikationen ein gemischtes Kollektiv bzw. in Subherwal et al. sogar nur ein NSTEMI-Kollektiv untersucht wurde [70]. In der vorliegenden Arbeit konnten bei 21,1 % der Patienten ein kardiogener Schock festgestellt werden. Diese Prozentangabe beinhaltet sowohl die Patienten, die bereits mit Schock aufgenommen wurden (12,7 %) als auch diejenigen, die im Verlauf einen Schock (8,4 %) entwickelten. So lässt sich unter anderem erklären, weshalb sich in dieser Arbeit eine erheblich höhere Mortalitätsrate als in den oben genannten Publikationen zu einem gemischten Kollektiv aufweisen lässt. Mehrere untersuchte Faktoren, unter anderem einige Parameter der untersuchten Risikomodelle, ergaben eine signifikante Assoziation mit Krankenhaussterblichkeit. Hierunter fällt zum einen die schwere Blutung, definiert nach $\text{BARC} \geq 3$. In der vorliegenden Arbeit erlitten 10,6 % der Patienten eine schwere Blutung. Auch dies ist im Vergleich zu den Kohorten aus Brennan, Rao, Granger und Subherwal et al. eine hohe Zahl [70, 74, 75, 77]. Auf den Faktor schwere Blutung wird in einem separaten Abschnitt (Kapitel 4.5.2) genauer eingegangen. Zu erwähnen wäre hier noch, dass in der Literatur beispielsweise in Manoukian et al. auch die leichte (*Minor*) Blutung mit einem hohen Risiko für Mortalität verbunden ist [121]. Ein weiterer hoch signifikanter Parameter ist die eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $< 50\%$. Diese Tatsache ist eine zusätzlich beachtliche Erklärung für die im Vergleich zu Barthélémy et al. niedrige Mortalitätsrate von 5,5 %. In der vorliegenden Arbeit betrug die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion 45 %, wohingegen diese bei Barthélémy et al. 50 % betrug [122]. Auch in Brennan et al. betrug die durchschnittlich linksventrikuläre Ejektionsfraktion 55 %, was eine erhaltene Ejektionsfraktion darstellt [74]. Der bereits genannte kardiogene Schock stellt einen weiteren wesentlichen Faktor dar, der mit Krankenhaussterblichkeit hoch signifikant assoziiert wird. In Brennan et al. betrug der Anteil der Patienten mit kardiogenem Schock bei Aufnahme lediglich 1,8 % und in Rao et al. 2,5 % [74, 75]. Wohingegen in reinen STEMI-Studien der Anteil beträchtlich höher ist. In Aragam et al. sind es 10,5 %, in Matic MD et al. 11,7 %, in Scholz et al. 13 % und in Zahn, Vogt, Zeymer et al. sogar 14,1 % [106, 108, 123, 124]. In vielen Studien werden Patienten mit kardiogenem Schock bei der Krankenhausaufnahme von vorneherein direkt ausgeschlossen, wodurch sich maßgeblich die häufig niedrigere Mortalitätsrate erklären lässt [67, 102]. Darüber hinaus zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, wie auch in Pieper et al. eine hoch signifikante Assoziation zwischen Kreislaufstillstand und Mortalität [125]. Auch hier ist die Prävalenz von Kreislaufstillstand bei STEMIs wesentlich höher als beim gemischten ACS-

Kollektiv zu den bereits genannten Originalpublikationen NCDR, GRACE und CRUSADE [70, 74, 75, 77]. In der vorliegenden Arbeit ist allerdings der Eintrittsfall von 7,8 % an Kreislaufstillständen auch im Gegensatz zu anderen STEMI-Studien hoch [106, 122], was dementsprechend auch mit einem schlechteren *Outcome* assoziiert ist. Scholz et al., eine Studie, welche STEMI-Patientin aus 41 verschiedenen Krankenhäuser in Deutschland von 2017 bis 2020 einschloss, zeigte allerdings eine höhere Rate an Kreislaufinstabilität (9 %) und eine ungefähr genauso hohe Rate an kardiogenen Schocks bei Aufnahme (13 %) [108]. Die restlichen Patientencharakteristika sind mit den Daten aus der vorliegenden Studie vergleichbar. Ein möglicher Grund, warum Scholz et al. eine niedrigere Mortalitätsrate (9,2 %) aufweist [108], könnte der medizinische Fortschritt allgemein und speziell in der Behandlung des STEMIs sein [15, 97].

Insgesamt zeigt sich in der vorliegenden Arbeit, verglichen mit der Literatur, eine hohe Krankenhaussterblichkeit. Diese lässt sich jedoch vorwiegend durch das komorbidiere Patientenkollektiv, der ausgeprägteren Aufnahmesymptomatik und dem komplexeren Krankheitsverlauf erklären. Eine direkte Vergleichbarkeit mit den NCDR-, GRACE- und CRUSADE-Originalarbeiten lässt sich aufgrund des in diesen Arbeiten eingeschlossenen gemischten Kollektivs nicht aufzeigen.

4.5.2 Schwere Blutung

Blutungen bei einer perkutanen Koronarintervention gehören zu einer der häufigsten Komplikationen [34, 75]. Hierzu zählen sowohl Blutungen an der Einstichstelle, die mit einem Hämatom einhergehen können als auch gastrointestinale, urologische und seltene Blutungen durch Koronarperforation mit Perikardtamponade. Es können jedoch auch allgemeine Blutungen auftreten durch den Einsatz von blutverdünnenden Medikamenten wie Aspirin, Heparin oder auch Aggrastat/Tirofiban, die vor allem bei einem STEMI vor der PCI oder auch durch die PCI selbst gegeben sind [34]. Vergleichend mit der NCDR-Publikation Rao et al., zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine ungefähr doppelt so hohe Blutungsrate. Beim alleinigen Betrachten der STEMI-Subgruppe wies Rao et al allerdings mit 14,1 % eine höhere Blutungsrate auf [75]. Auch wenn Subherwal et al. nur NSTEMIs untersuchte, stimmen hier die Blutungsergebnisse annähernd überein. In Subherwal et al. zeigten 9,6 % der Patienten eine schwere Blutung im Vergleich zu 10,6 % in der vorliegenden Studie [70]. Somit ähneln sich die beiden Kollektive hinsichtlich des Blutungsrisikos relevanter Charakteristika [70]. In den anderen beiden Publikationen zur Mortalität (Brennan und Granger et al.) wurden keine Angaben zu Blutungsereignissen gemacht [74, 77]. Flores-Ríos et al. zeigte in einem STEMI-

Kollektiv ebenfalls einen vergleichbaren Anteil an Patienten mit schweren Blutungen und auch Mathews et al. zeigte einen annähernd vergleichbaren bzw. sogar etwas höheren Anteil von schweren Blutungen [73, 126]. In Anbetracht der Ergebnisse dieser Arbeit, verglichen mit der Literatur, lässt sich feststellen, dass es sich nicht um eine hohe Blutungsrate handelt und im Vergleich zur STEMI-Subgruppe von Rao et al. sogar von einer niedrigeren Blutungsrate gesprochen werden kann.

4.6 Diskussion der Risikomodelle

Im Fokus dieses Kapitels stehen die Risikomodelle GRACE, CRUSADE und zwei NCDR-Modelle. Dabei werden zunächst diese Risikomodelle kurz vorgestellt und deren Bedeutung erläutert. Danach wird ihre Prädiktionsperformance in einem Düsseldorfer STEMI-Kollektiv hinsichtlich der zwei Endpunkte Krankenhaussterblichkeit und schwere Blutung diskutiert.

