Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Malte Kelm

Geschlechtsspezifische Untersuchung des kardiovaskulären Outcomes nach akutem Koronarsyndrom bei PatientInnen mit Aspirin und Novalgin Co-Medikation

Dissertation

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

vorgelegt von

Rainer Girgenrath

2026

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. A. Polzin
Zweitgutachter: Prof. Dr. med. M. Gliem

Widmung:

Meiner Familie

Vorwort

In der Wissenschaft ist der beabsichtigte und oft auch erreichte Erkenntnisgewinn eng mit den daraus resultierenden Verhaltensbeeinflussungen verknüpft. Diese gelten regelmäßig als Fortschritt und kommen als Benefit der Gesellschaft zugute und letztlich und dies besonders in der Medizin jedem Einzelnen als Gewinn an Lebensjahren oder Verbesserung der Lebensqualität.

Bei allen Beteiligten ist immer wieder eine große Verunsicherung gegeben, wenn der mit nunmehr sicherem Schritt eingeschlagene bessere Weg dennoch mit unerwarteten eigentlich überwunden geglaubten Ereignissen aufwartet.

So können gerade in Gruppen mit hoher durchschnittlicher Lebenserwartung in schlüssigen singulären Therapieformen häufig Polymorbiditäten negative Prints erzeugen, sei es stoffwechselbedingt durch eine weitere Krankheit selbst oder ihrer pharmakologisch ausgelösten Wechselwirkungen. Einflüsse dieser Art sind oft, wenn nicht sogar meistens unvorhersehbar, erschließen aber bei wissenschaftlich Denkenden reflektorisch gezielte Fragestellungen die Zusammenhänge generieren und Einflüsse ggf. sogar korrigieren lassen. Vorrangige Wichtigkeit erfährt hier die analytische ins Bewusstseinshebung, d.h. die Erfassung und statistische Auswertung. In meiner Arbeit soll deshalb den vermuteten Gründen einer HTPR unter ASS-Therapie nachgegangen werden, die in einer den geburtenstarken Jahrgängen geschuldeten allmählichen Überalterung der Bevölkerung nicht nur in Deutschland der immer mehr notwendigen Gaben von NSAR zu folgen scheint. Die dabei zu Grunde gelegte Datensammlung der Barmer Ersatzkasse in Wuppertal-Elberfeld (interessanter Weise auch der Entstehungsort des Aspirin) von 9,2 Millionen Datensätzen lädt hier zu ausgiebiger Recherche ein und soll in meiner Dissertation das Ereignis „Myokardinfarkt“ bei immerhin 14 Tausend Versicherten in hoffentlich signifikanter Schlüssigkeit bezüglich der unterschiedlichen Auswirkung einer protektiven ASS-Gabe allein in Vergleich zur zufälligen Kombination von ASS und der meist ko-therapeutisch durchgeführten Gabe von Novalgin prüfen. Aus vorherigen wissenschaftlichen Arbeiten kann ein negativer Outcome bei konkurrierender Gabe von ASS und Novalgin vermutet werden. Eine von dieser Dissertation erwarteten klinischen Darstellung dieser Gegebenheiten käme für die bisherigen wissenschaftlichen Arbeiten der in der Mathematik üblichen „Probe“ gleich und wäre ein gewünschtes „quod erat demonstrandum“.

Zusammenfassung

Frauen zeigen eine erhöhte Mortalität und häufige Hospitalisierungsraten nach Herzinfarkt. Aspirin ist der Grundpfeiler der medikamentösen Sekundärprophylaxe. Dennoch zeigt das Ansprechen auf Aspirin individuelle Unterschiede auf mit teils insuffizienter Hemmung (sogenannte *High-on treatment reacitvity*=HTPR). Hierbei konnte herausgestellt werden, dass das frequent eingesetzte Analgetikum Novalgin die Aspirin Wirkung mindert. Dennoch ist bislang nicht untersucht worden, ob dies bei Männern und Frauen in unterschiedlichem Ausmaß zu einer Beeinflussung des Auskommens nach Infarkt führt. Dies ist von großer Relevanz, da besonders Frauen häufiger Analgetika Medikation vorliegend haben. Daher soll dies im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht werden.

Es wurden zwei Datensätze analysiert. Zunächst wurde in einer retrospektiven Datenanalyse von 626 PatientInnen nach erfolgter Konorarintervention bei Infarkt (PCI Kohorte, Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, UKD) das Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte (*major adverse cerebro and cardiovascular Events* =MACCE zusammengesetzt aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Transitorisch Ischämische Attacke) getrennt nach Geschlecht bei PatientInnen mit und ohne Novalgin Co-Medikation untersucht. Ergänzend wurde in einer weiteren Kohorte der BARMER Krankenversicherung ebenfalls eine retrospektive Sub-Analyse bei 8.677 mit Myokardinfarkt durchgeführt und ebenfalls das Auftreten der genannten Endpunkte in den entsprechenden Gruppen analysiert.

In der PCI Kohorte waren 438 Männer (21 mit Novalgin) und 188 Frauen (32 mit Novalgin). Es zeigte sich kein relevanter Unterschied im Auftreten der untersuchten Endpunkte zwischen den Gruppen (MACCE: Alle –HR 1,14 [0,69-1,191, p=0,6074], Männer – HR 1,28 [0,58-2,81, p=0,5408], Frauen HR 1,1 [0,54-2,23, p=0,7948]). In der BARMER Kohorte wurden 5.284 Männer (672 mit Novalgin) und 3.393 Frauen (675 mit Novalgin) retrospektiv untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass die PatientInnen mit Novalgin-Medikation signifikant vermehrt kardiovaskuläre Endpunkte aufwiesen als die Patientin ohne (MACCE: Alle – HR 1,86 [1,66-2,09, p<0,0001]), wobei dies bei Männern wie Frauen dargestellt wurde (Männer – HR 1,9 [1,61-2,248, p<0,0001], Frauen – HR 1,71 [1,46-2,005, p<0,0001]. Dies war führend durch den Endpunkt Tod bei beiden Geschlechtern getrieben. Einen geschlechtssensiblen Unterschied konnten wir im Auftreten eines Re-Infarktes herausstellen, welcher bei Männern signifikant häufiger in der Co-Medikationsgruppe auftrat wohingegen bei Frauen keine relevante Häufung zu verzeichnen war. Als weiterer geschlechtssensibler Unterschied wiesen Frauen mit Co-Medikation ein signifikant höheres Alter beim Eintreten des Todes im Vergleich zu Frauen ohne Co-Medikation auf, wohingegen kein Unterschied bei den Männern vorlag.

In der retrospektiven Auswertung der zugrundeliegenden Datensätze konnte gezeigt werden, dass eine Medikation mit Novalgin häufig und mehr bei Frauen eingesetzt wird als bei Männern. Bezüglich des Auskommens nach Infarkt führt die Co-Medikation mit Novalgin sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu einem erhöhten Aufkommen von MACCE. Bei beiden Geschlechtern war Tod als Ereignis ein zentraler Treiber, wohingegen Myokardinfarkt nur bei Männern eine relevante Häufung unter Novalgin-Co-Medikation aufwies. Die dargestellten Ergebnisse helfen, spezifische Risikomarker für eine Verbesserung der Sekundärprävention zu untersuchen und zeigen, dass die Aspirin-Novalgin Interaktion sowohl bei Frauen und Männern eine relevante Rolle spielt.

Abstract

Women show increased mortality and frequent hospitalization rates after myocardial infarction. Aspirin is the cornerstone of drug-based secondary prophylaxis. Nevertheless, the response to aspirin shows individual differences with partly insufficient inhibition (so-called high-on treatment reactivity=HTPR). It has been shown that the frequently used analgesic metamizol reduces the effect of aspirin. However, it has not yet been investigated whether this affects post-infarction survival to a different extent in men and women. This is of great relevance, as women in particular are more likely to have analgesic medication. Therefore, this is to be investigated in the present study.

Two data sets were analysed. First, in a retrospective data analysis of 626 patients after coronary intervention for infarction (PCI cohort, Clinic for Cardiology, Pneumology and Angiology, UKD), the occurrence of cardiovascular endpoints (major adverse cerebro and cardiovascular events =MACCE composed of death, myocardial infarction, stroke, transient ischemic attack) was examined separately by gender in patients with and without metamizol co-medication. In addition, a retrospective sub-analysis of 8,677 patients with myocardial infarction was also carried out in another cohort of the BARMER health insurance company and the occurrence of the endpoints mentioned was also analysed in the corresponding groups.

There were 438 men (21 with metamizol) and 188 women (32 with metamizol) in the PCI cohort. There was no relevant difference in the occurrence of the examined endpoints between the groups (MACCE: all - HR 1.14 [0.69-1.191, p=0.6074], men - HR 1.28 [0.58-2.81, p=0.5408], women HR 1.1 [0.54-2.23, p=0.7948]). In the BARMER cohort, 5,284 men (672 with metamizol) and 3,393 women (675 with metamizol) were retrospectively examined. Here it could be shown that the patients with metamizol medication had significantly more cardiovascular endpoints than the patients without (MACCE: All - HR 1.86 [1.66-2.09, p<0.0001]), whereby this was shown in both men and women (men - HR 1.9 [1.61-2.248, p<0.0001], women - HR 1.71 [1.46-2.005, p<0.0001]. This was driven primarily by the endpoint of death in both genders. We were able to identify a gender-sensitive difference in the occurrence of a re-infarction, which occurred significantly more frequently in men in the co-medication group, whereas there was no relevant accumulation in women. As a further gender-sensitive difference, women with co-medication showed a significantly higher age at death compared to women without co-medication, whereas there was no difference in men.

In the retrospective analysis of the underlying data sets, it was shown that medication with Novalgin is used frequently and more often in women than in men. With regard to survival after infarction, co-medication with Novalgin leads to an increased incidence of MACCE in both women and men. In both genders, death as an event was a central driver, whereas myocardial infarction only showed a relevant incidence in men under metamizol co-medication. The results presented help to investigate specific risk markers for improving secondary prevention and show that the aspirin-novalgin interaction plays a relevant role in both women and men.

Abkürzungsverzeichnis:

KHK	Koronare Herzkrankheit
CAD	coronary artery disease
ASS	Acetylsalicylsäure
AA	Arachidonsäure
COX-1	Cyclooxygenase-1
ADP	Adenosindiphosphat
TXA_2	Thromboxan A_2
AP	Angina Pectoris
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
MI	Myokardinfarkt
PCI	Perkutane Koronar-Intervention
HTPR	high on treatment platelet reactivity
HR	Hazard Ratio
LTA	Lichttransmissionsaggregometrie
NOAK	Nicht-Vitamin-K-orale-Antikoagulanzien
MACCE	Major Abdverse Cerebro and cardiovascular events
INR	International Normalized Ratio
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
CI	Konfidenzintervall
ACS	Akutes Koronarsyndrom
CCS	Chronisches Koronarsyndrom
BMI	Body Mass Index
STEMI	ST Elevation Myocardial infarction [ST-Hebungsinfarkt]
NSTEMI	Non-STEMI
NYHA	New York Health Association
CCS	Cardiac Canadian Society
COPD	Chronisch obstructive pulmonale Erkrankung
CKD	Chronische Nierenerkrankung
EF	Ejektionsfraktion
HB	Hämoglobin
CRP	C-Reaktives Protein
LDL	Low-Density Lipoprotein
HDL	High-Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
FSH	Follikelstimulierendes Hormon

Inhalt

Einleitung....1
Das akute Koronarsyndrom....2
Aspirin als Grundpfeiler der Thrombozytenaggregationshemmung nach ACS...3
Aspirin – wohlbekannt und dennoch immer wieder neu erfunden....4
Unterschiedliches Ansprechen aus Aspirin im Geschlechtervergleich....5
Chronische Schmerzen und Novalgin Medikation....7
Eingeschränkte pharmakodynamische Wirkung von Aspirin unter Novalgin Medikation....7
Geschlechtsspezifische Unterschiede bei chronischen Schmerzen und dem Einsatz von Novalgin....7
Ziele der Dissertation....8
Methoden....8
Studiendesign, Patientenkollektiv....9
Einschlusskriterien....11
Ausschlusskriterien....12
Statistische Analyse....13
Ergebnisse....14
Studienkohorten....14
Patientencharakteristika....16
Geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilungen von Aspirin/Novalgin Medikation....26
Kardiovaskuläre Endpunktanalysen....27
Diskussion....40
Relevanz und Ursachen einer residuellen Plättchenreaktivität....40
Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Aspirin-Novalgin-Interaktion....41
Unterschiedliche Häufigkeit des Einsatzes von Novalgin bei Frauen im Vergleich zu Männern....42
Was sind alternative Plättcheninhibitoren und haben andere Analgetika ein geringere Aspirininteraktion?....43
Sonstige Gründe für das schlechtere Outcome bei Frauen nach Infarkt....44
Warum sind keine Effekte in der PCI Kohorte sichtbar?....45
Schlussfolgerungen....46
Literatur- und Quellenverzeichnis:....48
Danksagung....54

Einleitung

Kardiovaskuläre Grundleiden sind die häufigste Ursache für Todesfälle in Industrienationen und insbesondere die koronare Herzkrankheit mit der Maximalvariante des akuten Myokardinfarktes ist ein weltweit großes Gesundheitsproblem [1]. Sowohl in der akuten Phase als auch in der Sekundärprophylaxe im Anschluss sind medikamentöse Ansätze essenziell [2,3]. In diesem Zuge ist bekannt, dass eine erhöhte Plättchenaktivierung einen erneuten Myokardinfarkt bedingen kann [4,5]. Daher ist die Plättcheninhibition in der Akutphase und später in der Sekundärprophylaxe so relevant und Inhalt zahlreicher aktueller Studien zur Untersuchung der optimalen Dauer und Kombinationstherapie [6-8]. Dennoch ist das pharmakodynamische Ansprechen auf Aspirin unterschiedlich mit teils verbleibender Plättchenreaktivität trotz Inhibition [9]. Diese *High on-treatment platelet reactivity* (HTPR) beschreibt die verbleibende Plättchenreaktivität trotz Aggregationshemmung zum Beispiel durch Aspirin [10]. Patienten mit dieser HTPR haben ein erhöhtes Risiko für erneute kardiovaskuläre Ereignisse [11]. Die Gründe für das Auftreten eine HTPR sind zahlreich und reichen von Komorbiditäten wie Typ 2 Diabetes, Incompliance, genetische Polymorphismen auch zu Co-Medikationen mit Analgetika wie Metamizol [12 13]. Es konnte gezeigt werden, dass dies das Outcome von Patienten mit bestehender KHK beeinträchtigt [14].

Frauen zeigen eine erhöhte Mortalität und häufige Hospitalisierungsraten nach Herzinfarkt [15]. In zahlreichen Studien wurden bisweilen mögliche geschlechtsassoziierte Faktoren untersucht, welche diese Geschlechterdiskrepanz erklären können. Dennoch ist bisher nicht dargestellt worden, ob Frauen und Männer eine unterschiedliche Rate von HTPR aufweisen [16]. In Hinblick auf die oben dargestellte Interaktion mit Aspirin und Novalgin ist dies jedoch relevant, da insbesondere Frauen eine hohe Rate von chronischen Schmerzen unter Medikation mit Novalgin aufweisen.

Es ist dennoch bislang nicht untersucht worden, ob die Co-Medikation mit Aspirin und Novalgin bei Männern und Frauen in unterschiedlichem Ausmaß zu einer

Beeinflussung des Outcomes nach Infarkt führt. Daher soll dies im Rahmen der vorliegenden Studie untersucht werden.

Das akute Koronarsyndrom

Beim akuten Koronarsyndrom führt meist der Riss oder die Erosion einer vulnerablen atherosklerotischen Plaque zur Aktivierung der Thrombozyten. Gewebefaktor-Exposition und plasmatische Gerinnung generieren Thrombin und fibringestützte Thromben. Der Koronargefäßverschluss ist dynamisch: Thrombusbildung und -lysis wechseln sich ab, eine Vasokonstriktion (Endothelin ↑, NO ↓) verstärkt die Ischämie zusätzlich. Die Myokardischämie führt innerhalb von Minuten zu metabolischer Entkopplung und anaerober Glykolyse. Freisetzung von Ca^{2+}, ROS und Protonen schädigt die Mitochondrien und destabilisiert die Zellmembranen [17-20].

Die Größe des Infarkts hängt primär von Zeitpunkt der Reperfusion und „downstream microvascular obstruction“ ab [3]. Der Einsatz von Aspirin hat hierbei eine zentrale Bedeutung, denn Thrombozyten sind schon in der Plaqueentstehung aktiv: sie heften sich transient an dysfunktionales Endothel und „primen“ Monozyten. Bei Plaque-Ruptur/Erosion führt subendotheliale Kollagen-Exposition zur massiven Thrombozytenaktivierung und Thrombin verstärkt die Reaktivität weitere Signalwege. Hochreaktive Thrombozyten bauen stabilere, fibrinreiche Thromben und okkludieren schneller [21,22] . Der Infarktumfang resultiert damit aus der Plaquevulnerabilität und dem individuellen „platelet reactivity phenotype“. In der Akutphase ist die zügige Revaskularisation mittels Herzkatheter der Grundpfeiler der medizinischen Versorgung mit dem Ziel eines bestmöglichen *Outcomes* [3,8]. Dies wird in der Medikation der Sekundärprophylaxe fortgeführt, welche zunächst eine Stentthrombose sowie den Progress der KHK verhindern soll [2].

Der akute Myokardinfarkt gehört zu den führenden Todesursachen der Industrienationen. In Europa entfallen rund 1/3 aller kardiovaskulären Sterbefälle auf ACS-Ereignisse. Das durchschnittliche Alter beim Erstereignis liegt je nach Region zwischen Ende 50 und Mitte 60 [23]. Klassische Risikofaktoren sind arterielle

Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Rauchen. Low-HDL, ApoB/ApoA1-Quotient und Lipoprotein(a) gelten als besonders prognostisch relevant. Chronische Entzündung, Adipositas und metabolische Lebererkrankungen sind weitere Risikoverstärker. Bei jungen Betroffenen ist Rauchen der stärkste Einzel-Faktor; bei älteren dominiert Diabetes. Familiäre Belastung und bestimmte Varianten im Polygen-Risk-Score steigern das Lebenszeitrisiko [24,25]

Postmenopausale Frauen zeigen einen 10-fachen Anstieg in der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen, wohingegen bei Männern ein nur 4,6-facher Anstieg in der gleichen Altersgruppe zu verzeichnen ist [26]. Weiterführend zeigt sich, dass Frauen nach einem Myokardinfarkt im klinischen Langzeit-Outcome ungünstiger abschneiden – auch nach altersbezogener Adjustierung[15]. Daraus resultieren relevante Folgen hinsichtlich Mortalitäts- und Morbiditätslast, mit erheblichem sozioökonomischem Einfluss[27]. Gerade in der menopausalen Umstellungsphase sinken endogene Konzentrationen von Östrogen, Progesteron und Testosteron, während hingegen die Werte des follikelstimulierenden sowie des luteinisierenden Hormons (FSH, LH) ansteigen[28]. Die Mehrzahl bisheriger Publikationen richtet den Blick primär auf die fallenden Östrogenkonzentrationen und verknüpft diese mit der höheren Rate kardiovaskulärer Ereignisse bei postmenopausalen Frauen [29] . Auf mechanistischer Ebene wurden in diesem Kontext unter anderem Einschränkungen der endothelabhängigen Gefäßregulation beschrieben [30]. In Bezug auf Blutplättchen liegen bisher nur wenige aussagekräftige Daten bezüglich einer bestehenden Geschlechterrelevanz vor.

Aspirin als Grundpfeiler der Thrombozytenaggregationshemmung nach ACS

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ist Aspirin der Grundpfeiler der medikamentösen Sekundärprophylaxe [2,6]. Thrombozyten sind sowohl bei der Verlegung des Koronargefäßes als auch im Kontext der lokalen Entzündung wesentliche Akteure. Eine gesteigerte Reaktivität der Plättchen geht mit einem höheren Risiko für ein ACS einher. Im Gegenzug zeigt sich, dass eine wirksame

Hemmung der Thrombozytenfunktion nach einem Myokardinfarkt im Verlauf die Inzidenz späterer ischämischer Ereignisse reduziert. [31].
Der okkludierte Koronardurchmesser verursacht eine Unterversorgung des Myokards, aus der im Verlauf eine postischämische Entzündungsreaktion entsteht. In der Frühphase dieser Immunantwort fungieren Thrombozyten als Auslöser [32]. Wie ausgeprägt die Plättchenantwort ist, hängt von diversen Determinanten ab. Neben den klassischen Signalkaskaden der „primären“ Thrombozytenaktivierung verdichten sich zunehmend die Daten, dass ein verzahntes Interagieren mit Komponenten der plasmatischen Gerinnung besteht.[33]. In jedem Fall ist die suffiziente Hemmung der Plättchen beim ACS und in der anschließenden Phase der Sekundärprophylaxe relevant. Hierbei wird seit Jahrzehnten Aspirin als Grundpfeiler der medikamentösen Sekundärpophylaxe eingesetzt [2].

Aspirin – wohlbekannt und dennoch immer wieder neu erfunden

Der Namensgeber unseres hippokratischen Eides, der Arzt und Lehrer Hippokrates von Kos, hat schon im 5.Jahrhundert v. Chr. Schwangeren empfohlen zur Linderung von Wehen- und Geburtsschmerzen die Blätter der Weiderinde zu kauen. Ebenso weiß man heute, dass auch die indigene Bevölkerung Amerikas ein Extrakt des dortigen Wintergrüns zur Schmerzstillung und Fiebersenkung verwendeten. 1763 erkannte der geistliche Edward Stone aus Oxford den möglichen Ersatz des Chinins durch Weidegrün bei der Malariabehandlung und später mit der Kontinentalsperre 1805 durch Napoleon wurde in Ermangelung des aus Peru kommenden Chinins das Weidegrün Hauptkomponente der Fieberbehandlung. Erst in der Mitte des 19.Jahrhunderts konnte man dann den Wirkstoff Salicylsäure und weitere Salicylate benennen. [34]

Im Verlauf wurde die Herstellung von Aspirin synthetisiert. Als gesichert gilt, dass die günstige nebenproduktfreie synthetische Herstellung der Acetylsalicylsäure aus Acetanhydrid und Salicylsäure am 10.08.1897 durch die Farbenfabriken vormals Friedr. Bayer und Co. in Wuppertal Elberfeld gelang und am 01.08.1898 so in den USA und Großbritannien zum Patent angemeldet worden war [34]. Anfangs wegen weiterer vermuteter Nebenwirkungen eher wenig beachtet, schaffte die erste wissenschaftliche Studie zur Acetylsalicylsäure von Kurt Witthauer, Oberarzt

am Diakonissenkrankenhaus in Halle an der Saale, im April 1899 genug Aufmerksamkeit zu erzeugen und formulierte auch den Namen „ASPIRIN“ aus „A“ für Acetyl, „spir“ für Spiraea und „in“ für Medizin [35].

Der Nutzen in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse wurde erst Ende der 80er Jahre durch die Ergebnisse der *Physicians‘ Health Study*, der *Antithrombotic Trialists' Collaboration* und der ISIS-2 Studie beschrieben, welche eine Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Aspirinmedikation herausstellen konnten [36-38]. Dies legte den Grundstein der heutigen hohen Aspirinempfehlung in der Sekundärprophylaxe [2,6]. Für die Fragestellung meiner Dissertation ist im Wesentlichen dieser Nutzen des Aspirins als Thrombozytenaggregationshemmer von Bedeutung und die zu beachtende Besonderheit dabei liegt in der genutzten Dosis von regelmäßig 100mg/Tag.

Mechanistisch führt Aspirin zu einer irreversiblen Acetylierung und damit Hemmung der Cyclooxygenase (COX). Hierüber sind die Plättchen über ihre gesamte Lebensdauer in der Aggregation inhibiert [39], da die Metabolisierung der Arachidonsäure hin zu Thromboxan als autokriner Stimulus aufgehoben ist [40]. In dualer Plättcheninhibition auf aktuellem Standard wird Aspirin durch additive Gabe eines P2Y12 Hemmers ergänzt [6].

Unterschiedliches Ansprechen aus Aspirin im Geschlechtervergleich

Das pharmakodynamische Ansprechen auf Aspirin zeigt eine erhebliche interindividuelle Spannbreite. Unter dem Begriff High on-treatment platelet reactivity (HTPR) versteht man eine verbleibende Thrombozytenaktivität, obwohl eine Hemmung der Plättchenaggregation z.B. durch Aspirin vorliegt [10]. Betroffene Patienten weisen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen sowie eine erhöhte Mortalität auf [11]. Zahlreiche bereits identifizierte Einflussfaktoren begünstigen das Entstehen einer HTPR. Hierzu zählen unter anderem eine reduzierte Wirkstoffaufnahme [41], ein gesteigerter Thrombozytennachschub [42], mangelnde Therapietreue sowie genetische Varianten [43] . Zusätzlich wurden Begleiterkrankungen und gleichzeitig verabreichte Medikamente als wesentliche Auslöser beschrieben. Beispielsweise treten bei Personen mit Diabetes mellitus

oder Adipositas vermehrt unzureichende Ansprechraten auf Aspirin auf [44,45]. In einer älter werdenden Bevölkerung führen zudem chronische Schmerzsyndrome und die damit verbundene Einnahme von Analgetika zu weiteren Herausforderungen hinsichtlich einer verlässlichen Hemmung der Plättchenfunktion. Nachgewiesen wurde etwa, dass Novalgin über eine pharmakologische Interaktion auf COX-1-Ebene die durch Aspirin vermittelte Hemmung der Thrombozytenaggregation aufhebt [46] (Details siehe unten).

Mehrere klinische und experimentelle Studien deuten darauf hin, dass Frauen im Vergleich zu Männern eine insgesamt höhere Plättchenreaktivität sowohl vor Beginn als auch während einer Aspirintherapie aufweisen [47]. Bereits im unbehandelten Ausgangszustand zeigen Frauen tendenziell eine gesteigerte Thrombozytenaktivität und häufig auch höhere Plättchenzahlen, was die pharmakodynamische Ausgangslage und damit das therapeutische Ansprechen beeinflussen kann. Dieses stärkere „Baseline-Reaktivitätsprofil“ gilt als eine der zentralen Erklärungen dafür, warum Frauen unter Aspirin häufiger Residualaktivität aufweisen können.

Die direkte, COX-1-abhängige Wirkstrecke wird bei beiden Geschlechtern durch Aspirin gewöhnlich effektiv gehemmt [48]. Allerdings zeigen mehrere Untersuchungen, dass Frauen in indirekten Aktivierungspfaden – etwa über ADP, Kollagen oder Thrombin-Rezeptor-Signalwege – häufiger eine nachweisbare Restfunktion behalten [48]. Besonders deutlich wird dies in pharmakodynamischen Studien, in denen selbst bei höheren Aspirindosen die residuale Aggregation bei Frauen teils ausgeprägter ausfällt als bei Männern, die gleichzeitig nur niedrigere Dosen erhielten [49].

Ein Beispiel ist die HAPI-Studie, die bei gesunden, aspirinnaiven Probandinnen eine höhere Rate an unzureichender Plättchenhemmung dokumentierte als bei männlichen Studienteilnehmern. [50] Solche geschlechtsspezifischen Unterschiede wurden auch in weiteren Kohorten bestätigt und stehen im Einklang mit dem Konzept, dass weibliche Thrombozyten empfindlicher auf bestimmte Stimuli reagieren und damit weniger stark auf die Hemmung einzelner Signalpfade angewiesen sind. Trotz der nachweisbaren Unterschiede in der laborchemischen

Plättchenreaktion ist die klinische Relevanz dieser Befunde jedoch nicht eindeutig geklärt. Einige Studien fanden trotz einer höheren Restreaktivität unter Aspirin bei Frauen keine deutlich erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse [51]. Im Rahmen der vorliegenden Studie wird dies am Beispiel der Novalgin induzierten HTPR überprüft.

Chronische Schmerzen und Novalgin Medikation

Novalgin ist ein sehr potentes nicht-opiodiales Analgetikum. Dementsprechend haben sich die Verordnungen in der letzten Dekade vervierfacht. Es ist das am häufigsten eingesetzten Analgetikum in Pflegeheimen [52].

Eingeschränkte pharmakodynamische Wirkung von Aspirin unter Novalgin Medikation

In Hinblick auf die stetig alternde Bevölkerung stellen zudem chronische Schmerzen und die hiermit verbundene analgetische Therapie Herausforderungen an eine suffiziente Plättchenhemmung durch Aspirin. So wurde gezeigt, dass Novalgin durch pharmakologische Interaktion auf dem Level der COX-1 zu einer Aufhebung der aspirinvermittelten Plättchenhemmung führt [13]. Dies vollzieht sich durch eine reversible hydrogene Bindung im aktiven Zentrum (Serinrest 530) der COX, welche den Zugang des Aspirins und damit die Acetylierung verhindert [13,53]. Wenn Aspirin bereits eingenommen ist und eine kovalente Bindung mit diesem Serinrest eingegangen ist, stellt dies kein pharmakodynamisches Problem dar – dann kann das Novalgin die vorliegende kovalente Bindung zwischen Aspirin und dem Serinrest nicht beeinträchtigen [12]. Ist dies jedoch umgekehrt der Fall, ist die Wirkung des Aspirins aufgehoben [13].

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei chronischen Schmerzen und dem Einsatz von Novalgin

Mehrere Datenquellen zeigen, dass Metamizol in Deutschland bei Frauen häufiger eingesetzt wird als bei Männern [54]. Dieser Unterschied lässt sich zum Teil dadurch erklären, dass Frauen in Pflegeeinrichtungen einen größeren Bevölkerungsanteil

ausmachen und multimorbide ältere Patientinnen besonders häufig Metamizol erhalten. Hinsichtlich der analgetischen Wirksamkeit existieren bislang nur begrenzte geschlechtsspezifische Daten. Obwohl bekannt ist, dass Frauen in vielen Kontexten eine andere Schmerzverarbeitung aufweisen, gibt es keine robusten klinischen Studien, die zeigen, dass Metamizol bei einem Geschlecht grundsätzlich besser oder schlechter wirkt [55]. Auch pharmakokinetische Untersuchungen deuten auf potenzielle Unterschiede im Metabolismus hin, etwa durch alters- oder genetikabhängige Veränderungen, jedoch ohne klare Konsequenz für geschlechtsspezifische Dosierungsempfehlungen. Bislang existieren keine Daten, ob eine unterschiedliche Interaktion mit Aspirin bei Männern oder Frauen vorliegen könnte.

Ziele der Dissertation

In der vorliegenden Dissertation wird untersucht, ob eine unterschiedliche Häufigkeit kardiovaskulärer Endpunkte bei Frauen und Männern nach akutem Koronarsyndrom in Abhängigkeit von der Co-Medikation mit Novalgin vorliegt. Dies ist relevant, da Frauen häufiger als Männer eine HTPR gegen Aspirin zeigen und zudem einen höheren Anteil der Patienten mit Novalgin Medikation ausmachen. Auf dem Boden von zwei klinischen Kohorten nach PCI bei akutem Koronarsyndrom soll die Hypothese überprüft werden, dass eine Co-Medikation mit Novalgin zu einer Häufung ischämischer Endpunkte und Mortalität insbesondere bei weiblichen Patientinnen führt.

Methoden

Die vorliegende Untersuchung stellt eine retrospektive klinische Datenauswertung zweier Kohorten dar. Zunächst wurde die PCI-Gruppe mit 1053 Teilnehmenden untersucht. Aufgrund des rückblickenden Designs war keine schriftliche Zustimmung der beteiligten Patientinnen und Patienten erforderlich. Im Rahmen der vorliegenden Promotion wurde der Datensatz um die vorliegende analgetische Medikation und weitere Charakteristika bei den Patienten ergänzt. Die gesammelten Informationen wurden über eine codierte und passwortgesicherte

Liste in pseudonymisierter Form verarbeitet. In einem zweiten Schritt wurde eine weitere Kohorte untersucht. Hierbei wurde ein bestehender Datensatz der BARMER® Krankenversicherung verwendet. Die spezifischen Kriterien für Einschluss und Ausschluss werden im Anschluss dargestellt. Danach erfolgt die Analyse der Datensätze im Hinblick auf die eingangs formulierter Fragestellung. Im akuten Koronarsyndrom wurde das Vorliegen eines STEMI, NSTEMI und einer instabilen Angina Pectoris berücksichtigt.

Studiendesign, Patientenkollektiv

PCI Kohorte:

Die PCI-Kohorte umfasst insgesamt 1053 behandelte Personen. Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten zwischen Januar 2015 und Dezember 2016 eine perkutane Koronarintervention in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und vaskuläre Medizin des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Berücksichtigt wurden sowohl ambulant versorgte als auch stationär aufgenommene Personen. Ein weiteres Kriterium für die Aufnahme in die Analyse war ein Mindestalter von 18 Jahren zum Zeitpunkt des Eingriffs. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden nur PatientInnen mit akutem Koronarsyndrom in die Analysen eingeschlossen. PatientInnen mit chronischem Koronarsyndrom wurden in diesen Analysen nicht berücksichtig, um, eine präzise Aussage zur Auswirkung der Co-Medikation nach Infarkt zu ermöglichen. Die Kohorte wurde weiterführend in Männer und Frauen aufgeteilt zur Prüfung geschlechterspezifischer Effekte. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv über das Kliniksystem Medico (Cerner®). In tabellarischer Form wurden pseudonymisiert und codiert dokumentiert: Ausgangscharakteristika, Begleiterkrankungen, prozedurbezogene Angaben, laborchemische Befunde, medikamentöse Therapien, insbesondere die analgetische Medikation mit Darreichungsform und Dosierung von Novalgin.

Als primärer Endpunkt des Follow-up galt das Auftreten von MACCE im Beobachtungszeitraum. MACCE umfasste Mortalität, Herzinfarkt, Schlaganfall sowie TIA. Der Beobachtungszeitraum des retrospektiven Follow-ups über Medico (Cerner®) betrug drei Jahre. Die Untersuchung erfüllt die Anforderungen der

Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt (Votum 6166R).

BARMER Kohorte

Das Register der Allgemeinen Krankenkasse BARMER (Wuppertal, Deutschland) enthält Patientendaten aller versicherten Patienten. Einschlusskriterien waren (1) ein kardiovaskuläres Ereignis (akutes Koronarsyndrom mit und ohne perkutaner transluminaler Stentimplantation oder Bypass-Operation, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke [TIA], perkutane transluminale Angioplastie aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit) im Jahr 2014 und (2) eine dokumentierte dauerhafte Aspirin-Medikation (75–100 mg od) während der gesamten Nachbeobachtungszeit. Von den insgesamt 9,2 Millionen Versicherten zeigten 32.146 ein kardiovaskuläres Event im Jahr 2014, hiervon 17.774 ein akutes Koronarsyndrom. Die PatientInnen ohne dokumentierte Aspirinmedikation wurden nicht berücksichtigt, die verbliebenen 8.876 PatientInnen wurden in bestehende Co-Medikation mit Novalgin und Aspirin Monotherapie eingeteilt. Es wurde nur die ununterbrochene Verschreibung von Novalgin dokumentiert und berücksichtigt.