4.6.1 GRACE- und NCDR-Score zur Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit

GRACE ist eine große multinationale Datenbank, die von 1999 bis 2009 eine Anzahl von 102.341 Patienten mit ACS prospektiv aufgenommen hat. Diese Datenbank diente zum Zweck der Ermittlung von Patientencharakteristika und deren *Outcomes* im ACS. Die Informationen aus diesem Register wurden unter anderem zur Entwicklung von Risikoscores zur Vorhersage von Mortalität genutzt [127]. Die GRACE-Modelle zeichnen sich besonders durch ihre externe und prospektive globale Validierung in 14 Ländern der Welt aus. Außerdem wurden in deren Entwicklung zeitliche Trends berücksichtigt. Zusätzlich wurden die Scores von Forschern reevaluiert und aktualisiert, um die Genauigkeit des Scores basierend auf die heute zu behandelnden Patienten zu garantieren [127]. So ist auch die Anwendung in der heutigen Zeit mit all den Veränderungen in der interventionellen Kardiologie und dem immer älter werdenden und komorbideren Patientenkollektiv gegeben. Ferner wurde die Studie von einem unabhängigen Steuerungskomitee konzipiert und ausgeführt. Sowohl die Datenerhebung als auch die -auswertung wurde von einer unabhängigen Gruppe mit sehr guten Kenntnissen in der "Outcomes"-Forschung ausgeführt. Ebenso wurden Schulungen und Qualitätskontrollen durchgeführt und Krankenschwestern für die GRACE-Studie ausgebildet. All dies sorgt für eine Vermeidung von Fehlern und Bias und trägt dadurch zur Genauigkeit der Vorhersage des Scores bei [127]. Durch die Festlegung einer überschaubaren Anzahl von Scoreparametern, die zum Zeitpunkt der Aufnahme bzw. kurze Zeit danach verfügbar sind, ist die Anwendung des Scores vereinfacht. Zudem tragen im Internet frei verfügbare Risikowertrechner (zum Herunterladen) zur einfachen Anwendung des Scores bei [77, 127]. Alle diese

positiven Aspekte erklären, warum der GRACE-Score Bestandteil mehrerer Leitlinien wie der *European Society of Cardiology (ESC)* oder der *American College of Cardiology (ACC)* ist [16, 66].

NCDR ist das größte PCI-Register in den USA und wurde von der *American College of Cardiology Foundation and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* 1998 ins Leben gerufen. Das Register sammelte seither mehr als 12 Millionen Daten zu Patientencharakteristika, klinischen Symptomen, angiografischen und verfahrenstechnischen Details sowie zu inhospitalen *Outcomes*. Die teilnehmenden Krankenhäuser erklärten sich einverstanden, alle notwendigen Daten zu übermitteln. Das NCDR-Register beinhaltet unter anderem ein ausführliches Datenqualitätsprogramm und Datenqualitätsgrenzwerte für die Aufnahme, Rückmeldungsberichte über die Datenqualität von Standorten, unabhängige Prüfung und Datenvalidierung. Es ist somit ein komplexes und sehr gut durchdachtes Register mit aufwendigen Sicherheitsschritten [128]. Mithilfe dieses Registers wurden verschiedene Risikomodelle sowohl zur Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit als auch 30-Tage-Sterblichkeit entwickelt und zeigten eine sehr gute Performance. Der in dieser Arbeit verwendete Score stellt eine Aktualisierung des CathPCI Registers DCF Version 4 dar. Er wurde entwickelt, um auch Hochrisikopatienten wie die STEMIs besser zu erfassen. Dabei wurden Patienten, die sich von 2009 bis 2011 einer PCI unterzogen haben, eingeschlossen. Die Parameter kardiogener Schock und Kreislaufstillstand wurden dem ursprünglichen Score hinzugefügt, sodass der Score insgesamt 13 Parameter enthält. Allgemein wurden die Scores immer wieder aktualisiert, um sie in der heutigen Zeit besser verwenden zu können. Dabei wurden unter anderem die Leitlinienänderungen und Veränderungen in Patientenmerkmalen berücksichtigt. So lassen sich mehrere Gründe für die Anwendung dieses Scores in einem STEMI-Kollektiv zur Vorhersage von Mortalität aufzeigen: Er wurde mit dem Fokus auf Hochrisikopatienten entwickelt, stammt mit 90 % aller in den USA durchgeführten PCIs aus dem größten Register der USA und wurde zudem mit allen Veränderungen in den Patientencharakteristika, Therapiemaßnahmen, etc. regelmäßig auf die heutige Zeit aktualisiert. Und das Wichtigste ist, dass er mit einem c-Wert von 0,925 eine exzellente Diskrimination aufzeigte [74, 128, 129].

4.6.2 CRUSADE- und NCDR-Score zur Vorhersage von schweren Blutungen

CRUSADE ist eine Datenbank in den USA, die Hochrisikopatienten mit einem NSTEMI von 2001 bis 2006 aufgenommen hat. Aus den Daten dieser Datenbank wurden 89.134 Patienten aus 485 US-Standorten analysiert und daraus ein Risikoscore zur Vorhersage von inhospitaler schwerer Blutung entwickelt und validiert. Patienten mit fehlenden Daten wurden ausgeschlossen. Die teilnehmenden Zentren und Ärzte erhalten Fortbildungen zum Erheben der Daten und der Behandlung der Patienten. Mit einem c-Index von 0,70 weist der Score eine moderate Diskrimination auf [70]. Der Hauptzweck dieses Scores ist es, Patienten mit einem NSTEMI in Risikogruppen einzuteilen, um geeignete therapeutische Maßnahmen auszuwählen, die Blutungsereignisse zu reduzieren und somit die Prognose zu verbessern [115]. Dabei konnte illustriert werden, dass Behandlungsmaßnahmen Einfluss auf das Blutungsrisiko haben. In Subherwal et al. konnte konkret gezeigt werden, dass eine Therapie mit mehr als zwei antithrombotischen Medikamenten mit jedem Risikoquintil zu einem höheren Blutungsrisiko führt. Genauso zeigte sich dies bezüglich der Behandlung ohne bzw. mit Katheterisierung [70]. Ferner ist der CRUSADE-Score Bestandteil von Leitlinien und wird im NSTEMI zum risikoabhängigen Management empfohlen [16]. Der CRUSADE-Score wurde bereits im STEMI-Kollektiv untersucht, um zu ermitteln, wie gut dieser Score mit nur acht Parametern in einem anderen Patientenkollektiv angewendet werden kann [114, 130]. In Deutschland wurden jedoch keine bzw. wenige Studien hinsichtlich der Anwendung des CRUSADE-Scores im STEMI durchgeführt.

Aus dem bereits im vorherigen Kapitel beschriebenen **NCDR-CathPCI** Register aus den USA wurden von Februar 2008 bis April 2011 1.043.759 PCI-Durchführungen aus 1.142 verschiedenen Zentren genutzt, um einen Risikoscore zur Vorhersage von inhospitaler schwerer Blutung zu entwickeln. Zehn Parameter, die mit einem erhöhten Risiko und einer schweren Blutung einhergehen, wurden identifiziert. Die im Vergleich zum CRUSADE-Score bessere Diskrimination mit einem c-Index von 0,75 und die Validierung in einem weitaus größeren Kollektiv sprechen für die Anwendung des NCDR-Scores, auch wenn dieser bisher kein Bestandteil der Leitlinien ist. Des Weiteren lässt sich sagen, dass Subgruppenanalysen erfolgten und der NCDR-Score auch im STEMI-Kollektiv validiert wurde und mit einem c-Wert von 0,70 eine moderate Diskrimination zeigte [75]. Außerdem zeichnet er sich durch seine Aktualität und seine wachsende Rolle in den USA aus [128].

4.6.3 Analyse der statistischen Risikomodelle in Düsseldorfer STEMI-Patienten

Performance des NCDR-und GRACE-Scores zur Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit

Performance des NCDR-Scores im Vergleich zur Literatur

Der **NCDR-Score zur Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit** zeigte in der vorliegenden Arbeit eine sehr gute Diskrimination bei einem c-Index von 0,861 (KI [0,830-0,889]). Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der Originalkohorte aus Brennan et al., bei der die durchgeführte Subgruppenanalyse für STEMIs einen c-Index von 0,893 aufzeigte [74]. Weiterhin lässt sich eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien zeigen, welche den NCDR Score bereits untersucht haben: Kohsaka et al., eine in Japan durchgeführte Studie zur Prädiktion der NCDR-Modelle in einem ACS-Kollektiv, stellte hinsichtlich des Endpunkts Krankenhaussterblichkeit einen etwas schlechteren c-Index von 0,789 für die Subgruppe der STEMIs fest [131]. Dadurch zeigt sich eine etwas bessere Anwendbarkeit des in den USA entwickelten NCDR-Scores zur Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit in unserem Düsseldorfer STEMI-Kollektiv als in dem STEMI-Kollektiv in Japan. Auch Timóteo et al. zeigte einen vergleichbaren c-Index von 0,87. Bei dieser Studie wurde allerdings ein gemischtes ACS-Kollektiv in Portugal untersucht, dennoch kann durch den hohen STEMI-Anteil von 71 % eine annähernd vergleichbare Aussage getroffen werden [81].