Der Zeitpunkt Null wurde durch das Datum des Indexereignisses definiert. Der Zeitraum für die Identifizierung des Indexdatums war Januar 2014 bis Dezember 2014. Die BARMER-Datenbank registrierte das Indexereignis und das Indexdatum anhand des codierten Krankenhausaufenthalts einschließlich der Diagnose gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10). Jeder Patient wurde ab Beginn der Nachbeobachtungszeit 36 Monate lang oder bis zum Tod oder Verlust der Nachbeobachtung, je nachdem, was zuerst eintrat, nachbeobachtet. In dieser Analyse gab es keinen ausgelassenen Zeitraum.

Die Studie entsprach der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Universität Düsseldorf (Abstimmungsnummer 2018-22) genehmigt.

Einschlusskriterien

PCI Kohorte

- Akutes Koronarsyndrom mit erfolgter Stent Implantation zwischen 01/2015 und 12/2016
- Vollendung des 18. Lebensjahres bei Intervention

BARMER Kohorte

- Akutes Koronarsyndrom 01/2014-12/2014
- Vollendung des 18. Lebensjahres bei Intervention

Ausschlusskriterien

PCI Kohorte

- Chronisches Koronarsyndrom
- < 18. Lebensjahre bei Intervention
- Kein Patient der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
- Andersartige Intervention
-

BARMER Kohorte

- Chronisches Koronarsyndrom
- Fehlende/nicht dokumentierte Aspirinmedikation
- < 18. Lebensjahre bei Intervention

Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics Version 29 und Graphpad Prism Version 9.5 durchgeführt. Ein Signifikanzniveau von $p< 0,05$ wurde als statistisch relevant angesehen. Die erhobenen und analysierten Daten wurden als Mittelwerte (Mean) ± Standardabweichung angegeben (S.D.). Eine vorliegende Normalverteilung wurde mithilfe des Shapiro-Wilks-Test geprüft. Kontinuierliche Variablen wurden bei vorliegender Normalverteilung mittels t-Test, bei nicht vorliegender Normalverteilung mittels Wilcoxon matched pairs test analysiert. Binäre Variablen mit absoluter Anzahl und der Angabe in Prozent wurden mittels Chi^2-Test und dem Exakten Fisher-Yates Test analysiert. Kaplan-Meier-Kurven wurden für MACCE mit jeweiligen Einzelendpunkten angefertigt und für die zu vergleichenden Gruppen mit GraphPad Prism Version 9.5 dargestellt. Das Auftreten wurde über Odds Ratios und Hazard Ratios vergleichend getestet. In der BARMER Kohorte wurde eine multivariate Analyse unter Berücksichtigung der sich unterscheidenden Parameter durchgeführt für alle PatientInnen und pro Geschlechter-Subgruppe.

Ergebnisse

Studienkohorten

PCI-Kohorte

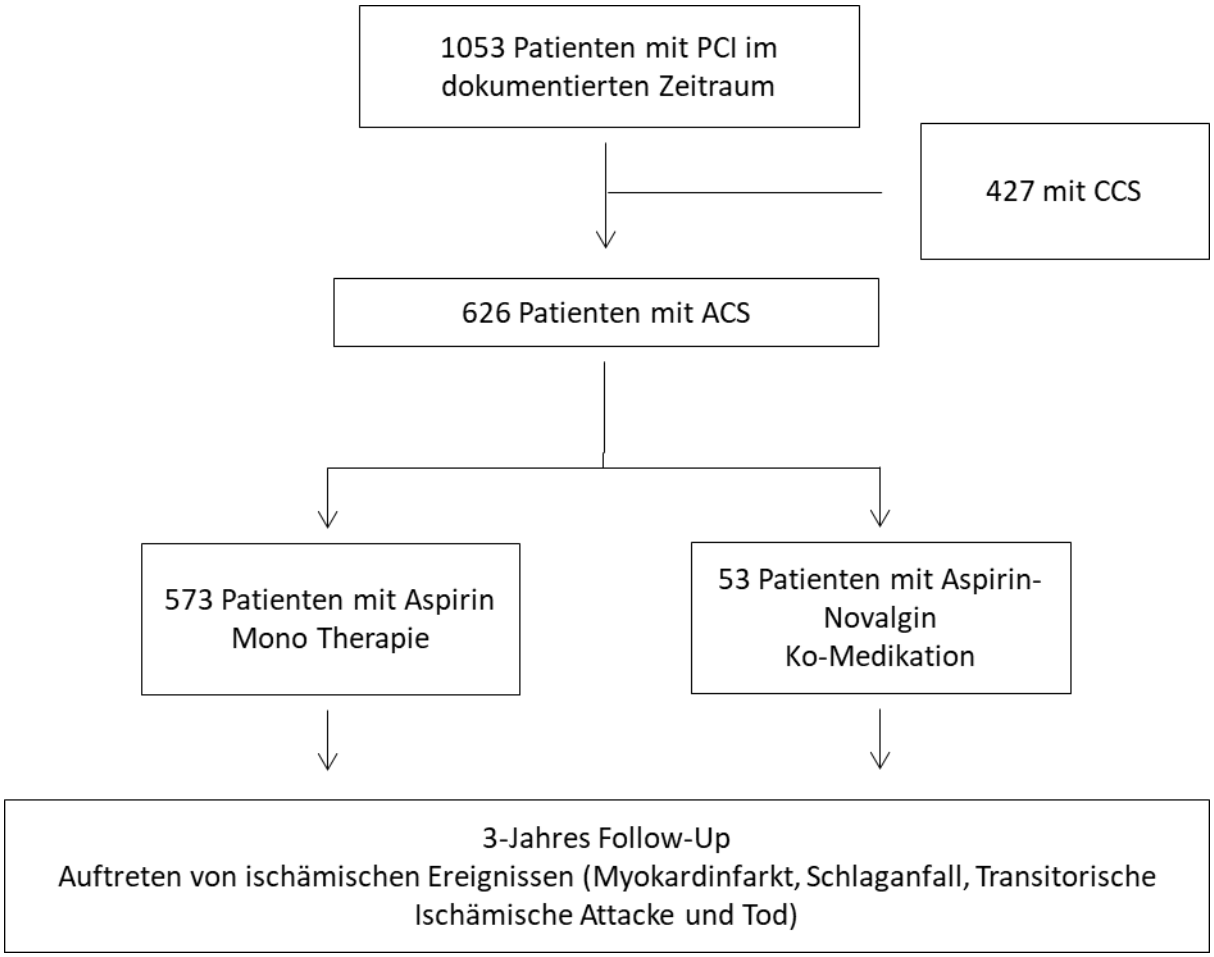


Abbildung 1: Flow Chart der PCI Kohorte. *PCI = Perkutane Koronarintervention; CCS = Chronisches Koronarsyndrom; ACS = Akutes Koronarsyndrom.*

Es wurde zunächst die PCI Kohorte analysiert. Diese umfasste in Summe 626 PatientInnen mit akutem Koronarsyndrom und erfolgter Stentimplantation. Hiervon waren 573 als Aspirin Monotherapie kodiert wohingegen 53 Patienten eine Co-Medikation mit Novalgin aufwiesen. Es wurde ein 3-Jahres Follow Up durchgeführt mit retrospektiver Analyse vorliegender Endpunkte kodiert im MEDICO.

BARMER Kohorte:

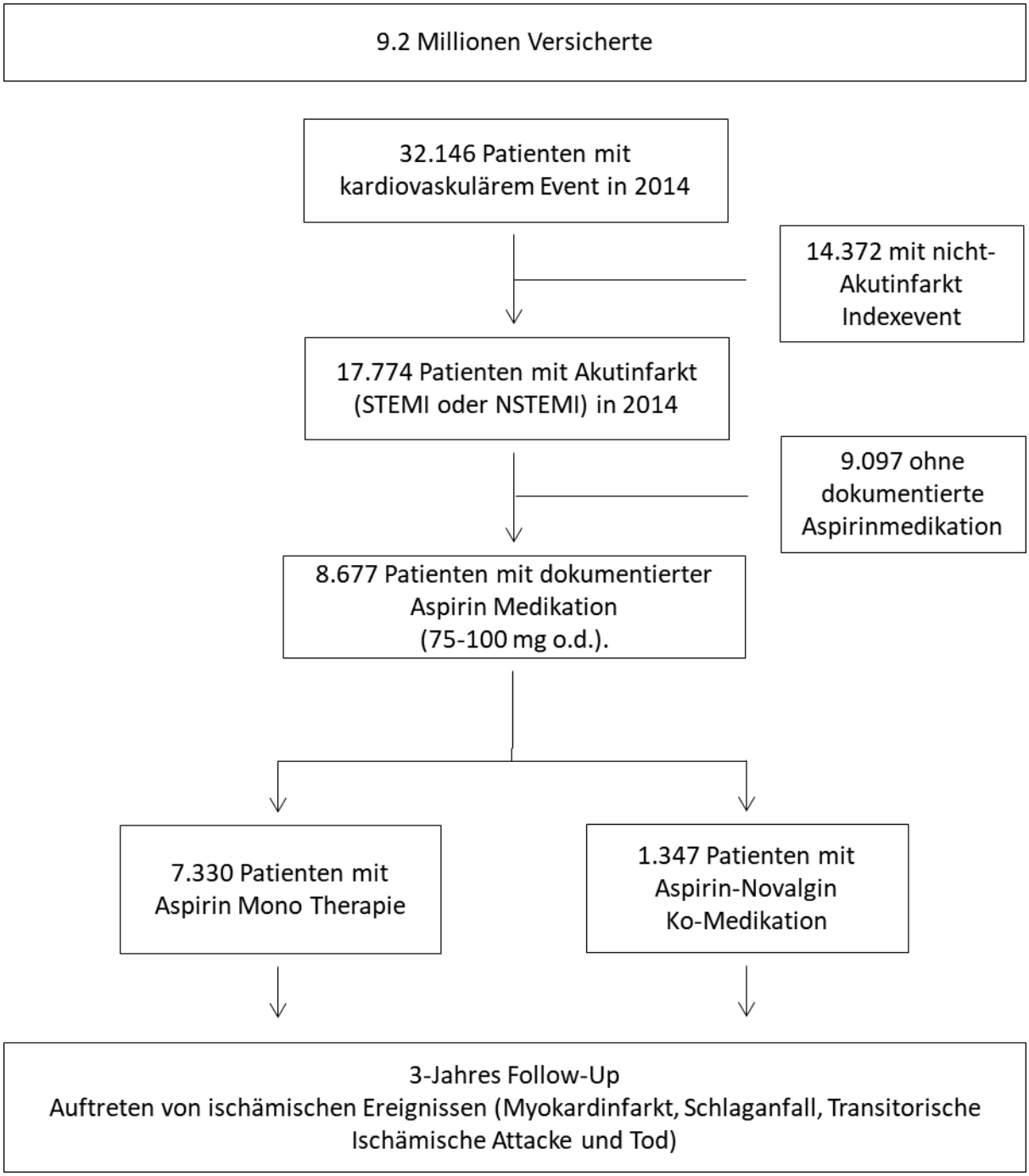


Abbildung 2: Flow Chart der Barmer-Kohorte. *STEMI = ST Elevation Myocardial infarction [ST-Hebungsinfarkt), NSTEMI = Non-STEMI*

Als zweite Kohorte mit deutlich größerer Stichprobe wurde eine Subanalyse der BARMER Kohorte durchgeführt. Hierbei wurden 8677 PatientInnen eingeschlossen (7330 Aspirin Monotherapie, 1347 Patienten mit Co-Medikation).

Patientencharakteristika

PCI – Kohorte

Innerhalb der PCI Kohorte wurden die relevanten Charakteristika verglichen. 70% aller Patienten waren männlich, 30% weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 68 Jahre. Es zeigte sich im direkten Gruppenvergleich, dass die PatientInnen mit Novalgin-Co-Medikation einen geringen Anteil des männlichen Geschlechtes aufwiesen, also insbesondere Frauen in dieser Gruppe vorliegen (39,6 % Männeranteil, vgl. 70% der Gesamtkohorte). Weiterführend zeigten die Patienten mit Co-Medikation eine höhere Rate von Diuretika, Calciumantagonisten, Protonenpumpeninhibitoren, Opioidagonisten und Antidepressiva. Interessanterweise war die Rate einer oralen Antikoagulation geringer. Bezüglich der klinischen Präsentation zeigten die komedizierten PatientInnen mehr Dyspnoe und eine höhere Killip Stufe, sowie bezüglich Vorerkrankungen eine höhere Rate zurückliegender Schlaganfälle (Tabelle 1).

	Alle	Ass mono	Ass + Nov	
	N=626	N=573	N=53	P-Wert
Charakteristika				
Männlich	438 (70%)	417 (72,8%)	21 (39,6%)	**<0,001**
Alter	68,5±13,5	68,7±12,3	68,2±14,3	0,116
BMI	27,1±8,25	27,6±15,6	26,3±5,01	0,630
Co-Medikation				
Clopidogrel	349 (55,8%)	316 (55,1%)	33 (62,3%)	0,386
Prasugrel	66 (10,5%)	62 (10,8%)	4 (7,5%)	0,640
Ticagrelor	194 (31%)	178 (3101%)	16 (30,2%)	0,999
OAK				0,662
Marcumar	120 (19,2%)	107 (18,7%)	13 (24,5%)	
Rivaroxaban	6 (1,0%)	6 (1,0%)	0 (0,0%)	
Apixaban	3 (0,5%)	3 (0,5%)	0 (0,0%)	

Dabigatran	7 (1,1%)	7 (1,0%)	0 (0,0%)	
Betablocker	506 (80,8%)	461 (80,5%)	45 (84,9%)	0,584
ACEH	381 (60,9%)	347 (60,6%)	34 (64,2%)	0,661
Sartane	127 (20,3%)	117 (20,5%)	10 (18,9%)	0,860
Calcium Antagonisten	170 (27,2%)	148 (25,9%)	22 (41,5%)	**0,023**
Nitrate	50 (8%)	47 (8,2%)	3 (5,7%)	0,790
Diuretika	338 (54,0%)	296 (51,7%)	42 (79,2%)	**<0,001**
Aldosteron Antagonisten	25 (4,0%)	24 (4,2%)	1 (1,9%)	0,714
Digitalis	25 (4,0%)	23 (4,0%)	2 (3,8%)	>0,999
Statine	512 (81,8%)	466 (81,3%)	46 (86,8%)	0,456
Cholesterin-Resorptionshemmer	16 (2,6%)	15 (2,6%)	1 (1,9%)	>0,999
Orale Antikoagulation	109 (17,4%)	106 (18,5%)	3 (5,7%)	**0,014**
Insulin	98 (15,7%)	85 (14,8%)	13 (24,5%)	0,075
Protonen-Pumpeninhibitoren	405 (65,7%)	362 (63,2%)	43 (81,1%)	**0,010**
L-Thyroxin	80 (12,8%)	69 (12,0%)	11 (20,8%)	0,083
Allopurinol	59 (9,4%)	55 (9,6%)	4 (7,5%)	0,807
Opiod Agonisten	47 (7,5%)	27 (4,7%)	20 (37,7%)	**<0,001**
Paracetamol	6 (1,0%)	5 (0,9%)	1 (1,9%)	0,413
Benzodiazepine	12 (1,9%)	9 (1,6%)	3 (5,7%)	0,073
Antidepressiva	40 (6,4%)	31 (5,4%)	9 (17,0%)	**0,004**
1-KHK	104 (16,6%)	93 (16,2%)	11 (20,8%)	0,439
2-KHK	96 (15,3%)	91 (15,9%)	5 (9,4%)	0,317
3-KHK	423 (67,6%)	386 (67,4%)	37 (69,8%)	0,761
NSTEMI	441 (70,4%)	400 (69,8%)	41 (77,4%)	0,275
STEMI	159 (25,4%)	148 (25,8%)	11 (20,8%)	0,510
Adipositas	166 (26,8%)	153 (26,9%)	13 (25,0%)	0,871

Ex-Nikotin Abusus	76 (12,1%)	71 (12,4%)	5 (9,4%)	0,663
Nikotinabusus	138 (22,0%)	127 (222,2%)	11 (20,8%)	>0,999
Klinische Präsentation				
NYHA 1	170 (32,6%)	164 (33,7%)	6 (16,7%)	**0,042**
NYHA 2	104 (19,9%)	95 (19,5%)	9 (25,0%)	0,395
NYHA 3	164 (31,4%)	153 (31,5%)	11 (30,6%)	>0,999
NYHA 4	84 (16,1%)	74 (15,2%)	10 (27,8%)	0,059
Killip 1	512 (83,8%)	479 (85,2%)	33 (67,3%)	**0,004**
Killip 2	22 (3,6%)	20 (3,6%)	2 (4,1%)	0,694
Killip 3	21 (3,4%)	18 (3,2%)	3 (6,1%)	0,233
Killip 4	58 (9,5%)	47 (8.4%)	11 (22.4%)	**0,004**
CCS 0	154 (28,8%)	143 (28,8%)	11 (29,7%)	0,853
CCS 1	31 (5,8%)	30 (6.0%)	1 (2.7%)	0,714
CCS 2	55 (10,3%)	51 (10,3%)	4 (10,8%)	0,785
CCS 3	91 (17,0%)	85 (17.1%)	6 (16.2%)	>0,999
CCS 4	203 (38,0%)	188 (37,8%)	15 (40,5%)	0,885
Ko-Morbiditäten				
Arterielle Hypertonie	616 (98,4%)	563 (98,3%)	53 (100.0%)	>0,999
Diabetes Mellitus II	233 (37,2%)	210 (36,6%)	23 (43,4%)	0,373
COPD	90 (14,4%)	75 (13,1%)	15 (28,3%)	0,006
Vorhofflimmern	158 (25,2%)	140 (24,4%)	18 (34,05)	0,138
CKD	516 (82,7%)	4780 (82,3%)	46 (86,8%)	0,568
EF <30%	66 (10,5%)	59 (10,3%)	7 (13,2%)	0,484
Z.n. Myokardinfarkt	103 (16,5%)	96 (16,8%)	7 (13,2%)	0,698
Z.n. PCI	190 (30,4%)	177 (30,9%)	13 (24,5%)	0,435
Z.n. Schlaganfall	58 (9,3%)	46 (8,0%)	12 (22,6%)	**0,002**
Z.n. Bypass-OP	72 (11,5%)	65 (11,3%)	7 (9,7%)	0,654
Mehrgefäß PCI	65 (10,4%)	62 (10,8%)	3 (5,7%)	0,345

Laborparameter				
HB [g/dl]	12,9±1,5	13,9±2,1	11,7±2,6	<0,001
Leukozyten [x1000/µl]	9,5±3,6	9,7±4,4	9,2±3,5	0,947
Thrombozyten [x1000/µl]	228±50	228±78	227±10	0,411
CRP [mg/dl]	2,4±4,5	1,9±4,3	3,6±4,6	0,044
LDL-C [mg/dl]	107±51	112±40	99±66	0,431
HDL-C [mg/dl]	39±7	42±12	34±5	0,014
Creatinin [mg/dl]	1,9±1,2	1,3±1,0	2,2±1,7	0,037
HbA1c [%]	6,5±1,7	6,8±1,9	6,1±1,2	0,930
Troponin max [ng/l]	2150±8564	1245±3134	4046±13584	0,030
CK max [U/l]	1260±2566	630±1249	2055±6419	0,003

Tabelle 1: **Patientencharakteristika der PCI Kohorte.** BMI = Body Mass Index; KHK = Koronare Herzerkrankung; *STEMI = ST Elevation Myocardial infarction [ST-Hebungsinfarkt), NSTEMI = Non-STEMI; NYHA = New York Health Association; CCS = Cardiac Canadian Society; COPD = Chronisch obstructive pulmonale Erkrankung; CKD = Chronische Nierenerkrankung; EF = Ejektionsfraktion; PCI= Perkutane Koronarintervention; HB= Hämeoglobin; CRP = C-Reaktives Protein; LDL= Low-Density Lipoprotein.*

Bei der PCI Kohorte zeigte sich im weiteren Verlauf der Ergebnisse keine signifikante Häufung von MACCE unter Novalgin-Co-Medikation weder bei Frauen noch bei Männern. Entsprechend wurde auf eine Trennung der Charakteristika nach Geschlecht verzichtet, da eine multivariate Analyse unter Berücksichtigung sonstiger Parameter ebenfalls nicht durchgeführt wurde.

<u>BARMER – Kohorte</u>

Die Barmerkohorte wurde zunächst ebenfalls in Aspirin Monotherapie und Co-Medikation untersucht. Es zeigte sich, dass auch hier der Anteil von Frauen in der Co-Medikationsgruppe höher war als in der Gesamtkohorte (51,1 % versus 39,1% der Gesamtkohorte). Bezüglich der Verteilung der sonstigen Vorerkrankungen oder Co-Medikationen zeigte sich in der gesamten Kohorte ohne Geschlechtertrennung, dass die Patienten mit Co-Medikation eine höhere Rate von NSTEMIs und weniger STEMIs aufwiesen. Weiterführend war allgemein die Rate von analgetischer Medikation höher. Zudem wurden mehr Diuretika eingesetzt und

interessanterweise weniger Statine. Mit höherer Rate zeigte sich eine chronische Anämie, eine COPD, eine chronische Niereninsuffizienz und Typ 2 Diabetes Mellitus. Es lag häufiger eine Mehrgefäß-KHK, eine Lipidstoffwechselstörung, pAVK oder Vorhofflimmern vor (Tabelle 2).

	Alle	Ass mono	Ass + Nov	
	N=8677	N=7330	N=1347	P-Wert
Charakteristika				
männlich	5284 (60,9%)	4612 (62,9%)	672 (49,9%)	**<0,0001**
Alter	68,5 +/- 13,19	67,8 +/- 13,1	72,2 +/- 13,3	0,065
Indexevents				
Stemi	3718 (42,8%)	3244 (44,3%)	474 (35,2%)	**<0,0001**
N-Stemi	5065 (58,4%)	4177 (57,0%)	888 (65,9%)	**<0,0001**
Instablie AP	48 (0,6%)	42 (0,6%)	6 (0,4%)	0,367
Dease Manangement Programm	1903 (21,9%)	1588 (21,7%)	315 (23,4%)	0,086
Co-Medikation				
ACE-Hemmer	468 (5,5%)	401 (5,6%)	67 (5,1%)	0,270
Allopurinol	517 (6,1%)	408 (5,7%)	109 (8,3%)	**<0,0001**
Bisoprolol	3520 (41,4%)	3010 (41,9%)	510 (38,9%)	**0,044**
Metoprolol	3534 (41,6%)	2995 (41,7%)	539 (41,1%)	0,363
Nebivolol	316 (3,7%)	269 (3,7%)	47 (3,6%)	0,427
Calcium-Antagonisten	76 (0,9%)	68 (0,9%)	8 (0,6%)	0,151
Celecoxib	53 (0,6%)	36 (0,5%)	17 (1,3%)	**0,002**
Codein	109 (1,3%)	83 (1,2%)	26 (2,0%)	**0,013**
Diclofenac	188 (2,2%)	147 (2,0%)	41 (3,1%)	**0,012**

Paracetamol	7 (0,1%)	3 (0,04%)	4 (0,3%)	**0,013**
Piritramit	39 (0,5%)	22 (0,3%)	17 (1,3%)	**<0,0001**
Fentanyl	97 (1,1%)	45 (0,6%)	52 (4,0%)	**<0,0001**
Tramadol	154 (1,8%)	95 (1,3%)	59 (4,5%)	**<0,0001**
Diuretika	426 (5,0%)	321 (4,5%)	105 (8,0%)	**<0,0001**
Hydrochlorothiazid	753 (8,8%)	597 (8,3%)	156 (11,9%)	**<0,0001**
L-Thyroxin	1024 (12,1%)	816 (11,4%)	208 (15,9%)	**<0,0001**
Metformin	728 (8,6%)	626 (8,7%)	102 (7,8%)	0,146
Andere orale Antidiabetika	187 (2,2%)	167 (2,3%)	20 (1,5%)	0,081
Spironolacton	908 (10,7%)	732 (10,2%)	176 (13,4%)	**<0,0001**
Statine	7401 (87,1%)	6352 (88,4%)	1049 (80,0%)	**<0,0001**
Digitoxin	171 (2,0%)	135 (1,9%)	36 (2,7%)	0,053
Ko-Morbiditäten				
Adipositas	776 (9,0%)	643 (8,8%)	133 (9,9%)	0,194
Anämie	318 (3,7%)	240 (3,3%)	78 (5,8%)	**<0,0001**
Astma Bronchiale	112 (1,3%)	99 (1,4%)	13 (1,0%)	0,294
COPD	524 (6,1%)	402 (5,5%)	122 (9,1%)	**<0,0001**
CKD	1432 (16,6%)	1126 (15,5%)	306 (22,8%)	**<0,0001**
Dialyse	116 (1,3%)	90 (1,2%)	26 (1,9%)	0,052
Chron. Darmerk.	26 (0,3%)	19 (0,3%)	7 (0,5%)	0,109
Diabetes Mellitus II	2023 (23,5%)	1661 (22,8%)	362 (27,0%)	**0,001**
Diabetes Mellitus I	55 (0,6%)	45 (0,6%)	10 (0,7%)	0,575
Hypertensive HK	1337 (15,5%)	1118 (15,3%)	219 (16,3%)	0,366
1 KHK	2391 (27,7%)	2114 (29,0%)	277 (20,7%)	**<0,0001**
2 KHK	2263 (26,2%)	1951 (26,8%)	312 (23,3%)	**0,008**
3 KHK	2908 (33,7%)	2412 (33,1%)	496 (37,0%)	**0,006**
Leberzirrhose	105 (1,2%)	86 (1,2%)	19 (1,4%)	0,497
Lipidstoffwechselst.	4394 (50,9%)	3752 (51,5%)	642 (47,9%)	**0,016**
PAVK	367 (4,3%)	278 (3,8%)	89 (6,6%)	**<0,0001**
Vorhofflimmern	1281 (14,9%)	1006 (13,8%)	275 (20,5%)	**<0,0001**

Tabelle 2: Charakteristika der Barmer-Kohorte ohne Aufteilung nach Geschlecht. *BMI = Body Mass Index; KHK = Koronare Herzerkrankung;* STEMI = ST Elevation

Myocardial infarction [ST-Hebungsinfarkt), NSTEMI = Non-STEMI; NYHA = New York Health Association; CCS = Cardiac Canadian Society; COPD = Chronisch obstructive pulmonale Erkrankung; CKD = Chronische Nierenerkrankung; EF = Ejektionsfraktion; PCI= Perkutane Koronarintervention; HB= Hämeoglobin; CRP = C-Reaktives Protein; LDL= Low-Density Lipoprotein; ACE = Angiotensiv Converting Enzyme; PAVK= Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Charakteristika der Subgruppe der Männer

Nach Einteilung nach Geschlecht wurden weiterführend nur die Männer verglichen. Hier zeigte sich eine ähnliche Verteilung wie in der Gesamtkohorte (Tabelle 3).

	Alle	Ass mono	Ass + Nov	
	N=5284	N=4612	N=672	P-Wert
Alter	68,8 ± 12,5	66,5 ± 12,8	72,5±13,1	0,1154
Indexevents				
Stemi	2406 (45,5%)	2155 (46,7%)	251 (37,4%)	**<0,0001**
N-Stemi	2948 (55.8%)	2515 (54,5%)	433 (64,4%)	**<0,0001**
Inst. AP	33 (0,6%)	29 (0,6%)	4 (0,6%)	0,9999
Desease Management Program	1178 (22,3%)	1019 (22,1%)	159 (23,7%)	0,372
Co-Medikation				
ACE-Hemmer	299 (5,8%)	266 (5,9%)	33 (5,0%)	0,421
Allopurinol	376 (7,2%)	303 (6,7%)	73 (11,1%)	<0,0001
Bisoprolol	2159 (41,6%)	1883 (41,6%)	276 (42%)	0,832
Metoprolol	2193 (42,3%)	1934 (42,7%)	259 (39,4%)	0,118
Nebivolol	198 (3,8%)	173 (3,8%)	25 (3,8%)	0,9999
Calcium-Antag.	48 (0,9%)	43 (0,9%)	5 (0,8%)	0,828
Celecoxib	31 (0,6%)	22 (0,5%)	9 (1,4%)	**0,012**
Codein	55 (1,1%)	47 (1,0%)	8 (1,2%)	0,682
Diclofenac	105 (2,0%)	84 (1,9%)	21 (3,2%)	**0,036**
Paracetamol	4 (0,08%)	2 (0,04%)	2 (0,1%)	0,561

Piritramit	24 (0,6%)	12 (0,25%)	12 (1,9%)	**<0,0001**
Fentanyl	34 (0,7%)	21 (0,5%)	13 (2,0%)	**<0,001**
Tramadol	76 (1,5%)	45 (1,0%)	31 (4,7%)	**<0,001**
Diuretika	236 (4,5%)	187 (4,1%)	49 (7,5%)	**<0,001**
Hydrochlorothiazid	411 (7,9%)	338 (7,5%)	73 (11,1%)	**0,002**
L-Thyroxin	350 (6,7%)	296 (6,5%)	54 (8,2%)	0.114
Metformin solo	476 (9,2%)	418 (9,2%)	58 (8,8%)	0,828
Andre orale Antidiabetika	122 (2,4%)	112 (2,5%)	10 (1,5%)	0,167
Spironolacton	511 (9,8%)	428 (9,4%)	83 (12,6%)	**0,014**
Statine	4656 (89,7%)	4098 (90,4%)	558 (84,9%)	**<0,001**
Digitoxin	85 (1,6%)	69 (1,5%)	16 (2,4%)	0,098
Ko-Morbiditäten				
Adipositas	481 (9,1%)	410 (8,9%)	71 (10,6%)	0,173
Anämie	150 (2,9%)	117 (2,5%)	33 (4,9%)	**0,002**
Asthma Bronchiale	52 (1,0%)	47 (0,7%)	5 (1,0%)	0,675
COPD	302 (5,7%)	247 (5,4%)	55 (8,2%)	**0,006**
CKD	794 (15,1%)	657 (14,3%)	137 (20,4%)	**<0,001**
Dialyse	74 (1,4%)	58 (1,3%)	16 (2,4%)	**0,033**
Chron. Darmerk.	16 (0,3%)	14 (0,3%)	2 (0,3%)	0,9999
Diabetes Mellitus II	1249 (23,7%)	1052 (22,9%)	197 (29,3%)	**<0,001**
Diabetes Mellitus I	32 (0,6%)	29 (0,6%)	3 (0,4%)	0,791
Hypertensive HK	760 (14,4%)	661 (14,4%)	99 (14,7%)	0,814
1 KHK	1370 (26,0%)	1252 (27,3%)	118 (17,6%)	**<0,001**
2 KHK	1481 (28,2%)	1304 (28,4%)	177 (26,3%)	0,271
3 KHK	1978 (37,6%)	1689 (36,8%)	289 (43,0%)	**0,002**
Leberzirrhose	65 (1,2%)	54 (1,6%)	11 (1,2%)	0,347
Lipidstoffwechselst.	2824 (53,7%)	2487 (54,2%)	337 (50,1%)	0,052
PAVK	233 (4,4%)	176 (3,8%)	57 (8,5%)	**<0,001**
Vorhofflimmern	725 (13,8%)	600 (13,1%)	125 (18,6%)	**<0,001**

Tabelle 3: Charakteristika der männlichen Patienten der Barmer-Kohorte. *BMI = Body Mass Index; KHK = Koronare Herzerkrankung;* STEMI = ST Elevation Myocardial infarction [ST-Hebungsinfarkt), NSTEMI = Non-STEMI; NYHA = New York Health Association; CCS = Cardiac Canadian Society; COPD = Chronisch obstructive pulmonale Erkrankung; CKD = Chronische

Nierenerkrankung; EF = Ejektionsfraktion; PCI= Perkutane Koronarintervention; HB= Hämeoglobin; CRP = C-Reaktives Protein; LDL= Low-Density Lipoprotein; ACE = Angiotensiv Converting Enzyme; PAVK= Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Charakteristika der Subgruppe der Frauen sind in Tabelle 4 zusammengefasst:

	Alle	Ass mono	Ass + Nov	
	N=3393	N=2718	N=675	P-Wert
Alter	68,7 ± 12,6	67,9 ± 13,4	72,4 ± 13,1	0,1189
Indexevents				
Stemi	1311 (38,6%)	1088 (40,0%)	223 (33,0%)	**<0,001**
N-Stemi	2117 (62,4%)	1662 (61,1%)	455 (67,4%)	**0,003**
Inst. AP	15 (0,4%)	13 (0,5%)	2 (0,3%)	0,749
Desease Management Program	724 (21,3%)	568 (20,9%)	156 (23,1%)	0,208
Co-Medikation				
ACE-Hemmer	169 (5,1%)	135 (5,1%)	34 (5,2%)	0,921
Allopurinol	141 (4,3%)	105 (4,0%)	36 (5,5%)	0,084
Bisoprolol	1360 (41,1%)	1126 (42,4%)	234 (35,8%)	**0,002**
Metoprolol	1341 (40,5%)	1061 (40,0%)	280 (42,8%)	0,197
Nebivolol	118 (3,6%)	96 (3,6%)	22 (3,4%)	0,815
Calcium-Antag.	28 (0,8%)	25 (0,9%)	3 (0,5%)	0,339
Celecoxib	22 (0,7%)	14 (0,5%)	8 (1,2%)	0,060
Codein	54 (1,6%)	36 (1,4%)	18 (2,8%)	**0,016**
Diclofenac	83 (2,5%)	63 (2,4%)	20 (3,1%)	0,328
Paracetamol	3 (0,08%)	3 (0,04%)	2 (0,1%)	**0,011**
Piritramit	15 (0,5%)	7 (0,4%)	8 (1,2%)	**0,0012**
Fentanyl	63 (1,9%)	24 (0,9%)	39 (6,0%)	**<0,001**
Tramadol	78 (2,4%)	50 (1,9%)	28 (4,3%)	**<0,001**
Schl. Diuretika	190 (5,7%)	134 (5,0%)	56 (8,6%)	**<0,001**
Hct	342 (10,3%)	259 (9,8%)	83 (12,7%)	**0,031**