Betrachtet man die Kalibration, so zeigte der NCDR-Score im Vergleich zum Originalkollektiv aus Brennan et al. eine große Einschränkung [74]. Die Kalibration, d.h. die Quantifizierung des Risikos, ist sehr gut im Niedrigrisikobereich ($< 20\%$). Im mittleren Risiko- ($20-30\%$) und vor allem im Hochrisikobereich ($> 50\%$) wird die Krankenhaussterblichkeit allerdings zunehmend unterschätzt. Die ungenaue Kalibration ließ sich statistisch mittels des Hosmer-Lemeshow-Tests bestätigen. Mögliche Gründe für die Unterschätzung der Krankenhaussterblichkeit bzw. allgemein für die Unterschätzung eines Ereignisses könnten fehlende, mit dem Ereignis assoziierte Parameter oder am ehesten eine zu schwache Gewichtung stark assoziierter Parameter sein. In der bereits erwähnten Publikation Brennan et al. zeigte sich eine gute Kalibration mit einer leichten Unterschätzung in den Risikobereichen $20-50\%$ und einer leichten Überschätzung im Hochrisikobereich $> 50\%$ [74]. Angaben zur Kalibration im STEMI-Subkollektiv gibt es nicht. Es handelt sich hierbei um die erste Arbeit, welche Kalibrationsanalysen zum NCDR-Score im STEMI durchgeführt hat. Eine Rekalibration im STEMI wäre notwendig, um hier genauere Vorhersagen der numerischen Wahrscheinlichkeiten zu ermöglichen.

Performance des GRACE-Scores im Vergleich zur Literatur und im direkten Vergleich zum NCDR-Score

Der **GRACE-Score** zeigte im direkten Vergleich zum NCDR-Score in einem Düsseldorfer Kollektiv eine gute Diskrimination mit einem etwas niedrigeren c-Index von 0,813 (KI [0,778-0,844]). Der statistische Vergleich der c-Indizes von GRACE und NCDR zeigte jedoch einen signifikanten Unterschied, sodass der NCDR-Score statistisch belegt, eine bessere Diskrimination im Vergleich zum GRACE-Score aufzeigt. Der GRACE-Score wurde in einem breiten ACS-Kollektiv entwickelt und untersucht im Vergleich zum NCDR-Score nicht nur die Krankenhaussterblichkeit, sondern auch die Sterblichkeit nach sechs Monaten [132], wobei der in dieser Arbeit verwendete GRACE-Score zur Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit dient. Die Vergleichbarkeit mit einem STEMI-Kollektiv in einem Maximalversorgerhaus in Düsseldorf ist nur eingeschränkt gegeben, wobei der Anteil der STEMIs in Granger et al. mit 35,3 % relativ hoch ist [77]. Dennoch kann man nach Einbezug all dieser Informationen sagen, dass ein c-Index von 0,813 im Vergleich zu einem c-Index von 0,83 in Granger et al. [77] ein gutes Ergebnis darstellt und auch der GRACE-Score in einem Düsseldorfer STEMI-Kollektiv eine gute Vorhersagekraft für Krankenhaussterblichkeit bietet.

Elbarouni et al., eine in Kanada durchgeführte Studie zur Performance vom GRACE-Score bezüglich der Krankenhaussterblichkeit, zeigte hinsichtlich der Subgruppe der STEMIs eine vergleichbar gute Diskrimination mit einem c-Index von 0,83 [133]. Eine weitere Studie zum GRACE-Score und der Ein-Jahres-Mortalität in einem NSTEMI-Kollektiv zeigte mit einem c-Index von 0,712 eine moderate Diskrimination [94]. Sicherlich ist die Vergleichbarkeit mit dieser Studie aufgrund des längeren klinischen Verlaufs von einem Jahr hinsichtlich der Mortalität und eines anderen Kollektivs nur sehr eingeschränkt möglich. F. D'Ascenzo et al., eine Metaanalyse zu 15 STEMI-Studien und zur Performance vom GRACE-Score, zeigte einen durchschnittlichen c-Index von 0,82 [69], welcher dem in dieser Arbeit vorliegenden c-Index sehr nahe kommt. Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass der GRACE-Score sowohl im Vergleich zur Originalkohorte aus Granger et al. als auch im Vergleich zu weiteren STEMI-Studien eine gute Diskrimination aufweist.

Der GRACE-Score zeigte in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich seiner Kalibration im Vergleich zum NCDR-Score graphisch ein etwas besseres Ergebnis. Der statistische Test zeigte jedoch auch für den GRACE-Score eine schlechte Übereinstimmung von erwarteten und beobachteten Ereignissen. Das bedeutet, dass der GRACE-Score wie auch der NCDR-Score Schwächen in der Kalibration aufweisen und beide Scores, auch unter statistischer Betrachtung

tung, schlecht kalibrieren. Speziell für den GRACE-Score zeigte sich eine Unterschätzung der Krankenhaussterblichkeit, jedoch war diese Unterschätzung im mittleren Risiko- und im Hochrisikobereich geringer als beim NCDR-Score. Im Vergleich zu Correia et al., einer Studie zum Vergleich vom TIMI Risk-Score und GRACE-Score in einem reinen STEMI-Kollektiv, stellt dies jedoch ein schlechtes Kalibrationsergebnis dar [134]. Diese Studie zeigte eine ungenaue Kalibration im Niedrigrisikobereich, eine annähernd perfekte Kalibration im mittleren Risikobereich (20–30 %) und eine Überschätzung der Mortalität im höheren Risikobereich (> 50 %), jedoch wies der Hosmer-Lemeshow-Test einen nicht signifikanten p-Wert von 0,08 auf. Dies impliziert eine gute Modellanpassung [134]. Elbarouni et al., die bereits erwähnte ACS-Studie zur Prädiktion von Krankenhaussterblichkeit in Kanada, zeigte für die Subgruppe der STEMIs eine gute Kalibration. Der Hosmer-Lemeshow-Test ergab mit einem p-Wert von 0,43 ein nicht signifikantes und damit relevantes Ergebnis. Eine Erklärung für die bessere bzw. gute Kalibration in Elbarouni et al. könnte unter anderem am Zeitraum der Studie liegen, welche von 1999 bis 2007 durchgeführt wurde [133]. In diesem Zeitraum wurde auch der GRACE-Score entwickelt und daher kann man annehmen, dass der Behandlungsstandard gleich bzw. ähnlich war [77]. Die vorliegende Studie wurde circa ein Jahrzehnt später durchgeführt. Veränderungen in den Leitlinien bezüglich der Behandlung und Veränderung der Patientencharakteristika können die ungenaue Kalibration mitbedingen [99]. Des Weiteren könnte die Patientenpopulation in Kanada der ursprünglichen Population, an der der Score entwickelt worden ist, im Vergleich zur vorliegenden Patientenpopulation, ähnlicher sein. Ferner könnte auch die Anzahl der eingeschlossenen STEMIs eine Rolle spielen. In Elbarouni et al. wurden 3.418 STEMIs untersucht [133]. Das sind sechs Mal so viele STEMIs wie in der vorliegenden Arbeit. Je größer das untersuchte Kollektiv, desto mehr Ereignisse ergeben sich, und desto genauer wird die statistische Aussage.

Bedeutung der Kalibration

Eine genaue Kalibration, das heißt die genaue Abschätzung des Risikos, ist unter anderem im Hinblick auf risikoabhängiges Management von Bedeutung. Eine Unterschätzung der Ereignisse, wie in dieser Studie, würde zu einer Unterbehandlung mit vermeidbarem Ereignis (in diesem Fall der Krankenhaussterblichkeit) führen. Eine Überschätzung führt im Gegensatz dazu zu einer Überbehandlung mit möglichem Schaden statt Nutzen. Dies lässt sich am Beispiel vom Einsatz von Aspirin bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko erläutern. Wird das kardiovaskuläre Risiko unterschätzt und dem Patienten Aspirin verordnet, ist sein Risiko, Blutungen zu erleiden, höher als sein Nutzen bezüglich einer Schlaganfall- oder Myokardinfarktprävention [135]. Die genaue Kalibration hat daher ernste Konsequenzen und klinische

Relevanz. Patienten im Setting der vorliegenden Studie und mit niedrigem Risiko könnten beispielweise früher entlassen werden und würden keine intensivmedizinische Überwachung benötigen [134]. Patienten mit hohem Risiko profitieren dagegen von einer intensivmedizinischen Überwachung und könnten auch bei hohem Blutungsrisiko beispielsweise von einem Verschlussystem profitieren. Ferner profitieren Hochrisikopatienten mit hämodynamischer Instabilität vom Einsatz verschiedener Herzunterstützungssysteme [15]. Dies sind mögliche risikoabhängige Konsequenzen [134, 135].