L-Thyroxin	674 (20,4%)	520 (19,6%)	154 (23,5%)	**0,026**
Metf. + oad	65 (2,0%)	55 (2,1%)	10 (1,5%)	0,434
Metformin solo	252 (7,6%)	208 (7,8%)	44 (6,7%)	0,366
Spironolacton	397 (12,0%)	304 (11,5%)	93 (14,2%)	0,060
Statine	2744 (83,0%)	2253 (84,9%)	491 (75,1%)	**<0,001**
Digitoxin	86 (2,6%)	66 (2,5%)	20 (3,1%)	0,411
Ko-Morbiditäten				
Adipositas	294 (8,7%)	232 (8,6%)	62 (9,3%)	0,592
Chron. Anämie	168 (5,0%)	123 (4,6%)	45 (6,7%)	0,028
Asthma Bronchiale	60 (1,8%)	52 (1,9%)	8 (1,2%)	0,253
COPD	222 (6,6%)	155 (5,8%)	67 (10,0%)	**<0,001**
CKD	638 (19,0%)	469 (17,4%)	169 (25,3%)	**<0,001**
Dialyse	42 (1,2%)	32 (1,2%)	10 (1,5%)	0,558
Chron. Darmerk.	10 (0,3%)	5 (0,2%)	5 (0,7%)	**0,032**
Diabetes Mellitus II	774 (23,0%)	609 (22,6%)	165 (24,7%)	0,259
Diabetes Mellitus I	23 (0,7%)	16 (0,6%)	7 (1,0%)	0,196
Hypertensive HK	576 (17,1%)	456 (16,9%)	120 (18,0%)	0,528
1 KHK	1020 (30,3%)	861 (31,9%)	159 (23,8%)	**<0,001**
2 KHK	782 (23,3%)	647 (24,0%)	135 (20,2%)	**0,041**
3 KHK	929 (27,6%)	722 (26,8%)	207 (31,0%)	**0,033**
Leberzirrhose	40 (1,2%)	32 (1,2%)	8 (1,2%)	0,9999
Lipidstoffwechselst.	1569 (46,7%)	1264 (46,9%)	305 (45,7%)	0,574
PAVK	134 (4,0%)	102 (3,8%)	32 (4,8%)	0,226
Vorhofflimmern	556 (16,5%)	406 (15,1%)	150 (22,5%)	**<0,001**

Tabelle 4: Charakteristika der weiblichen Patienten der Barmer-Kohorte. *BMI = Body Mass Index; KHK = Koronare Herzerkrankung;* STEMI = ST Elevation Myocardial infarction [ST-Hebungsinfarkt), NSTEMI = Non-STEMI; NYHA = New York Health Association; CCS = Cardiac Canadian Society; COPD = Chronisch obstructive pulmonale Erkrankung; CKD = Chronische Nierenerkrankung; EF = Ejektionsfraktion; PCI= Perkutane Koronarintervention; HB= Hämeoglobin; CRP = C-Reaktives Protein; LDL= Low-Density Lipoprotein; ACE = Angiotensiv Converting Enzyme; PAVK= Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilungen von Aspirin/Novalgin Medikation

Weiterführend wurde innerhalb der Kohorten die Verteilung der Häufigkeiten des Einsatzes von Novalgin dargestellt. Wir konnten zeigen, dass 53/573 der Gesamtkohorte Novalgin-Co-Medikation vorliegen hatten. Bei Männern waren dies 21 von in 417 Patienten bei den Frauen hingegen ein deutlich größerer Anteil mit 32 von 156 Patientinnen. Bei der BARMER Kohorte zeigte sich ein ähnliches Muster mit 1347/7330 bei allen PatientInnen und 672 von 4612 Patienten bei den Männern und einem größeren Anteil von 675 von 2718 Patientinnen bei den Frauen (Abbildung 3 und 4).

<u>PCI Kohorte</u>

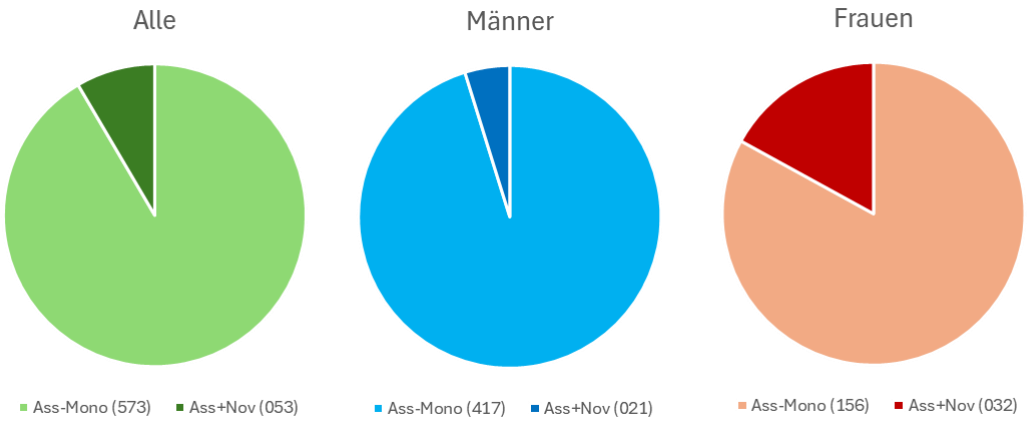


Abbildung 3: Tortendiagramme der Häufigkeit von Novalgin in der PCI Kohorte.

BARMER Kohorte

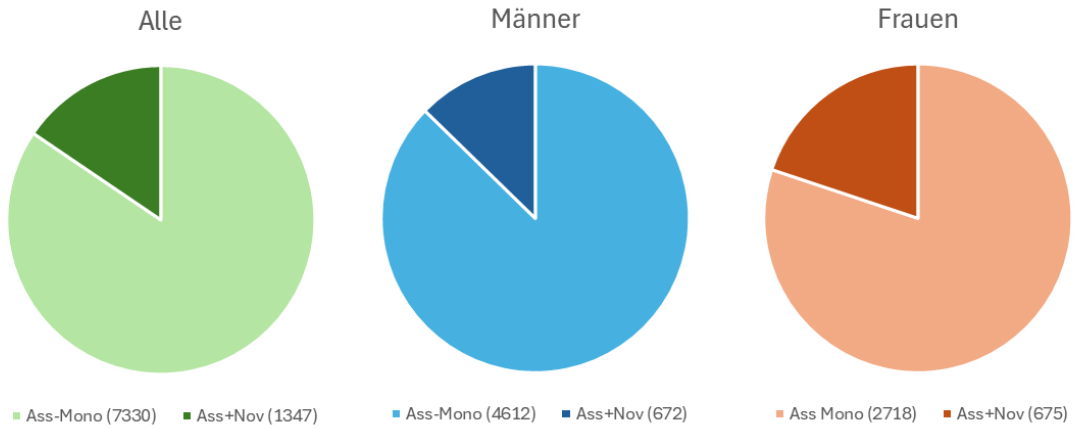


Abbildung 4: Tortendiagramme der Häufigkeit von Novalgin in der BARMER Kohorte.

Kardiovaskuläre Endpunktanalysen

Zum Vergleich des klinischen Outcomes wurden die Häufigkeitsverteilungen von ischämischen Endpunkten (MACEE, Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische Ischämische Attacke und ungeplante Re-Intervention) zwischen den Gruppen verglichen. In der PCI Kohorte zeigte sich bei den Gesamtpatienten kein signifikanter Anstieg der Endpunkte durch bestehende Co-Medikation und ebenfalls nicht nach Trennung nach Geschlecht (Tabellen 5-7).

PCI Kohorte:

Alle (n=626)

Endpunkt	**Ass Mono (n=573)**	**Ass+Nov (n=53)**	**OR**	**P-Wert**	**RR**	**NNH**
MACCE	177 (30.8%)	18 (33.9%)	1.15	0.6441	10%	32.5
Tod	57 (9.9%)	4 (7.5%)	1.35	0.8082	32%	41.6
Myokardinfarkt	68 (11.9%)	10 (18.8%)	1.73	0.1880	59%	14.3
Schlaganfall	10 (1.7%)	1 (1.8%)	1.08	0.9999	8%	706.3
TIA	7 (1.22%)	1 (1.8%)	1.55	0.5093	54%	150.3
URI	84 (14.6%)	7 (13.5%)	0.87	0.9999	90%	68.9

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung der erhobenen Endpunkte in der PCI Kohorte mit berechneter Odds Ratio. *Es liegen keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der*

Endpunkte zwischen den Gruppen vor. MACCE = Major Adverse Cerebro and Cardiovascular Events; TIA = Transitorische Ischämische Attacke

Männer (n=438)

Endpunkt	**Ass Mono (n=417)**	**Ass+Nov (n=21)**	**OR**	**P-Wert**	**RR**	**NNH**
MACCE	134 (32.1%)	8 (38.1%)	1.3	0.6341	19%	16.78
Tod	40 (9.6%)	4 (19%)	1.99	0.2702	80%	11.77
Myokardinfarkt	53 (12.7%)	4 (19%)	1.61	0.3358	49%	15.78
Schlaganfall	7 (1.7%)	0 (0%)	NA	NA	NA	NA
TIA	6 (1.4%)	0 (0%)	NA	NA	NA	NA
URI	68 (16.3%)	2 (9.5%)	0.54	0.5513	0.58%	14.74

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der erhobenen Endpunkte in der PCI Kohorte mit berechneter Odds Ratio in der Subgruppe der Männer. *Es liegen keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Endpunkte zwischen den Gruppen vor. MACCE = Major Adverse Cerebro and Cardiovascular Events; TIA = Transitorische Ischämische Attacke*

Frauen (n=188)

Endpunkt	**Ass Mono (n=156)**	**Ass+Nov (n=32)**	**OR**	**P-Wert**	**RR**	**NNH**
MACCE	43 (27.6%)	10 (31.3%)	1.19	0.6707	13%	27.13
Tod	17 (10.9%)	0 (0%)	NA	NA	NA	NA
Myokardinfarkt	15 (9.6%)	6 (18.8%)	2.17	0.2123	95%	10.95
Schlaganfall	3 (1.9%)	1 (3.12%)	1.64	0.5290	62%	82.2
TIA	1 (0.64%)	1 (3.12%)	5.0	0.3122	487%	4.87
URI	16 (10.2%)	5 (15.6%)	1.62	0.3645	52%	18.63

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der erhobenen Endpunkte in der PCI Kohorte mit berechneter Odds Ratio in der Subgruppe der Männer. *Es liegen keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Endpunkte zwischen den Gruppen vor. MACCE = Major Adverse Cerebro and Cardiovascular Events; TIA = Transitorische Ischämische Attacke*

Auch in der zeitlichen Darstellung mit Kaplanmeier Kurve war kein siginifkanter Unterschied darstellbar (siehe Abbildungen 5 und 6)

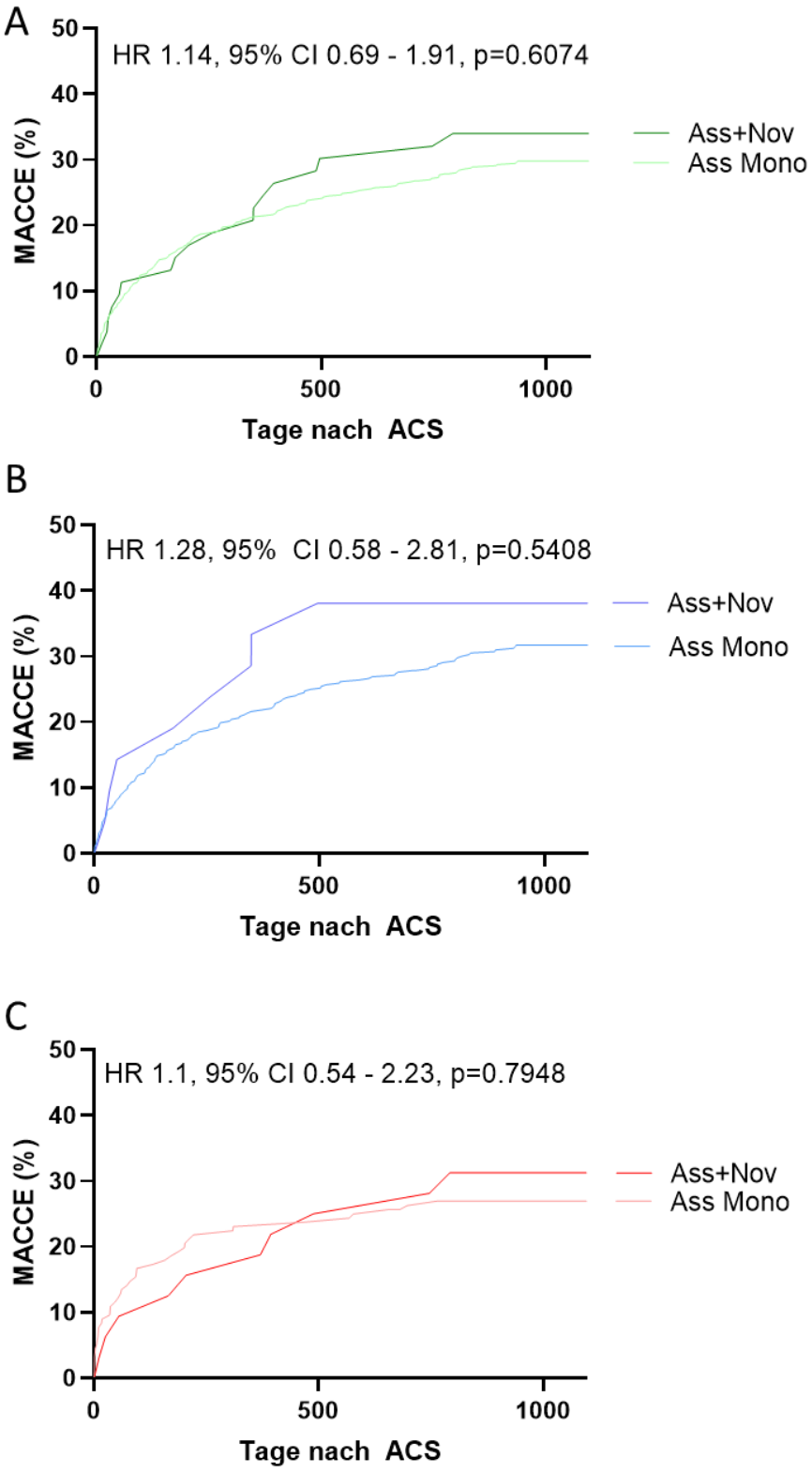


Abbildung 5: Kaplan Meier Kurven des Auftretens von MACCE in Abhängigkeit von der Co-Medikation mit Novalgin in der PCI Kohorte. *Es lagen keine signifikanten Unterschiede vor, weder bei allen Patienten (A) noch nach Trennung nach Geschlecht (B, C); MACCE= Major Adverse Cerebro and Cardiovascular Events; ACS = Akutes Koronarsyndrom*

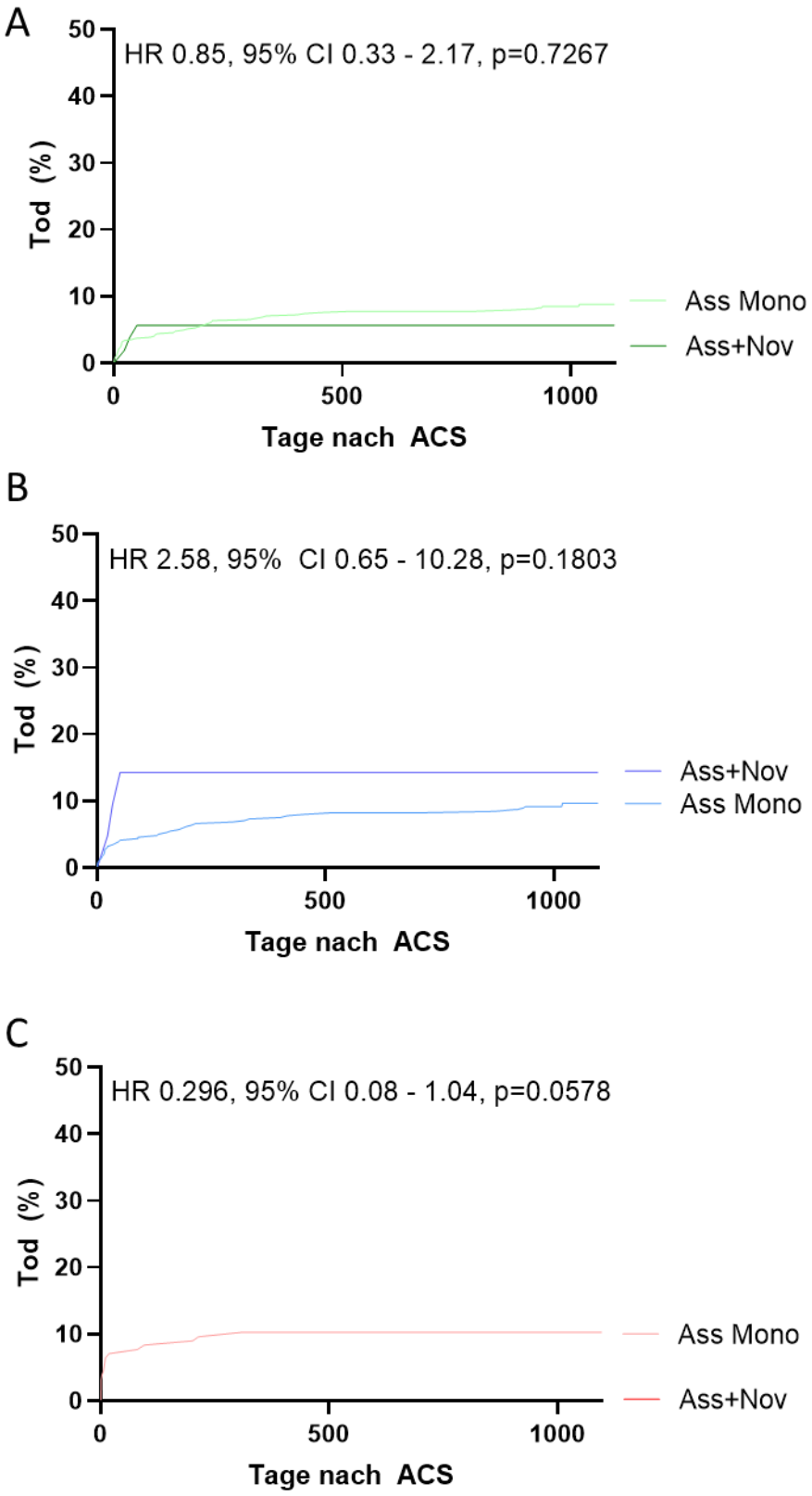


Abbildung 6: Kaplan Meier Kurven des Auftretens von Tod jeglicher Ursache in Abhängigkeit von der Co-Medikation mit Novalgin in der PCI Kohorte. *Es lagen keine signifikanten Unterschiede vor, weder bei allen Patienten (A) noch nach Trennung nach Geschlecht (B, C) bei allgemein geringer Ereignishäufigkeit. ACS = Akutes Koronarsyndrom*

Im Folgenden sind die weiteren Einzelendpunkte der Auswertung der PCI Kohorte tabellarisch aufgeführt. Es zeigt sich auch hier keine signifikante Häufung durch die Co-Medikation mit Novalgin (Tabellen 8-10).

Alle PatientInnen:

	HR	**95 % CI**	**P-Wert**
Myokardinfarkt	1.78	0.8-3.97	0.1565
Schlaganfall	1.09	0.1298-9.11	0.9385
TIA	1.66	0.14-19.84	0.6883
Ungeplante Re-Intervention	0.87	0.42-1.80	0.7063

Tabelle 8: Hazard Ratios der weiteren erhobenen Endpunkte in der Gesamtkohorte. *TIA = Transitorische Ischämische Attacke.*

Nur Männer:

	HR	**95 % CI**	**P-Wert**
Myokardinfarkt	1.87	0.52-6.67	0.3306
Schlaganfall	10.35	0.009-12.36	0.5643
TIA	0.35	0.007-16.91	0.5965
Ungeplante Re-Intervention	0.67	0.22-2.05	0.4824

Tabelle 9: Hazard Ratios der weiteren erhobenen Endpunkte in der Subgruppe der Männer. *TIA = Transitorische Ischämische Attacke.*

Nur Frauen:

	HR	**95 % CI**	**P-Wert**
Myokardinfarkt	2.1	0.67-6.3	0.2018
Schlaganfall	1.57	0.12-19.92	0.7261
TIA	8.67	0.24-318.2	0.2257
Ungeplante Re-Intervention	1.45	0.40-4.41	0.2075

Tabelle 10: Hazard Ratios der weiteren erhobenen Endpunkte in der Subgruppe der Frauen. *TIA = Transitorische Ischämische Attacke.*

Abschließend wurde das Alter beim Eintreten des Todeszeitpunktes berechnet. Hierbei zeigte sich ebenfalls kein relevanter Unterschied. Bei Frauen war eine

Berechnung nicht möglich, da in der Gruppe der Patientinnen mit Co-Medikation keine Todesfälle aufgetreten waren (siehe Abbildung 7).

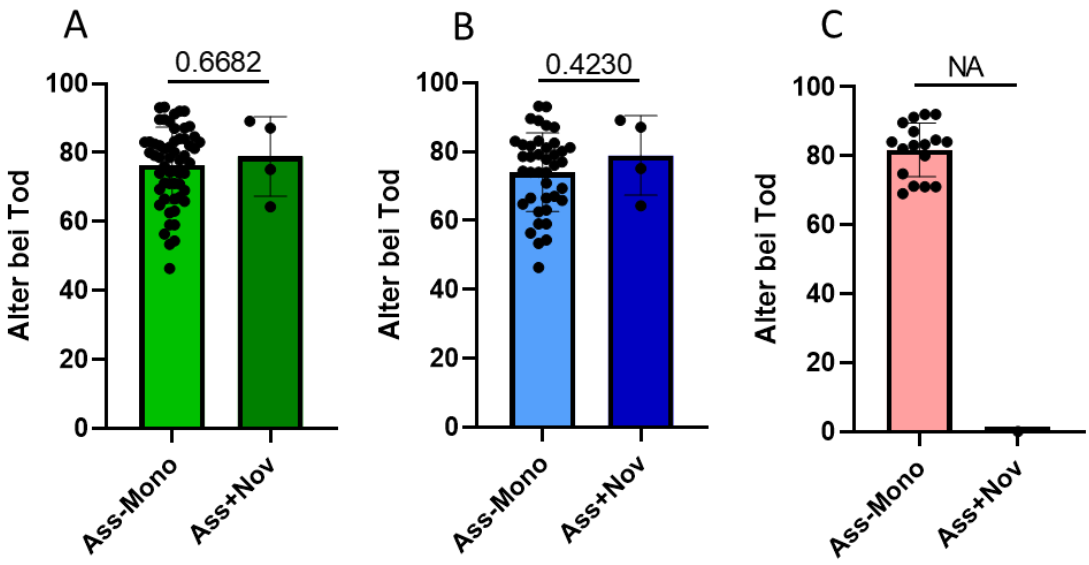


Abbildung 7: T-Test zum Vergleich des Alters bei Eintreten des Todesereignisses bei allen PatientInnen (A) sowie nach Trennung in Männer (B) und Frauen (C)*. Bei den Frauen war in der Gruppe der komedizierten Patientinnen kein Todesfall aufgetreten, sodass ein Vergleich nicht möglich war. ASS-Mon= Aspirin Monotherapie; Ass+Nov = Aspirin + Novalgin Co-Medikation.*

BARMER:

Weiterführend wurde in der BAMER Kohorte das Auftreten der dokumentierten ischämischen Endpunkte verglichen. Insgesamt zeigten 25,1% in der Aspirin-Mono Gruppe und 39,5% in der Novalgin-Kombi-Gruppe ein relevantes ischämisches Ereignis im Sinne von MACCE. Davon waren 13,9% versus 27,7 % Todesfälle, 12,2% versus 15% Myokardinfarkte und 2,47% vs. 2,9% Schlaganfälle (Tabelle 11).

Endpunkt	**Ass Mono (n=7330)**	**Ass+Nov (n=1347)**
MACCE	1842 (25.1%)	533 (39,5%)
Tod	1025 (13,9%)	373 (27,7%)
Myokardinfarkt	895 (12,2%)	202 (15%)
Schlaganfall	181 (2,47%)	40 (2,9%)

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der erhobenen Endpunkte in der BARMER Kohorte.

Zum Vergleich zwischen den Gruppen wurden auch hier Kaplan-Meier Kurven erstellt und die Hazard Ratio für das Auftreten der Endpunkte berechnet. In dieser Kohorte zeigte sich nun, dass die Co-Medikation mit Novalgin zu einer deutlichen Steigerung ischämischer Endpunkte führt sowohl bei allen PatientInnen als auch getrennt nach Geschlecht (Abbildungen 8 und 9).

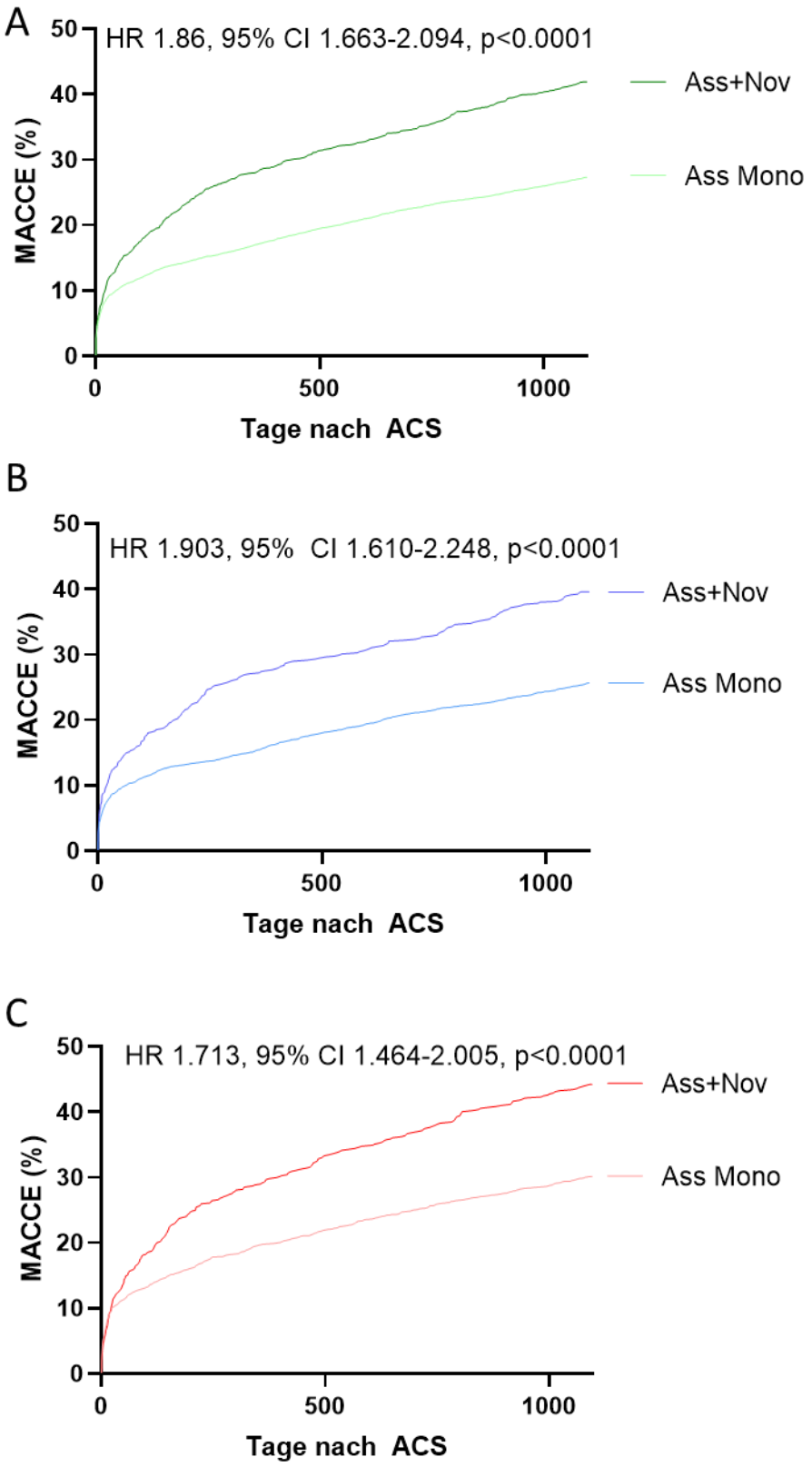


Abbildung 8: Kaplan Meier Kurven des Auftretens von MACCE in Abhängigkeit von der Co-Medikation mit Novalgin in der BARMER Kohorte. *Es zeigte sich eine deutliche Häufung von MACCE durch Co-Medikation mit Novalgin, sowohl bei allen Patienten (A) als auch nach Trennung nach Geschlecht (B, C). MACCE= Major Adverse Cerebro and Cardiovascular Events; ACS = Akutes Koronarsyndrom*

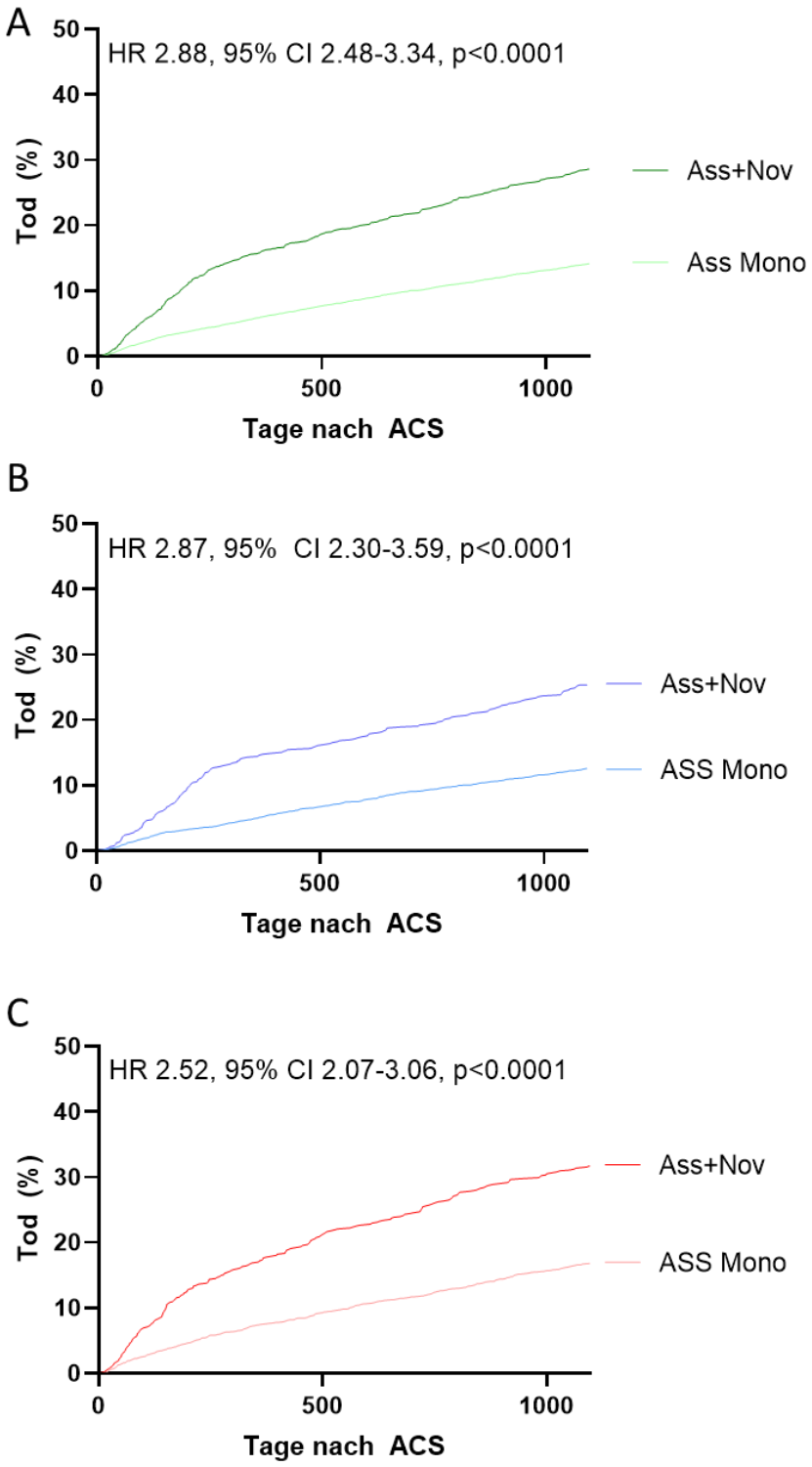


Abbildung 9: Kaplan Meier Kurven des Auftretens von Tod in Abhängigkeit von der Co-Medikation mit Novalgin in der BARMER Kohorte*. Es zeigte sich eine deutliche Häufung von Toddurch Co-Medikation mit Novalgin, sowohl bei allen Patienten (A) als auch nach Trennung nach Geschlecht (B, C). ACS = Akutes Koronarsyndrom*

Auch die weiteren subsummierten Endpunkte von MACCE wurden auf die Hazard Ratio geprüft. Hier konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von Re-Infarkten führend in der Gruppe der Männer auftrat, wohingegen dies bei Frauen nicht der Fall war (Tabelen 12-14).

Alle:

	HR	95 % CI	P-Wert
Myokardinfarkt	1.242	1,05-1,47	**0,0114**
Schlaganfall/TIA	1,325	0,91-1,92	0,1292

Tabelle 12: Hazard Ratio der weiteren erhobenen Endpunkte der BARMER Kohorte. *Es zeigt sich eine signifikante Häufung des akutes Myokardinfarktes.*

Männer:

	HR	95 % CI	P-Wert
Myokardinfarkt	1,397	1,10-1,77	**0,0056**
Schlaganfall/TIA	1,139	0,6441-2,014	0,6097

Tabelle 13: Hazard Ratio der weiteren erhobenen Endpunkte der BARMER Kohorte in der Subgruppe der Männer. *Es zeigt sich eine signifikante Häufung des akutes Myokardinfarktes.*

Frauen:

	HR	95 % CI	P-Wert
Myokardinfarkt	1,088	0,85-1,38	0,4728
Schlaganfall/TIA	1,313	0,81-2,12	0,2811

Tabelle 14: Hazard Ratio der weiteren erhobenen Endpunkte der BARMER Kohorte in der Subgruppe der Frauen. *Es zeigt sich keine signifikante Häufung des akutes Myokardinfarktes.*

Das Auftreten von ischämischen Endpunkten ist durch mögliche sonstige Charakteristika der jeweiligen Kohorte etwaig mit bedingt. Zur weiteren Analyse erstellen wir daher eine Multivariate Testung für das Auftreten von MACCE als Primärer Endpunkt der Studie. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Co-Medikation mit Novalgin auch nach Adjustierung für sonstige sich unterscheidende Parameter zwischen den Gruppen als relevanter Parameter bestehen blieb (Tabelle 15).