Für die eingeschränkte und eher weniger aussagekräftige Kalibration der in dieser Arbeit untersuchten Scores gibt es zahlreiche Gründe. Allgemein kann man sagen, dass ein Score, welcher an einer bestimmten Population entwickelt worden ist und nun an einem anderen Patientenkollektiv angewendet wird, in der Regel nicht genauso gut in anderen Kollektiven kalibriert ist [94]. Der NCDR-Score wurde zur Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit nach PCI entwickelt und beinhaltet damit ein breites Spektrum an Patienten [74]. Der GRACE-Score wurde nur im ACS erhoben und repräsentiert damit ein etwas kleineres Kollektiv [77]. Zusätzlich wurden die Scores in einer zahlenmäßig sehr viel größeren Kohorte entwickelt und validiert. Neben den unterschiedlichen Patientenkollektiven kommt auch die geografische Lage mit unterschiedlichen Patientenpopulationen hinzu. Der NCDR-Score wurde in den USA entwickelt, wohingegen der GRACE-Score in verschiedenen Ländern auf der ganzen Welt entwickelt wurde und damit repräsentativ sein soll [74, 77]. In der vorliegenden Arbeit wurden diese beiden Scores in einem Düsseldorfer STEMI-Kollektiv in einem Maximalversorgerhaus retrospektiv untersucht. Die retrospektive Anwendung spielt ebenfalls eine Rolle und könnte zu einem gewissen Teil die Einbußen in Diskrimination und Kalibration mitbedingen. Erklären lässt sich dies durch eine insgesamt ungenauere Datenerhebung als bei einem prospektivem Studiendesign mit fehlenden Scoringparametern oder nicht immer zu 100 % nachvollziehbar erhobenen Werten. Eine Erklärung für die vor allem schlechtere Kalibration im Hochrisikobereich vergleichend mit dem Niedrigrisikobereich könnte sich dadurch erklären lassen, dass die Anzahl der Patienten im Hochrisikobereich in der vorliegenden Arbeit bedeutend niedriger ist. Nur die Minderheit der Patienten befindet sich anhand der Scorewerte im Hochrisikobereich. Ein anderer wichtiger Aspekt ist der zeitliche Faktor, wobei der Zeitpunkt eine Rolle spielt. Der NCDR-Score wurde von 2009 bis 2011 und der GRACE-Score von 1999 bis 2001 entwickelt und validiert. In dieser Zeit hat sich Einiges hinsichtlich verschiedener Aspekte verändert. Die interventionelle Kardiologie hat bezüglich der Gerätetechnik, des medikamentösen Managements, der PCI-Entwicklung und hinsichtlich des Patientenkollektivs Veränderungen unternommen [136]. In den letzten Jahren kam die

PCI vermehrt zum Einsatz, wodurch mehr Erfahrungen gesammelt werden konnten und sich auch die Technik verbessert hat [15, 97]. Das Patientenkollektiv wurde jedoch immer älter und komorbider [62]. Daraus resultiert ein höheres Risiko für die Patienten mit nicht absehbarem *Outcome*. Hier lässt sich spekulieren, ob dies durch die vermehrte Erfahrung und Geräteentwicklung kompensiert werden kann. Diese aufgezeigten Gründe gelten allgemein für jede Anwendung von Risikomodellen und beziehen sich demnach auch auf die in dieser Arbeit untersuchten Scores zur Vorhersage schwerer Blutung. An dieser Stelle sollte kurz erwähnt werden, dass die unterschiedlichen Definitionen zu schweren Blutungen sicherlich einen Einfluss auf die Vorhersage dieser Ereignisse haben, auch wenn das Ausmaß aufgrund der bereits erwähnten anderen Gründe nicht erfasst werden kann. In der vorliegenden Studie wurden die schweren Blutungsereignisse nach $\text{BARC} \geq 3$ definiert, genauso wie in Brennan und Granger et al. [74, 77]. Rao und Subherval et al. definierten jedoch schwere Blutungen anders [70, 75]. Dabei zeigte die Blutungsdefinition von Rao et al. Ähnlichkeiten zu der Blutungsdefinition nach BARC. Hier wurde allerdings auch jede Blutung oder jedes Hämatom einer bestimmten Größe an der Zugangsstelle der Punktion für die PCI in die Definition einer schweren Blutung inkludiert. Außerdem wurde ein genaues Zeitfenster bestimmt, innerhalb dessen das Eintreten einer Blutung nach PCI als schweres Blutungsereignis definiert wird. Dieses Zeitfenster beträgt 72 Stunden nach PCI [75]. Die Definition nach Subherwal et al. unterscheidet sich wesentlich. Hier wurde nicht auf CABG-bedingte Blutungen eingegangen, außer sie sind bereits vor dem Eingriff aufgetreten. Blutungen während oder nach der CABG zählen nicht zu schweren Blutungsereignissen. Ferner wurden Bluttransfusionen nicht vom Hb-Abfall abhängig gemacht, sondern vom Hämatokritwert bei Aufnahme und dessen Dynamik im Verlauf. Perikardtampnaden zählen ebenfalls nicht zu schweren Blutungsereignissen. Es wurden lediglich intrakranielle, retroperitoneale und hämodynamisch wirksame (Hkt-abhängige) Blutungen aufgelistet [70].

Performance des NCDR-und CRUSADE-Scores zur Vorhersage von schwerer Blutung

Zur Vorhersage von schwerer Blutung zeigte sich mit einem c-Index von 0,697 (KI [0,628-0,766]) für den NCDR-Score eine eingeschränkte bis moderate Diskrimination. Verglichen mit Rao et al., der Studie zu dem in den USA entwickelten NCDR-Score, ist dies ein sehr erfreuliches Ergebnis. Es zeigten sich annähernd gleiche Ergebnisse für die STEMI-Subgruppe (c-Index von 0,70) [75]. Auch eine weitere Studie bestätigt das erfreuliche Ergebnis der vorliegenden Arbeit. Kohsaka et al., eine bereits im vorherigen Kapitel erwähnte Studie aus Japan, ermittelte in der Subgruppe der STEMIs einen c-Index von lediglich 0,636

[131]. So lässt sich sagen, dass der ermittelte c-Index von 0,697 im Vergleich mit der Originalpublikation und der Studie aus Japan ein gutes Ergebnis darstellt. Die Übereinstimmung erwarteter und beobachteter schwerer Blutungen ist jedoch sehr ungenau. Die Kalibration zeigt hier vor allem im Hochrisikobereich bzw. im vierten und fünften Risikoquartil eine Schwäche. Generell überschätzt der NCDR-Score in allen Risikobereichen die schwere Blutung. Gründe für die Überschätzung der schweren Blutung können in der Zusammensetzung der Scoringparameter und insbesondere in deren Gewichtung begründet sein. Möglicherweise sind für das in dieser Arbeit untersuchte STEMI-Kollektiv irrelevante bzw. weniger relevante Parameter im NCDR-Score zu stark gewichtet. Rao et al. präsentierte allerdings für die Subgruppe der STEMIs eine graphisch nahezu perfekte Übereinstimmung von beobachteten und erwarteten schweren Blutungen. Im mittleren Risikobereich zeigte sich eine minimale Unterschätzung und im Hochrisikobereich eine leichte Überschätzung der Blutungen. Das Problem ist, dass Kohnsaka et al. keine Kalibrationsanalyse für die Subgruppe der STEMIs durchführte, sodass zur Kalibration keine Aussage gemacht werden kann. Weitere Studien zu Kalibrationsanalysen gibt es gegenwärtig noch nicht.