<u>Multivariate Analyse für MACCE:</u>

	OR	95,0% Konfidenzintervall		P-Wert
Ass+Novalgin Co-Medikation	1.396	1.262	1.545	**<.001**
Geschlecht	1.060	1.016	1.106	**0.007**
NSTEMI	0.617	0.369	1.029	**0.064**
STEMI	0.365	0.219	0.608	**<.001**
Anämie	1.307	1.098	1.556	**0.003**
Chronische Nierenerkrankung	1.277	1.154	1.412	**<.001**
Diabetes Mellitus Typ II	1.125	1.025	1.235	**0.013**
pAVK	1.396	1.192	1.634	**<.001**
Vorhofflimmern	1.343	1.212	1.488	**<.001**
COPD	1.240	1.072	1.435	**0.004**
3-Gefäß KHK	1.146	1.051	1.250	**0.002**
Spironolacton	1.277	1.134	1.439	**<.001**
Statine	0.593	0.535	0.657	**<.001**
Bisoprolol	0.882	0.810	0.961	**0.004**
Furosemid	1.487	1.284	1.722	**<.001**
Hydrochlorothiazid	0.882	0.760	1.024	0.098

Tabelle 15: Multivariate Analyse für MACCE in Abhängigkeit der sich unterscheidenden Variablen der zwischen den Gruppen. *STEMI = ST Elevation Myocardial infarction [ST-Hebungsinfarkt), NSTEMI = Non-STEMI; pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD = Chronisch Obstruktive Pulmonale Erkrankung; KHK = Koronare Herzerkrankung*

Auch für den Endpunkt Tod konnte eine Effektstabilität trotz Adjustierung im multivariaten Modell dargestellt werden (Tabelle 16).

Multivariate Analyse für Tod:

	OR	95% Konfidenzintervall		P-Wert
Ass+Novalgin Co-Medikation	1.594	1.407	1.807	**<.001**
Geschlecht	1.098	1.039	1.161	**<.001**
NSTEMI	0.381	0.157	0.921	**0.032**
STEMI	0.208	0.086	0.501	**<.001**

Anämie	1.616	1.325	1.970	**<.001**
Chronische Nierenerkrankung	1.709	1.512	1.933	**<.001**
DM II	1.116	0.990	1.258	**0.072**
pAVK	1.595	1.328	1.916	**<.001**
Vorhofflimmern	1.655	1.460	1.876	**<.001**
COPD	1.558	1.316	1.846	**<.001**
3-Gefäß KHK	1.079	0.963	1.209	**0.188**
Spironolacton	1.337	1.152	1.552	**<.001**
Statine	0.467	0.412	0.529	**<.001**
Bisoprolol	0.837	0.747	0.937	**0.002**
Furosemid	1.768	1.491	2.097	**<.001**
Hydrochlorothiazid	0.832	0.681	1.016	**0.071**

Tabelle 15: Multivariate Analyse für Tod in Abhängigkeit der sich unterscheidenden Variablen der zwischen den Gruppen. *STEMI = ST Elevation Myocardial infarction [ST-Hebungsinfarkt), NSTEMI = Non-STEMI; pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD = Chronisch Obstruktive Pulmonale Erkrankung; KHK = Koronare Herzerkrankung*

Auch in der Barmer Kohorte bestimmten wir das Alter bei Eintritt des Todes und verglichen dies zwischen den Gruppen. Hierbei zeigt sich, dass gerade bei den Frauen ein höheres Alter erreicht wurde (Abbildung 10 A und C) und dass dies mit einer Minderung der noch zu erwartenden Lebensjahre einherging (Abbildung 10 D und F). Bei den Männern war dies nicht der Fall (Abbildung 10 B und E).

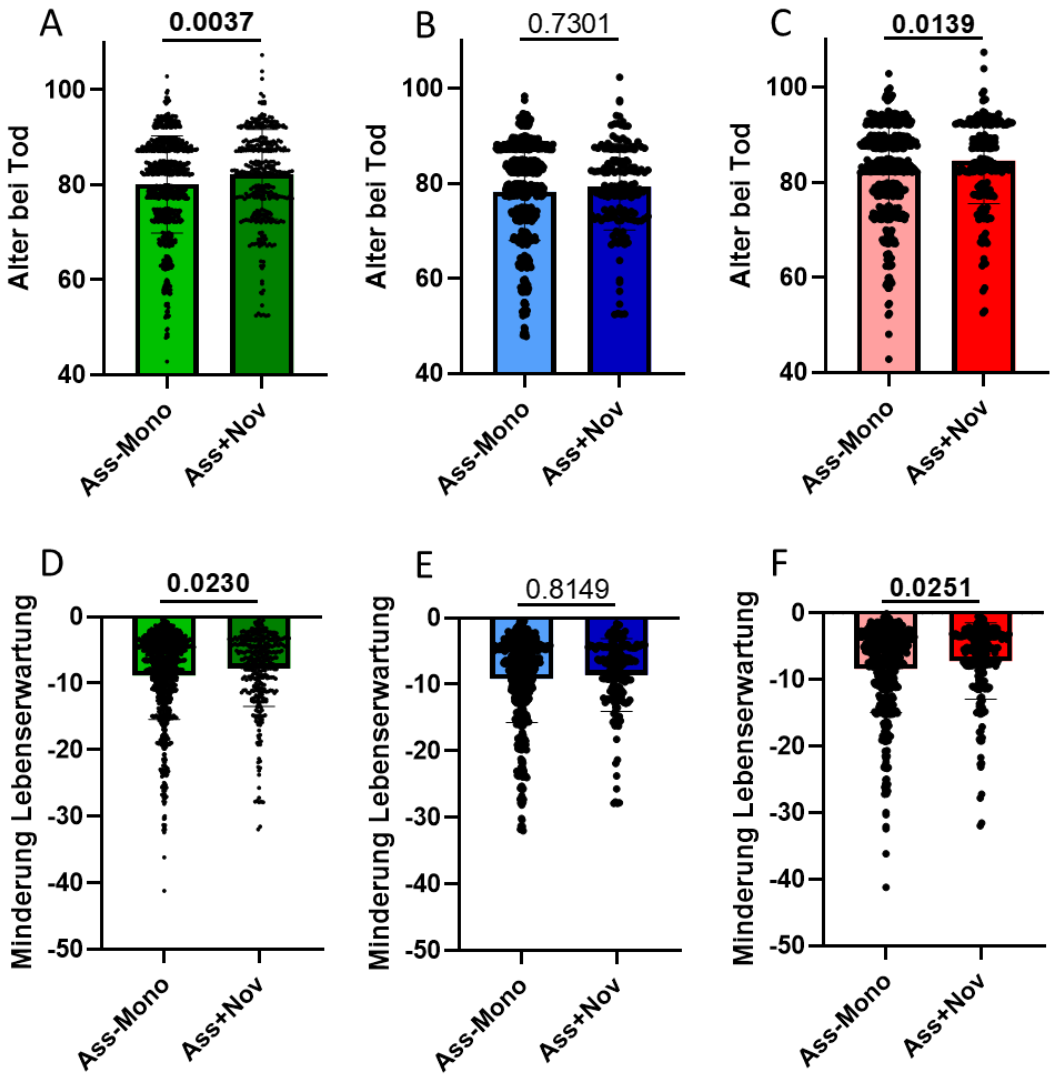


Abbildung 10: Alter beim Eintritt des Todesfalls bei Patienten mit Aspirin-Monotherapie oder Co-Medikation mit Novalgin bei allen PatientInnen (A), nur bei den Männern (B) und nur bei den Frauen (C). *Weiterführend die Reduktion der geminderten Lebenserwartung bei allen PatientInnen (D), nur bei den Männern (E) und nur bei den Frauen (F).*

Diskussion

Die drei Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit lauten, dass

1) eine Medikation mit Novalgin häufig ist und mehr bei Frauen eingesetzt wird als bei Männern.
2) Bezüglich des Auskommens nach Infarkt führt die Co-Medikation mit Novalgin sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu einem erhöhten Raten von MACCE.
3) Bei beiden Geschlechtern war Tod als Ereignis ein zentraler Treiber, wohingegen Myokardinfarkt nur bei Männern eine relevante Häufung unter Novalgin-Co-Medikation aufwies.

Relevanz und Ursachen einer residuellen Plättchenreaktivität

Acetylsalicylsäure und P2Y12-Blocker bilden die zentrale Grundlage der medikamentösen Sekundärprävention für Patienten nach Myokardinfarkt oder mit bekannter koronarer Herzerkrankung [2,3] [6]. Dennoch reagieren Betroffene in unterschiedlichem Ausmaß auf diese antithrombozytäre Therapie. Eine ausgeprägte Restaktivität der Thrombozyten (HTPR) wurde in vielen Kollektiven beschrieben, wobei die berichteten Häufigkeiten je nach Untersuchung stark variieren und Werte zwischen 0–57 % erreichen [56].

In weiteren Arbeiten der Arbeitsgruppe wurden die Raten von HTPR analysiert. Für Aspirin wurde eine HTPR-Rate von 4 % bei PatientInnen nach PFO-Okklusion und von 12 % nach LAA-Implantation gefunden [57,58]. Vergleichbare Werte wurden bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit dargestellt (ca. 11 %) [59]. Nach interventionellem Aortenklappenersatz lag die Quote bei bis zu 20 % 68, und bei Mitralklappenintervention mittels MitraClip zeigten 22 % der Patienten eine unzureichende Aspirinwirkung [60].

Die große Spannbreite der berichteten Raten zeigt, dass ältere und multimorbide Patienten häufiger eine unzureichende Thrombozytenhemmung entwickeln. Für Diabetes mellitus ist bereits nachgewiesen, dass er das Ansprechen auf Aspirin beeinträchtigt [61]. Die veränderte thrombozytäre Aktivität diabetischer Patienten trägt wesentlich zur erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate bei.

Neben Begleiterkrankungen spielen auch pharmakokinetische und genetische Faktoren eine Rolle: eingeschränkte Resorption [41], gesteigerter Thrombozytenumsatz [42], fehlende Therapieadhärenz sowie genetische Varianten li shi wurden bereits beschrieben. Eine Arbeit von Rothwell et al. zeigte, dass Patienten mit höherem Körpergewicht trotz Aspirintherapie häufiger eine residuale Aktivität aufweisen und teilweise höhere Dosierungen benötigen [45]. Auch eine eingeschränkte Nierenfunktion ist relevant: Wir fanden einen inversen Zusammenhang zwischen glomerulärer Filtrationsrate und fortbestehender Thromboxansynthese [62].

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Aspirin-Novalgin-Interaktion

Begleitmedikation stellt einen weiteren zentralen Einflussfaktor bei der Entstehung einer HTPR dar. Pharmakodynamische Interferenzen auf COX-1-Ebene wurden ausführlich beschrieben [13]. In der zugrunde liegenden Originalarbeit wurde untersucht, ob diese Interaktion das neurologische Outcome von Schlaganfallpatienten beeinflusst. Patienten, die gleichzeitig Aspirin und Novalgin erhielten, hatten ein ungünstigeres klinisches Ergebnis [63]. Eine weitere Studie zeigte bei KHK-Patienten ebenfalls eine erhöhte Rate ischämischer Ereignisse unter dieser Kombination [14]. Dies konnte im Rahmen der Grundstudie als Basis für diese Promotion im Gesamtdatensatz ebenfalls bestätigt werden [64]. Wir stellten uns nun die Frage, inwiefern geschlechterrelevante Unterschiede eine Rolle spielen. Auf der Basis der klinischen Endpunktanalysen, scheint kein Unterschied in der Aspirin-Novalgin-Interaktion vorzuliegen. Dennoch wären hierfür Untersuchungen auf Plättchenfunktionsanalyse-Ebene notwendig, welche nicht Teil der vorliegenden Dissertation waren. Interessanterweise zeigten die Männer eine höhere Rate von Re-Infarkten, was eine höhere Reaktivität der Plättchen vermuten lässt. Auch im Allgemeinen das Auftreten von Infarkten typischerweise beim männlichen Geschlecht ein vorliegender Endpunkt [15].

Unterschiedliche Häufigkeit des Einsatzes von Novalgin bei Frauen im Vergleich zu Männern

In unseren Kohorten zeigen jeweils die Frauen einen höheren Anteil bei den Patientinnen mit Novalgin Medikation. Auch allgemein ist die Rate im Einsatz von Schmerzmedikation höher. Die derzeitige Datenlage erlaubt keine eindeutige Aussage darüber, dass Frauen tatsächlich häufiger Novalgin (Metamizol) einnehmen als Männer [65]. Dennoch gibt es eine Reihe wissenschaftlicher Befunde, die erklären, warum Frauen insgesamt häufiger Schmerzmittel nutzen – und weshalb dieser Unterschied auch bei Novalgin vermutet wird, obwohl spezifische geschlechtsbezogene Zahlen fehlen [66]. In großen deutschen Gesundheitsstudien zeigte sich, dass Frauen deutlich häufiger zu Analgetika greifen als Männer; dieser Unterschied betrifft jedoch vor allem auch Mittel wie Ibuprofen und Paracetamol. Die Daten werden dort nicht nach einzelnen Wirkstoffen aufgeschlüsselt, sodass unklar bleibt, ob Metamizol selbst tatsächlich häufiger von Frauen konsumiert wird [66]. Das Fehlen spezifizierter Metamizol-Daten liegt vor allem daran, dass viele bevölkerungsbezogene Studien Schmerzmittel nur als Gesamtklasse erfassen und Selbstmedikation nur unzureichend abgebildet wird. Entsprechend liefert diese Studie hier einen interessanten Zusatznutzen in der geschlechtsspezifischen Auswertung des Einsatzes von Novalgin.

Der bekannte höhere Analgetikakonsum von Frauen ist dennoch gut erklärbar. Frauen leiden im Durchschnitt häufiger unter akuten und chronischen Schmerzen, etwa aufgrund von Migräne, Rückenschmerzen, muskuloskelettalen Beschwerden oder Menstruationsschmerzen. Diese höhere Schmerzprävalenz führt nicht nur zu einer häufigeren Selbstmedikation, sondern auch zu mehr ärztlichen Kontakten und damit ggf. zu mehr Verordnungen. Interessanterweise steht dem Gesamtbild eines höheren Analgetikaverbrauchs bei Frauen ein weiterer Befund gegenüber: In akuten medizinischen Situationen wie Notaufnahmen erhalten Frauen trotz vergleichbarer Beschwerden teilweise seltener oder später Schmerzmittel als Männer. Diese Diskrepanz zeigt, dass der erhöhte Analgetikakonsum im Alltag eher von eigenem Schmerzverhalten und Selbstmedikation getrieben wird als von einer höheren Verschreibungsneigung seitens des medizinischen Personals [67].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Frauen zwar gesichert häufiger Schmerzmittel einnehmen, dies aber nicht automatisch bedeutet, dass Novalgin selbst häufiger genutzt wird. Für eine klare Antwort wären detaillierte, geschlechtsspezifische Auswertungen von Metamizol-Verordnungen und Selbstmedikationsdaten notwendig – bislang liegen solche Untersuchungen jedoch kaum vor. Die Annahme eines höheren Novalginkonsums bei Frauen bleibt daher plausibel, aber unbewiesen.

Schon seit mehreren Jahrzehnten ist bekannt, dass die Wirkung von Medikamenten bei Frauen und Männern unterschiedlich ausfallen kann — sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch Nebenwirkungen. Diese Unterschiede beruhen auf physiologischen, hormonellen und metabolischen Faktoren [68,69].

Frauen besitzen im Durchschnitt einen höheren Anteil an Körperfett und einen geringeren Anteil an fettfreier Masse als Männer. Bei wasserlöslichen Substanzen kann das geringere Körperwasser und die geringere Verteilungsmenge zu höheren Plasmakonzentrationen führen — also potenziell stärkeren Wirkungen oder Nebenwirkungen bei gleicher Dosis. [70] Novalgin ist ein wasserlösliches Medikament. Entsprechend wäre denkbar gewesen, dass durch relativ im Vergleich zu Männern eine höhere Dosis zu einer Verstärkung der Effekte durch die Arzneimittelinteraktion führt.

Was sind alternative Plättcheninhibitoren und haben andere Analgetika ein geringere Aspirininteraktion?

Auch unter Clopidogrel finden sich stark schwankende Prävalenzen, meist zwischen 5 und 50 % [57,58,60]. Diese Befunde besitzen hohe klinische Relevanz, da eine ungenügende Hemmung direkt mit einem erhöhten Risiko ischämischer Komplikationen verbunden ist. In Daten der Arbeitsgruppe zeigten Patienten mit MACCE eine deutlich gesteigerte Plättchenreaktivität im Vergleich zu Teilnehmern ohne Ereignisse[14]. Eine zuletzt publizierte Meta-Analyse bestätigt diese Assoziation zwischen HTPR und ungünstigem klinischen Ausgang [11].

Da erhöhte Plättchenreaktivität mit MACCE korreliert, liegt nahe, dass die pharmakodynamische Interaktion die beobachteten Nachteile verursacht. Zusätzlich zum Metamizol existieren weitere Analgetika mit relevanten

Interaktionen: Einige verdrängen Aspirin aufgrund stärkerer Lipophilie [71]. Ibuprofen zeigt eine dosisabhängige Beeinflussung, während Diclofenac nur gering interferiert [72]. Für Coxibe ist die Datenlage uneinheitlich [73], vermutlich aufgrund einer nur teilweisen Bindung an COX-1. Aufgrund dieser Interaktionen wird die Anwendung von NSAIDs bei KHK-Patienten generell nicht empfohlen [74] [75]. Novalgin bleibt daher wegen seiner guten analgetischen Eigenschaften weit verbreitet. Daher sind Strategien zur Vermeidung der Interaktion notwendig. In Studien der Arbeitsgruppe wurde die Bedeutung von Dosierung, Applikationsweg und zeitlicher Einnahmesequenz untersucht. Höhere Dosen sowie intravenöse Gabe führten deutlich häufiger zu HTPR. Zudem konnten wir zeigen, dass ein Einnahmeabstand von etwa 30 Minuten nach der Aspirinapplikation die Interaktion weitgehend verhindern kann [12].