Der CRUSADE-Score zeigte im direkten Vergleich zum NCDR-Score eine minimal numerisch schwächere Diskrimination ohne einen statistisch nachgewiesenen signifikanten Unterschied mit einem c-Index von 0,68 (KI [0,628-0,766]). Verglichen mit dem c-Index von 0,70 von Subherwal et al., der Studie die den Score erstmalig an einem NSTEMI-Kollektiv entwickelt hat, ist dies ein vergleichbarer Wert. Durch das unterschiedliche Patientenkollektiv ist die direkte Vergleichbarkeit allerdings nicht gegeben [70]. Laut der Literatur kann man jedoch zu anderen Studien in einem STEMI-Kollektiv sagen, dass der CRUSADE-Score in der vorliegenden Arbeit eine schlechtere Diskrimination aufweist. Liu R et al., eine von 2013 bis 2016 aus China stammende Studie mit 2.208 STEMI-Patienten, wies einen sehr guten c-Index von 0,88 auf. Mögliche Gründe für die große Diskrepanz der c-Indizes ist sicherlich vor allem das unterschiedliche Patientenkollektiv. Die in Liu R et al. eingeschlossenen Patienten sind durchschnittlich 10 Jahre jünger, nur 2,8 % entwickelten einen kardiogenen Schock und lediglich 1,1 % starben während ihres Krankenhausaufenthalts [137]. Es handelt sich um ein erheblich gesünderes Patientenkollektiv. Zusätzlich wurde in Liu R et al. zu 92 % der radiale Zugangsweg gewählt, welcher mit weniger Blutungskomplikationen assoziiert wird [137, 138]. Überdies deuten zunehmende Analysen an, dass Asiaten eine andere Neigung zu Blutungskomplikationen aufweisen [137]. Auch A. Ariza-Solé et al., eine Studie zu 1.064 STEMI-Patienten von 2009 bis 2012, ermittelte einen numerisch besseren c-Index von 0,80. Ein wesentlicher Grund für den im Vergleich schlechteren c-Index könnte auch in diesem Fall ein

unterschiedliches Patientenkollektiv hinsichtlich des Durchschnittsalters und weiterer Patientencharakteristika sein. In A. Ariza-Solé et al. waren die Patienten durchschnittlich drei bis vier Jahre jünger, gesünder und präsentierten sich mit besserer linksventrikulärer Funktion und entwickelten im Verlauf auch weniger Komplikationen. Zu beachten ist auch der prospektive Charakter dieser Studie, welcher eine wesentlich genauere Datenerhebung möglich macht [114]. Flores-Ríos et al., ebenfalls eine prospektive Studie zu einem STEMI-Kollektiv, ermittelte mit 0,77 einen ähnlichen c-Index wie A. Ariza-Solé et al.. An dieser Stelle fallen vor allem die wesentlich verminderte Anzahl von Patienten mit kardiogenem Schock (7,7 %) und der vermehrte radiale Zugangsweg auf (81,3 %) [73].

Die Kalibration des CRUSADE-Scores in der vorliegenden Arbeit zeigte graphisch im Vergleich zu den anderen angewendeten Scores eine bessere Leistung in der Vorhersage der Blutungsereignisse, wie im weiteren Verlauf beschrieben. Besonders in der Kategorie "sehr niedriges Risiko" zeigte sich eine nahezu perfekte Übereinstimmung von erwarteten und beobachteten schweren Blutungen. In der Kategorie moderat und hohes Risiko zeigte sich auch eine gute Kalibrationsfähigkeit mit leichter Unterschätzung der schweren Blutung. In der Kategorie sehr hohes Risiko zeigte sich eine größere Unterschätzung der Blutungen. Der statistische Test gab jedoch auch in diesem Fall einen signifikanten p-Wert an, welcher eine ungenaue Kalibration impliziert, ganz im Gegensatz zu den bereits genannten Studien: Liu R et al., A. Ariza-Solé und Flores-Ríos et al.. Diese Studien wiesen alle einen Hosmer-Lemeshow-Test mit einem p-Wert von $> 0,05$ auf. Das bedeutet, dass auch im Hinblick auf die Kalibration die Literatur bessere Ergebnisse aufzeigt und die genannten Studien durch eine gute Modellanpassung charakterisiert sind. Ursächlich dafür sind sicherlich die bereits diskutierten Unterschiede, welche sowohl die Diskriminations- als auch die Kalibrationsunterschiede erklären könnten. Lediglich zur Originalkohorte von Subherwal et al. zeigte sich ein vergleichbarer c-Index [70].

4.7 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit erfolgte die Datenerhebung retrospektiv und stellt damit eine der größten Limitation dieser Arbeit dar. Durch eine retrospektive Herangehensweise ist es zum einen schwierig nachzuvollziehen, wie gewisse Ereignisse und Diagnosen definiert worden sind und zum anderen fehlten dadurch einige für die Berechnung der Scores notwendigen Parameter. Diese wurden entsprechend durch die Mittelwerte bzw. Mediane ersetzt (Kapitel 3.4.1). Zusätzlich zeigte sich vergleichend mit der Literatur eine durchschnittlich größere Anzahl an fehlenden Werten, wodurch eine Ungenauigkeit mit einer möglichen Verzerrung ent-

steht (NCDR-Mortalität 1% vs. 3,6 %, GRACE < 5 % vs. 4,2 %, NCDR-Blutung < 0,5% vs. 1%, Crusade 8,3 % vs. 2 %,) . Die Schwierigkeit der Definition gewisser Ereignisse zeigte sich besonders in der Definition von Blutungen. Möglicherweise wurden diese überbewertet, da eventuell jeder Hämoglobinabfall und jede Bluttransfusion als Blutung bewertet wurde. Ebenso wurde hier die schwere Blutungsdefinition nach BARC ≥ 3 gewählt im Gegensatz zu Rao und Subherwal et al., welche die schwere Blutung zwar ähnlich, aber anders definiert haben (siehe Kapitel 6.3.1 Bedeutung der Kalibration) [70, 75]. Eine weitere Limitation, vor allem für die Kalibrationsanalysen, stellte die limitierte Patientenzahl dar. Ferner wurden in dieser Arbeit lediglich Endpunkte während des Krankenhausaufenthalts betrachtet. Langzeitendpunkte hätten wichtig sein können, um im nächsten Schritt den Nutzen einer Therapie bzw. Maßnahme besser bewerten zu können. Ebenfalls limitiert die Tatsache, dass es sich bei dieser Arbeit um eine Einzelzentrumsstudie handelt, die Möglichkeit, eine allgemeingültige Aussage für ein STEMI-Kollektiv in einem Maximalversorgerhaus in Deutschland zu treffen.

4.8 Schlussfolgerung mit Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde die Vorhersage von vier verschiedenen Risikoscores in Bezug auf die Krankenhaussterblichkeit und schwere Blutung in einem STEMI-Kollektiv in Düsseldorf untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die untersuchten Scores in einem Düsseldorfer STEMI-Kollektiv die beiden Endpunkte schwere Blutung und Krankenhaussterblichkeit vergleichbar zu den Entstehungskollektiven und anderen externen Validierungsstudien vorhersagen können. Es zeigten sich jedoch Schwächen in der Kalibration der Modelle, vor allem im Hochrisikobereich. Hier wäre eine Rekalibrierung notwendig, um die Quantifizierung des individuellen Risikos zu optimieren. Die Diskrimination des NCDR-Scores für die Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit erwies sich gegenüber dem GRACE-Score als signifikant überlegen, während sich keine Unterschiede in der Vorhersage von schweren Blutungen zwischen NCDR- und CRUSADE-Modellen zeigten.

Zukünftige Studien sollten die Vorhersage dieser Risikomodelle prospektiv untersuchen, die gewonnen Ergebnisse validieren und prüfen, ob risikoabhängiges Management klinische *Outcomes* bei STEMI-Patienten positiv beeinflussen kann. Für ein risikoabhängiges Management mit potentielltem Einfluss auf klinische *Outcomes* ist die Rekalibrierung der Scores eine wichtige Voraussetzung, damit eine Über- bzw. Unterschätzung des Risikos weitgehend vermieden werden und der Patient mit den eingeleiteten Maßnahmen optimal behandelt werden kann.

Literaturverzeichnis

1. Wolff, G., et al., *Validation of National Cardiovascular Data Registry risk models for mortality, bleeding and acute kidney injury in interventional cardiology at a German Heart Center*. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 2020. **109**(2): p. 235-245.
2. Parco, C., et al., *Modern NCDR and ACTION risk models outperform the GRACE model for prediction of in-hospital mortality in acute coronary syndrome in a German cohort*. *Int J Cardiol*, 2021. **329**: p. 28-35.
3. Parco, C., et al., *National Cardiovascular Data Registry-Acute Kidney Injury (NCDR) vs. Mehran risk models for prediction of contrast-induced nephropathy and need for dialysis after coronary angiography in a German patient cohort*. *J Nephrol*, 2021. **34**(5): p. 1491-1500.
4. Organization, W.H. *Cardiovascular diseases*. 2017; Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
5. Statistics, A.H.a.S., *Heart Disease and Stroke Statistics 2018 At a Glance*. 2018.
6. Bundesamt, S., *Sterbefälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt 2017*. 2017.
7. Writing Group, M., et al., *Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*, 2016. **133**(4): p. e38-360.
8. Steg, P.G., et al., *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(20): p. 2569-619.
9. McManus, D.D., et al., *Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI*. *Am J Med*, 2011. **124**(1): p. 40-7.
10. Mandelzweig, L., et al., *The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004*. *Eur Heart J*, 2006. **27**(19): p. 2285-93.
11. Fox, K.A., et al., *Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006*. *Jama*, 2007. **297**(17): p. 1892-900.
12. Jernberg, T., et al., *Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction*. *Jama*, 2011. **305**(16): p. 1677-84.
13. Townsend, N., et al., *Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(42): p. 3232-3245.
14. Thygesen, K., et al., *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)*. *European Heart Journal*, 2018. **40**(3): p. 237-269.
15. Ibanez, B., et al., *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*, 2018. **39**(2): p. 119-177.

16. Roffi, M., et al., *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 the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2016. **37**(3): p. 267-315.
17. Achenbach, S., et al., *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): p. 283-301.
18. Anderson, J.L. and D.A. Morrow, *Acute Myocardial Infarction*. N Engl J Med, 2017. **376**(21): p. 2053-2064.
19. Werner, B., D. Helmut, and H.P. U., *Pathologie*. 2004.
20. Alpert, J.S., et al., *Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(3): p. 959-69.
21. Wégria, R., et al., *Relationship between the reduction in coronary flow and the appearance of electrocardiographic changes*. American Heart Journal, 1949. **38**(1): p. 90-96.
22. Coppola, G., et al., *ST segment elevations: always a marker of acute myocardial infarction?* Indian Heart J, 2013. **65**(4): p. 412-23.
23. Zeymer, U., et al., *Prospective, randomised trial of the time dependent antiplatelet effects of 500 mg and 250 mg acetylsalicylic acid i. v. and 300 mg p. o. in ACS (ACUTE)*. Thromb Haemost, 2017. **117**(3): p. 625-635.
24. Patrono, C., et al., *Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis*. Eur Heart J, 2011. **32**(23): p. 2922-32.
25. Wiviott, S.D., et al., *Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2007. **357**(20): p. 2001-15.
26. Friedland, S., M.J. Eisenberg, and A. Shimony, *Meta-analysis of randomized controlled trials of intracoronary versus intravenous administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors during percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome*. Am J Cardiol, 2011. **108**(9): p. 1244-51.
27. De Luca, G., et al., *Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts*. Circulation, 2004. **109**(10): p. 1223-5.
28. Keeley, E.C., J.A. Boura, and C.L. Grines, *Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials*. Lancet, 2003. **361**(9351): p. 13-20.
29. Michels, G. and U.C. Hoppe, *Kardiologie*, in *Repetitorium Internistische Intensivmedizin*, G. Michels and M. Kochanek, Editors. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 105-172.
30. Hamm, C.W., et al., *[Diagnostic heart catheterization]*. Clin Res Cardiol, 2008. **97**(8): p. 475-512.
31. Cannon, C.P., et al., *Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction*. Jama, 2000. **283**(22): p. 2941-7.

32. Caputo, R.P., et al., *Effect of continuous quality improvement analysis on the delivery of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction*. Am J Cardiol, 1997. **79**(9): p. 1159-64.
33. Valgimigli, M., et al., *Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial*. Lancet, 2015. **385**(9986): p. 2465-76.
34. Bonzel, T. and C.W. Hamm, *Leitfaden Herzkatheter*. 2009: Steinkopff Verlag. 226.
35. Stone, G.W., et al., *Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction*. N Engl J Med, 2002. **346**(13): p. 957-66.
36. Sabate, M., et al., *Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial*. Lancet, 2016. **387**(10016): p. 357-366.
37. Mehta, S.R., et al., *Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction*. N Engl J Med, 2019. **381**(15): p. 1411-1421.
38. F7T Collaborative Group Writing Committee-P Appleby, C.B., R Collins, M Flather, S Parish, R Peto, *Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients*. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Lancet, 1994. **343**(8893): p. 311-22.
39. Van de Werf, F., *Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial*. The Lancet, 1999. **354**(9180): p. 716-722.
40. Sabatine, M.S., et al., *Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation*. N Engl J Med, 2005. **352**(12): p. 1179-89.
41. Armstrong, P.W., et al., *Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction*. N Engl J Med, 2013. **368**(15): p. 1379-87.
42. Abdel-Qadir, H., et al., *Consistency of benefit from an early invasive strategy after fibrinolysis: a patient-level meta-analysis*. Heart, 2015. **101**(19): p. 1554-61.
43. Gershlick, A.H., et al., *Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction*. N Engl J Med, 2005. **353**(26): p. 2758-68.
44. Hochman, J.S., et al., *Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock*. SHOCK Investigators. *Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock*. N Engl J Med, 1999. **341**(9): p. 625-34.
45. Sharpe, N., et al., *Early prevention of left ventricular dysfunction after myocardial infarction with angiotensin-converting-enzyme inhibition*. Lancet, 1991. **337**(8746): p. 872-6.
46. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.

47. Piepoli, M.F., et al., *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. Eur Heart J, 2016. **37**(29): p. 2315-2381.
48. Ibanez, B., et al., *Effect of early metoprolol on infarct size in ST-segment-elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction (METOCARD-CNIC) trial*. Circulation, 2013. **128**(14): p. 1495-503.
49. Manolis, A.S., *The clinical challenge of preventing sudden cardiac death immediately after acute ST-elevation myocardial infarction*. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2014. **12**(12): p. 1427-1437.
50. Moscucci, M. and E.R. Bates, *Cardiogenic shock*. Cardiol Clin, 1995. **13**(3): p. 391-406.
51. Goldberg, R.J., et al., *Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective*. Circulation, 2009. **119**(9): p. 1211-9.
52. Schachner, T., *Mechanische Komplikationen beim akuten Myokardinfarkt*. Wiener klinisches Magazin, 2019. **22**(4): p. 162-165.
53. Ahmed, N., et al., *Risk assessment in patients with an acute ST-elevation myocardial infarction*. J Comp Eff Res, 2016. **5**(6): p. 581-593.
54. Bahit, M.C., A. Kochar, and C.B. Granger, *Post-Myocardial Infarction Heart Failure*. JACC: Heart Failure, 2018. **6**(3): p. 179-186.
55. Fitchett, D., *The impact of bleeding in patients with acute coronary syndromes: how to optimize the benefits of treatment and minimize the risk*. Can J Cardiol, 2007. **23**(8): p. 663-71.
56. Marenzi, G., et al., *Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology, 2004. **44**(9): p. 1780-1785.
57. Königs, H.-P., *Risikomanagement als Prozess*, in *IT-Risikomanagement mit System*. 2013. p. 43-69.
58. Bueno, H. and F. Fernandez-Aviles, *Use of risk scores in acute coronary syndromes*. Heart, 2012. **98**(2): p. 162-8.
59. de Visser, C.L., et al., *Prediction of coronary heart disease: a comparison between the Copenhagen risk score and the Framingham risk score applied to a Dutch population*. J Intern Med, 2003. **253**(5): p. 553-62.
60. Chew, D.P., et al., *A cluster randomized trial of objective risk assessment versus standard care for acute coronary syndromes: Rationale and design of the Australian GRACE Risk score Intervention Study (AGRIS)*. Am Heart J, 2015. **170**(5): p. 995-1004 e1.

61. Windecker, S., et al., *2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*. Eur Heart J, 2014. **35**(37): p. 2541-619.
62. Gerber, Y., et al., *Contemporary Risk Stratification After Myocardial Infarction in the Community: Performance of Scores and Incremental Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2*. J Am Heart Assoc, 2017. **6**(10).
63. Karathanos, A., et al., *Routine Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor Therapy in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis*. Can J Cardiol, 2019. **35**(11): p. 1576-1588.
64. Nicolau, J.C., et al., *O escore de risco de sangramento como preditor de mortalidade em pacientes com síndromes coronarianas agudas*. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2013. **101**: p. 511-518.
65. O’Gara, P.T., et al., *2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction*. Circulation, 2013. **127**(4).
66. Amsterdam, E.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2014. **130**(25): p. e344-426.
67. Morrow, D.A., et al., *Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3*. Jama, 2001. **286**(11): p. 1356-9.
68. Fox, K.A., et al., *Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE)*. Bmj, 2006. **333**(7578): p. 1091.
69. D’Ascenzo, F., et al., *TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients*. Contemp Clin Trials, 2012. **33**(3): p. 507-14.
70. Subherwal, S., et al., *Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score*. Circulation, 2009. **119**(14): p. 1873-82.
71. Kadakia, M.B., et al., *Use of Anticoagulant Agents and Risk of Bleeding Among Patients Admitted With Myocardial Infarction: A Report From the NCDR ACTION Registry–GWTG (National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry–Get With the Guidelines)*. JACC: Cardiovascular Interventions, 2010. **3**(11): p. 1166-1177.
72. Palmerini, T., et al., *A New Score for Risk Stratification of Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. The ACUITY-PCI (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy–Percutaneous Coronary Intervention) Risk Score*, 2012. **5**(11): p. 1108-1116.
73. Flores-Rios, X., et al., *Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUITY-HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI: insights from a cohort of 1391 patients*. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2013. **2**(1): p. 19-26.

74. Brennan, J.M., et al., *Enhanced mortality risk prediction with a focus on high-risk percutaneous coronary intervention: results from 1,208,137 procedures in the NCDR (National Cardiovascular Data Registry)*. JACC Cardiovasc Interv, 2013. **6**(8): p. 790-9.
75. Rao, S.V., et al., *An updated bleeding model to predict the risk of post-procedure bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a report using an expanded bleeding definition from the National Cardiovascular Data Registry CathPCI Registry*. JACC Cardiovasc Interv, 2013. **6**(9): p. 897-904.
76. Chin, C.T., et al., *Risk adjustment for in-hospital mortality of contemporary patients with acute myocardial infarction: the acute coronary treatment and intervention outcomes network (ACTION) registry-get with the guidelines (GWTG) acute myocardial infarction mortality model and risk score*. American heart journal, 2011. **161**(1): p. 113-122.e2.
77. Granger, C.B., et al., *Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events*. Arch Intern Med, 2003. **163**(19): p. 2345-53.
78. Morrow, D.A., et al., *TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy*. Circulation, 2000. **102**(17): p. 2031-7.
79. Fokkema, M.L., et al., *Population Trends in Percutaneous Coronary Intervention. 20-Year Results From the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry)*, 2013. **61**(12): p. 1222-1230.
80. Couto-Mallon, D., et al., *Validation of the National Cardiovascular Data Registry (NCDR) score for 30-day mortality prediction after Percutaneous Coronary Intervention (PCI) in a European cohort*. European Heart Journal, 2013. **34**(suppl_1): p. P1220-P1220.
81. Timoteo, A.T., et al., *Validation of two US risk scores for percutaneous coronary intervention in a single-center Portuguese population of patients with acute coronary syndrome*. Rev Port Cardiol, 2016. **35**(2): p. 73-8.
82. Wall, J.J.S., et al., *Development and validation of a clinical risk score to predict mortality after percutaneous coronary intervention*. Open Heart, 2017. **4**(2): p. e000576.
83. Ortlepp, J.R., R. Walz, and S. Reith, *Internistische Akut-, Notfall und Intensivmedizin: Der ICU-Survival-Guide*. 2 ed. 2016. 400.
84. e.V., D.G.f.K.H.-u.K., *ESC Pocket Guidelines. Management der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK)*. 2013: p. 9-10.
85. Kardiologie, D.G.f. and H.-u.K.e.V.G.C. Society, *Herzinsuffizienz-Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizien*. 2013
86. Organization, W.H. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*2011; Available from: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>.
87. International, K., *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. Official Journal of the international society of nephrology, 2012.

88. Lawall, H., et al., *[Update PAVK: Epidemiology, comorbidity and prognosis of peripheral arterial obstructive disease]*. Dtsch Med Wochenschr, 2015. **140**(24): p. 1798-802.
89. Mehran, R., et al., *Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium*. Circulation, 2011. **123**(23): p. 2736-47.
90. Pencina, M.J. and R.B. D'Agostino, Sr., *Evaluating Discrimination of Risk Prediction Models: The C Statistic*. Jama, 2015. **314**(10): p. 1063-4.
91. Cook, N.R., *Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve*. Clin Chem, 2008. **54**(1): p. 17-23.
92. Cook, N.R., *Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction*. Circulation, 2007. **115**(7): p. 928-35.
93. Zou, K.H., A.J. O'Malley, and L. Mauri, *Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models*. Circulation, 2007. **115**(5): p. 654-7.
94. Ohman, E.M., et al., *Risk stratification and therapeutic decision making in acute coronary syndromes*. Jama, 2000. **284**(7): p. 876-8.
95. DeLong, D.M., *Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach*. Biometrics, 1988.
96. Hosmer, D.W., et al., *A comparison of goodness-of-fit tests for the logistic regression model*. Stat Med, 1997. **16**(9): p. 965-80.
97. Puymirat, E., et al., *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): p. 1908-1919.
98. Kajermo, U., et al., *Incidence, trends, and predictors of ischemic stroke 30 days after an acute myocardial infarction*. Stroke, 2014. **45**(5): p. 1324-30.
99. Steyerberg, E.W., *Clinical Prediction Models*. 2009, Springer.
100. Bordejevic, D.A., et al., *Prognostic impact of blood pressure and heart rate at admission on in-hospital mortality after primary percutaneous intervention for acute myocardial infarction with ST-segment elevation in western Romania*. Ther Clin Risk Manag, 2017. **13**: p. 1061-1068.
101. Prof. Cătălina ARSENESCU-GEORGESCU, M., *The first romanian registry for ST-elevation myocardial infarction*. Romanian Society of Cardiology, 1997-2009.
102. Lev, E.I., et al., *Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention*. Am J Cardiol, 2008. **102**(1): p. 6-11.
103. Zeymer, U., et al., *Reperfusion rate and inhospital mortality of patients with ST segment elevation myocardial infarction diagnosed already in the prehospital phase: results of the German Prehospital Myocardial Infarction Registry (PREMIR)*. Resuscitation, 2009. **80**(4): p. 402-6.
104. Cornara, S., et al., *Prognostic Impact of in-Hospital-Bleeding in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention*. Am J Cardiol, 2017. **120**(10): p. 1734-1741.

105. Ali, M., et al., *In-hospital mortality after acute STEMI in patients undergoing primary PCI*. Herz, 2018. **43**(8): p. 741-745.
106. Aragam, K.G., et al., *Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores*. PLoS One, 2009. **4**(11): p. e7947.
107. Fritz, J., et al., *Mediation analysis of the relationship between sex, cardiovascular risk factors and mortality from coronary heart disease: Findings from the population-based VHM&PP cohort*. Atherosclerosis, 2015. **243**(1): p. 86-92.
108. Scholz, K.H., et al., *Impact of COVID-19 outbreak on regional STEMI care in Germany*. Clin Res Cardiol, 2020. **109**(12): p. 1511-1521.
109. Hetherington, S.L., et al., *Primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction: changing patterns of vascular access, radial versus femoral artery*. Heart, 2009. **95**(19): p. 1612-8.
110. Dannenberg, L., et al., *Safety and efficacy of Tirofiban in STEMI-patients*. Int J Cardiol, 2019. **274**: p. 35-39.
111. Mehran, R., et al., *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): p. 1393-9.
112. Wickenbrock, I., et al., *Contrast medium induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: differences in STEMI and NSTEMI*. Clin Res Cardiol, 2009. **98**(12): p. 765-72.
113. Elbaskan, Z., et al., *Contrast-Induced Nephropathy in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention*. Angiology, 2014. **65**(1): p. 37-42.
114. Ariza-Sole, A., et al., *CRUSADE bleeding risk score validation for ST-segment-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention*. Thromb Res, 2013. **132**(6): p. 652-8.
115. Bento, D., et al., *CRUSADE: Is it still a good score to predict bleeding in acute coronary syndrome?* Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition), 2018. **37**(11): p. 889-897.
116. Agostoni, P., et al., *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): p. 349-56.
117. Hamon, M., et al., *Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care** and Thrombosis of the European Society of Cardiology*. EuroIntervention, 2013. **8**(11): p. 1242-51.
118. Goldberg, S.L., et al., *Learning curve in the use of the radial artery as vascular access in the performance of percutaneous transluminal coronary angioplasty*. Cathet Cardiovasc Diagn, 1998. **44**(2): p. 147-52.
119. Louvard, Y., et al., *[Coronary angiography by a radial artery approach: feasibility, learning curve. One operator's experience]*. Arch Mal Coeur Vaiss, 1998. **91**(2): p. 209-15.

120. Varenne, O., et al., *Prevention of arterial spasm during percutaneous coronary interventions through radial artery: the SPASM study*. Catheter Cardiovasc Interv, 2006. **68**(2): p. 231-5.
121. Manoukian, S.V., et al., *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): p. 1362-8.
122. Barthélémy, O., et al., *Bleeding complications in primary percutaneous coronary intervention of ST-elevation myocardial infarction in a radial center*. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 2012. **79**(1): p. 104-112.
123. Matic, D., et al., *Incidence, predictors and prognostic implications of bleeding complicating primary percutaneous coronary intervention*. Vojnosanitetski pregled, 2015. **72**(7): p. 589-595.
124. Zahn, R., et al., *In-hospital time to treatment of patients with acute ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: determinants and outcome. Results from the registry of percutaneous coronary interventions in acute myocardial infarction of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte*. Heart, 2005. **91**(8): p. 1041-6.
125. Pieper, K.S., et al., *Validity of a risk-prediction tool for hospital mortality: the Global Registry of Acute Coronary Events*. Am Heart J, 2009. **157**(6): p. 1097-105.
126. Mathews, R., et al., *In-Hospital Major Bleeding During ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction Care: Derivation and Validation of a Model from the ACTION Registry®-GWTG™*. The American Journal of Cardiology, 2011. **107**(8): p. 1136-1143.
127. Fox, K.A., et al., *The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009--GRACE*. Heart, 2010. **96**(14): p. 1095-101.
128. Moussa, I., et al., *The NCDR CathPCI Registry: a US national perspective on care and outcomes for percutaneous coronary intervention*. Heart, 2013. **99**(5): p. 297-303.
129. Peterson, E.D., et al., *Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(18): p. 1923-32.
130. Atique, S., et al., *The CRUSADE score is useful in stratifying risk of major bleeding and death following STEMI PCI*. Heart, Lung and Circulation, 2015. **24**: p. S306-S307.
131. Kohsaka, S., et al., *An international comparison of patients undergoing percutaneous coronary intervention: A collaborative study of the National Cardiovascular Data Registry (NCDR) and Japan Cardiovascular Database-Keio interhospital Cardiovascular Studies (JCD-KiCS)*. Am Heart J, 2015. **170**(6): p. 1077-85.
132. Eagle, K.A., et al., *A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry*. JAMA, 2004. **291**(22): p. 2727-33.
133. Elbarouni, B., et al., *Validation of the Global Registry of Acute Coronary Event (GRACE) risk score for in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in Canada*. Am Heart J, 2009. **158**(3): p. 392-9.

134. Correia, L.C.L., et al., *Prognostic value of TIMI score versus GRACE score in ST-segment elevation myocardial infarction*. Arquivos brasileiros de cardiologia, 2014. **103**(2): p. 98-106.
135. DeFilippis, A.P., et al., *An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort*. Ann Intern Med, 2015. **162**(4): p. 266-75.
136. Grotti, S. and L. Bolognese, *Interventional cardiology is changing: demographic, clinical and economic considerations*. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2017. **18 Suppl 1**: p. e67-e70.
137. Liu, R., et al., *Predictive Validity of CRUSADE, ACTION and ACUITY-HORIZONS Bleeding Risk Scores in Chinese Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction*. Circ J, 2017.
138. Bernat, I., et al., *ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Radial or Femoral Approach in a Multicenter Randomized Clinical Trial: The STEMI-RADIAL Trial*. Journal of the American College of Cardiology, 2014. **63**(10): p. 964-972.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schaubild zum zeitlichen Ablauf von der STEMI-Diagnose bis zur endgültigen Behandlung	5
Abb. 2:	ROC-Kurven für den Endpunkt Krankenhaussterblichkeit zum NCDR- und GRACE-Score	33
Abb. 3:	Balkendiagramm – beobachtete und erwartete Mortalität für Grace-Risikoquintile	34
Abb. 4:	Punktdiagramm – beobachtete und erwartete Mortalität für den GRACE-Score	34
Abb. 5:	Balkendiagramm – beobachtete und erwartete Mortalität für NCDR-Risikoquintile	35
Abb. 6:	Punktdiagramm - beobachtete und erwartete Mortalität für den NCDR-Score	35
Abb. 7:	ROC-Kurve für den Endpunkt schwere Blutung zum NCDR- und CRUSADE-Score.....	36
Abb. 8:	Balkendiagramm – beobachtete und erwartete Blutung für CRUSADE-Risikoquintile.....	38
Abb. 9:	Punktdiagramm – beobachtete und erwartete Blutung für den CRUSADE-Score	38
Abb. 10:	Balkendiagramm – beobachtete und erwartete Blutung für NCDR-Risikoquintile	39
Abb. 11:	Punktdiagramm – beobachtete und erwartete Blutung für den NCDR-Score	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Zusammenfassung der retrospektiv erhobenen Parameter aller Patienten; separat dargestellt für die Aufnahmesymptomatik, Vorerkrankungen und Prozedur.....	13
Tabelle 2:	Zusammenfassung der retrospektiv erhobenen Parameter aller Patienten; separat dargestellt für die Laborparameter, in-hospitale <i>Outcomes</i> und medikamentöse Therapie.....	14
Tabelle 3:	Aufstellung der Parameter und ihrer Gewichtung zur Berechnung des GRACE-Risikomodells für die Vorhersage von Krankenhaussterblichkeit	19
Tabelle 4:	GRACE-Punktescore: Zuordnung des GRACE-Punktescores zu einer Mortalitätswahrscheinlichkeit.....	19
Tabelle 5:	Aufstellung der Parameter und ihrer Gewichtung zur Berechnung des NCDR-Mortalitätsscores.....	20
Tabelle 6:	Aufstellung der Parameter und ihrer Gewichtung zur Berechnung des NCDR-Mortalitätsscores.....	21
Tabelle 7:	Aufstellung der Parameter und ihrer Gewichtung zur Berechnung des CRUSADE-Risikomodells für die Vorhersage schwerer Blutung	22
Tabelle 8:	Einteilung in fünf Risikogruppen anhand des Punktescores mit Angabe des Blutungsrisikos.....	22
Tabelle 9:	Aufstellung der Parameter und ihrer Gewichtung zur Berechnung des NCDR-Blutungsscores.....	23
Tabelle 10:	NCDR-Punktescore für Blutung: Zuordnung des NCDR-Punktescores zu einer Blutungswahrscheinlichkeit.....	24
Tabelle 11:	Untersuchte Parameter in einer univariaten Analyse zu den Endpunkten schwere Blutung und Krankenhaussterblichkeit	26
Tabelle 12:	Patientencharakteristika.....	27
Tabelle 13:	Details zu betroffenen Gefäßen, Zugangswegen und prozeduralen Maßnahmen	29
Tabelle 14:	Blutungen in-hospital	30
Tabelle 15:	Umgang mit fehlenden Werten zur Berechnung des NCDR-Mortalitätsscore	31
Tabelle 16:	Umgang mit fehlenden Werten zur Berechnung des GRACE-Mortalitätsscores	31

Tabelle 17: Umgang mit fehlenden Werten zur Berechnung des NCDR-Scores für Blutung	32
Tabelle 18: Umgang mit fehlenden Werten zur Berechnung des CRUSADE-Scores für schwere Blutung	32
Tabelle 19: Risikoquintileinteilung zum GRACE-Score	34
Tabelle 20: Risikoquintileinteilung zum NCDR-Mortalitätsscore	35
Tabelle 21: Einteilung in 5 Risikogruppen anhand der Risikoscorepunktzahl	37
Tabelle 22: Risikoquintileinteilung zum CRUSADE-Score	37
Tabelle 23: Risikoquintileinteilung zum NCDR-Blutungs-Score	38
Tabelle 24: Signifikante Parameter in der univariaten Analyse	39
Tabelle 25: Signifikante Parameter in der univariaten Analyse	40

Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Malte Kelm, welcher es mir ermöglicht hat meine Dissertation in der Kardiologie, Pneumologie und Angiologie am Universitätsklinikum in Düsseldorf zu absolvieren.

Ein großer Dank gilt außerdem meiner gesamten Arbeitsgruppe, anfangs noch unter der Leitung von Herrn Dr. Schulze und anschließend unter der Leitung von Herrn Dr. Georg Wolff. Ich wurde herzlich aufgenommen und habe einen Einblick in verschiedene Projekte erhalten und konnte mich dadurch in der Wissenschaft weiterbilden. Wie in einer großen Familie wurde ich von allen unterstützt. Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Georg Wolff, der mir vom Anfang bis zum Ende meiner Dissertation bei jeglicher Frage- oder Problemstellung zur Seite stand. Ich bedanke mich sehr für die großartige Unterstützung und die herzliche Aufnahme in die Welt der Wissenschaft.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich während meines gesamten Studiums in jeder Hinsicht unterstützt und mir die Kraft gegeben hat, das Medizinstudium erfolgreich zu absolvieren. Ein großes Dankeschön!