Sonstige Gründe für das schlechtere Outcome bei Frauen nach Infarkt

In der vorliegenden Arbeit konnten wir zeigen, dass sowohl bei Frauen als auch bei Männern die Co-Medikation mit Aspirin in der großen BARMER Kohorte zu einer erhöhten Rate von ischämischen Endpunkten führt. Bei den Männern zeigte sich eine erhöhte Rate von Re-Infarkten, welche bei Frauen nicht vorlag und hier allgemein die Mortalität erhöht war. Es ist möglich, dass bei Frauen ein Anteil der Re-Infarkt im Endpunkt der Mortalität verborgen ist. Frauen präsentieren sich auch weiterhin verspätet beim akuten Myokardinfarkt und erreichen medizinische Versorgung später [76,77]. Dies erklärt eine erhöhte prä-hospitale Mortalität und auch im Outcome eine häufigere Entstehung einer Herzinsuffizienz ischämischer Ursache durch eine Längere Zeit bis zur Reperfusion [78]. In der vorliegenden Studie haben das Vorliegen einer Herzinsuffizienz oder Hospitalisierungen bei Dekompensation nicht erhoben. Dies sind häufige Gründe für das schlechtere Outcome bei Patientinnen nach Herzinfarkt, spiegeln jedoch nur indirekt Effekte durch eine etwaig gesteigerte Plättchenreaktivität dar, da gerade auch bei Frauen durch hormonelle Veränderungen und bestehende metabolische Faktoren kardiomyozytäre Entwicklungen mit Nachlassen der Kontraktilität oder Versteifung im Sinne einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion [79,80]. Es fehlt allgemein an einer Übertragbarkeit eines „One-fits-all“-Konzepts für männliche und

weibliche Patienten. Zunächst konnte gezeigt werden, dass Frauen ein verändertes Risikoprofil für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) aufweisen – mit einer geringeren Inzidenz im prämenopausalen Zustand, jedoch erhöhten Raten danach [26,81]. Neben geschlechtsspezifischen Risikofaktoren weisen Frauen aber auch erhöhte Raten relevanter kardiovaskulärer Begleiterkrankungen wie Anämie, chronische Nierenerkrankung, metabolisches Syndrom sowie manifesten Diabetes und Vorhofflimmern auf [82]. Die Bedeutung des Geschlechts wird in den „2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice“ deutlich, in denen der SCORE2-Risikorechner das weibliche Geschlecht und das Alter als relevante Faktoren einschließt [83]. Allerdings beeinflussen Komorbiditäten auch die Prognose nach einem akuten Myokardinfarkt (AMI) oder nach perkutaner Koronarintervention (PCI). Mehrere Studien zeigen, dass Frauen nach AMI oder PCI ein schlechteres *Outcome* aufweisen. Dennoch wird das Geschlecht in den selten verwendeten Risikoscores zur Vorhersage von Ergebnissen nach PCI oder AMI nur unzureichend berücksichtigt.

Der aktuelle Wissensstand über Frauen in der kardiovaskulären Medizin zeigt einen Widerspruch zwischen einem reduzierten Risikoprofil und dennoch schlechteren klinischen Ergebnissen bei Patientinnen. Frauen – insbesondere im prämenopausalen Stadium – haben zunächst deutliche Vorteile, verlieren diese jedoch mit zunehmendem Alter und im Verlauf nach einem akuten Ereignis. Die vorliegende Kohorte beschreibt ein eher älteres, bei den Frauen post-menopausales, Patientinnengut mit hohen Raten bestehender Ko-Morbiditäten. Eine differenzierte Beurteilung dieser und der Relevanz der einzelnen Faktoren – zum Beispiel von Arzneimittelinteraktion – sind entscheidende Faktoren in der zukünftigen Geschlechtersensiblen Medizin.

Warum sind keine Effekte in der PCI Kohorte sichtbar?

In der vorliegenden Doktorarbeit wurden zwei Kohorten untersucht. In der PCI Kohorte konnte kein klinischer Effekt durch die Co-Medikation herausgestellt werden. Hierbei können verschiedene Gründe eine Rolle spielen. Zunächst ist die Stichprobe mit insgesamt 626 PatientInnen nicht klein, jedoch in der anteiligen Auswertung der PatientInnen mit Novalgin-Medikation nicht ausreichend gepowert, um das Auftreten von ischämischen Endpunkten vergleichen zu können. Daher zogen wir in einem nächsten Schritt die weitere Analyse der verfügbaren BARMER

Kohorte hinzu. Weiterführend wurde in der PCI Kohorte lediglich ein retrospektives Follow-Up anhand der MEDICO basierten Dokumentation durchgeführt. Es ist also möglich, dass erreichte Endpunkte mit Behandlung in anderen Krankenhäusern keine Berücksichtigung gefunden haben, obwohl die PatientInnen den Endpunkt aufgewiesen haben. In der ICD-10 kodierten BARMER Kohorte erfolgt dies automatisiert und erklärt die höhere Ereignisrate.

Limitationen der Studie

Unsere dargestellte Studie hat Limitationen, welche in der Interpretation berücksichtigt werden müssen. Zunächst handelt es sich um eine retrospektive Analyse von bereits vorhandenen PatientInnendaten. Hierbei wurden die Endpunkte durch eigene Recherche im Patientendokumentationsprogramm erhobenen oder über die in der BARMER Kohorte vorliegende ICD-10 basierte Kodierung dokumentiert. Beides sind keine Verfahren, welche eine lückenlose Erfassung der Endpunkte ermöglichen. Sollten Patienten sich in der PCI-Kohorte anderweitig klinisch vorgestellt haben, ist dies nicht erfasst worden. Zur definitiven Erfassung jeglicher Endpunkte wäre ein geplantes Follow-Up der Patienten mit Wiedervorstellungsvisiten sinnvoll gewesen. Dies könnte Gegenstand weiterer geplanter Studien sein. Daneben wurde in der vorliegenden Arbeit keine Beantwortung der wirklichen pharmakodynamischen Interaktion vorgenommen. Hierzu wären in-vitro Analysen von Plättchen von PatientInnen mit Aspirin Medikation mit und ohne additive Novalgin-Medikation nötig. Auch dies ist eine mögliche Perspektive für weitere klinische Analysen, wobei hierbei der Aspekt der Menopause weiterführend beleuchtet werden sollte.

Schlussfolgerungen

In der retrospektiven Auswertung der zugrundeliegenden Datensätze konnte gezeigt werden, dass eine Medikation mit Novalgin häufig und mehr bei Frauen eingesetzt wird als bei Männern. Bezüglich des Auskommens nach Infarkt führt die Co-Medikation mit Novalgin sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu einem erhöhten Aufkommen von MACCE. Bei beiden Geschlechtern war Tod als Ereignis ein zentraler Treiber, wohingegen Myokardinfarkt nur bei Männern eine relevante Häufung unter Novalgin-Co-Medikation aufwies. Die dargestellten Ergebnisse helfen, spezifische Risikomarker für eine Verbesserung der Sekundärprävention

zu untersuchen und zeigen, dass die Aspirin-Novalgin Interaktion sowohl bei Frauen und Männern eine relevante Rolle spielt.

Literatur- und Quellenverzeichnis:

1. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)*. 2015;385:117-171. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, 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;39:119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
4. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, Schiessler A, Schömig A. Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Circulation*. 1996;93:229-237. doi: 10.1161/01.cir.93.2.229
5. Gidlof O, van der Brug M, Ohman J, Gilje P, Olde B, Wahlestedt C, Erlinge D. Platelets activated during myocardial infarction release functional miRNA, which can be taken up by endothelial cells and regulate ICAM1 expression. *Blood*. 2013;121:3908-3917, S3901-3926. doi: 10.1182/blood-2012-10-461798
6. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology /American College of Cardiology /American Heart Association /World Heart Federation Task Force for the Universal Definition of Myocardial I. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038
8. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019;14:1435-1534. doi: 10.4244/EIJY19M01_01
9. . !!! INVALID CITATION !!! (Gurbel, Becker et al. 2007).
10. Garabedian T, Alam S. High residual platelet reactivity on clopidogrel: its significance and therapeutic challenges overcoming clopidogrel resistance. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2013;3:23-37. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2013.02.06
11. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336:195-198. doi: 10.1136/bmj.39430.529549.BE
12. Dannenberg L, Petzold T, Achilles A, Naguib D, Zako S, Helten C, M'Pembele R, Mourikis P, Podsvyadek Y, Grandoch M, et al. Dose reduction, oral application, and order of intake to preserve aspirin antiplatelet effects in dipyrone co-medicated chronic artery disease patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75:13-20. doi: 10.1007/s00228-018-2560-z
13. Polzin A, Zeus T, Schror K, Kelm M, Hohlfeld T. Dipyrone (metamizole) can nullify the antiplatelet effect of aspirin in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1725-1726. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.039

14. Dannenberg L, Metzen D, Zako S, Pohl M, Mourikis P, Helten C, Trojovsky K, Naguib D, Konsek D, Knoop B, et al. Enhanced Platelet Reactivity under Aspirin Medication and Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. *Pharmacology*. 2019:1-5. doi: 10.1159/000503582
15. Potts J, Sirker A, Martinez SC, Gulati M, Alasnag M, Rashid M, Kwok CS, Ensor J, Burke DL, Riley RD, et al. Persistent sex disparities in clinical outcomes with percutaneous coronary intervention: Insights from 6.6 million PCI procedures in the United States. *PLoS One*. 2018;13:e0203325. doi: 10.1371/journal.pone.0203325
16. Ranucci M, Aloisio T, Di Dedda U, Menicanti L, de Vincentiis C, Baryshnikova E, Surgical, Clinical Outcome Rg. Gender-based differences in platelet function and platelet reactivity to P2Y12 inhibitors. *PLoS One*. 2019;14:e0225771. doi: 10.1371/journal.pone.0225771
17. Brener SJ. Insights into the pathophysiology of ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;151:S4-10. doi: 10.1016/j.ahj.2006.04.007
18. Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction. *Med Clin North Am*. 2007;91:553-572; ix. doi: 10.1016/j.mcna.2007.03.005
19. Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic Biol Med*. 2018;117:76-89. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.024
20. Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, Liu Q, Kitsis RN. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease. *Physiol Rev*. 2019;99:1765-1817. doi: 10.1152/physrev.00022.2018
21. Walsh TG, Poole AW. Do platelets promote cardiac recovery after myocardial infarction: roles beyond occlusive ischemic damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314:H1043-H1048. doi: 10.1152/ajpheart.00134.2018
22. Alpert JS. The pathophysiology of acute myocardial infarction. *Cardiology*. 1989;76:85-95. doi: 10.1159/000174479
23. Lowry MTH, Doudesis D, Wereski R, Kimenai DM, Tuck C, Ferry AV, Bularga A, Taggart C, Lee KK, Chapman AR, et al. Influence of Age on the Diagnosis of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2022;146:1135-1148. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059994
24. Jerjes-Sanchez Diaz C, Comparan Nunez A, Miguel Canseco L, Garza-Ruiz A, Garcia-Sosa A, Reyes-Cerezo E. [Risk marker stratification in coronary acute syndromes]. *Arch Cardiol Mex*. 2006;76 Suppl 2:S241-248.
25. Nagel J, Chavanon ML, Binder L, Pieper A, Wachter R, Edelmann F, Herrmann-Lingen C. How family history of premature myocardial infarction affects patients at cardiovascular risk. *Health Psychol*. 2021;40:754-763. doi: 10.1037/hea0001128
26. Green DJ, Hopkins ND, Jones H, Thijssen DH, Eijsvogels TM, Yeap BB. Sex differences in vascular endothelial function and health in humans: impacts of exercise. *Exp Physiol*. 2016;101:230-242. doi: 10.1113/EP085367
27. Kielb J, Weber J, Shahjerdi K, Saffak S, Baensch L, Glugla S, Polzin A, Zeus T, Kelm M, Dannenberg L. Untapped Potential for Female Patients? Comment on Luca et al. Update on Management of Cardiovascular Diseases in Women. J. Clin. Med. 2022, 11, 1176. *J Clin Med*. 2022;11. doi: 10.3390/jcm11102862
28. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, Santoro N, Simoncini T. Menopause. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15004. doi: 10.1038/nrdp.2015.4
29. Hashemzadeh M, Romo R, Arreguin JM, Movahed MR. The effects of estrogen and hormone replacement therapy on cardiovascular systems. *Future Cardiol*. 2021;17:347-353. doi: 10.2217/fca-2020-0054
30. Fontaine C, Morfoisse F, Tatin F, Zamora A, Zahreddine R, Henrion D, Arnal JF, Lenfant F, Garmy-Susini B. The Impact of Estrogen Receptor in Arterial and Lymphatic Vascular Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21. doi: 10.3390/ijms21093244
31. Bagai A, Peterson ED, McCoy LA, Effron MB, Zettler ME, Stone GW, Henry TD, Cohen DJ, Schulte PJ, Anstrom KJ, et al. Association of measured platelet reactivity with changes in

P2Y12 receptor inhibitor therapy and outcomes after myocardial infarction: Insights into routine clinical practice from the TReatment with ADP receptor iNhibitorS: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) study. *Am Heart J*. 2017;187:19-28. doi: 10.1016/j.ahj.2017.02.003
32. Liu Y, Gao XM, Fang L, Jennings NL, Su Y, Q X, Samson AL, Kiriazis H, Wang XF, Shan L, et al. Novel role of platelets in mediating inflammatory responses and ventricular rupture or remodeling following myocardial infarction. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2011;31:834-841. doi: 10.1161/atvbaha.110.220467
33. Frere C, Laine M, Paganelli F, Dignat-George F, Bonello L. Antiplatelet properties of oral anticoagulants. *Int J Cardiol*. 2015;181:413-414. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.073
34. https://de.wikipedia.org/wiki/Acetylsalicyls%C3%A4ure. 11/2025.
35. https://www.aspirin.at/geschichte#:~:text=In%20einem%20Bayer-Labor%20in%20Wuppertal%20synthetisieren%20der%20Chemiker wACAiBa. 11/2025.
36. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research G. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med*. 1989;321:129-135. doi: 10.1056/NEJM198907203210301
37. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ (Clinical research ed)*. 1994;308:81-106.
38. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet (London, England)*. 1988;2:349-360.
39. Pamukcu B. A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function tests, and its clinical outcomes. *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23:213-222. doi: 10.1007/s11239-006-9043-2
40. Schror K. Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1997;23:349-356. doi: 10.1055/s-2007-996108
41. Benedek IH, Joshi AS, Pieniaszek HJ, King SY, Kornhauser DM. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:1181-1186.
42. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland state medical journal*. 1965;14:61-65.
43. Li M, Shi J, Fu L, Wang H, Zhou B, Wu X. Genetic polymorphism of MMP family and coronary disease susceptibility: a meta-analysis. *Gene*. 2012;495:36-41. doi: S0378-1119(11)00809-2 [pii]
44. Simpson SH, Abdelmoneim AS, Omran D, Featherstone TR. Prevalence of high on-treatment platelet reactivity in diabetic patients treated with aspirin. *Am J Med*. 2014;127:95 e91-99. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.09.019
45. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC, Morimoto T, Mehta Z. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2018;392:387-399. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31133-4
46. Polzin A, Rassaf T, Bohm A, Luth A, Kleuser B, Zeus T, Kelm M, Kroemer HK, Schror K, Rauch BH. Aspirin inhibits release of platelet-derived sphingosine-1-phosphate in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;170:e23-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.10.050
47. Sabetta A, Lombardi L, Stefanini L. Sex differences at the platelet-vascular interface. *Intern Emerg Med*. 2022;17:1267-1276. doi: 10.1007/s11739-022-02994-y

48. Becker DM, Segal J, Vaidya D, Yanek LR, Herrera-Galeano JE, Bray PF, Moy TF, Becker LC, Faraday N. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA*. 2006;295:1420-1427. doi: 10.1001/jama.295.12.1420
49. Qayyum R, Becker DM, Yanek LR, Moy TF, Becker LC, Faraday N, Vaidya D. Platelet inhibition by aspirin 81 and 325 mg/day in men versus women without clinically apparent cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2008;101:1359-1363. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.12.038
50. Shen H, Herzog W, Drolet M, Pakyz R, Newcomer S, Sack P, Karon H, Ryan KA, Zhao Y, Shi X, et al. Aspirin Resistance in healthy drug-naive men versus women (from the Heredity and Phenotype Intervention Heart Study). *Am J Cardiol*. 2009;104:606-612. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.04.027
51. Breet NJ, Sluman MA, van Berkel MA, van Werkum JW, Bouman HJ, Harmsze AM, Kelder JC, Zijlstra F, Hackeng CM, Ten Berg JM. Effect of gender difference on platelet reactivity. *Neth Heart J*. 2011;19:451-457. doi: 10.1007/s12471-011-0189-y
52. Hoffmann F, Bantel C, von Rosen FT, Jobski K. Regional Differences in Prescribing Patterns of Metamizole in Germany Based on Data from 70 Million Persons. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17. doi: 10.3390/ijerph17113892
53. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med*. 1999;106:13S-24S.
54. Hoffmann F, Meinecke P, Freitag MH, Glaeske G, Schulze J, Schmiemann G. Who gets dipyrone (metamizole) in Germany? Prescribing by age, sex and region. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40:285-288. doi: 10.1111/jcpt.12261
55. https://gesund.bund.de/geschlechtsunterschiede-arzneimittel. 11/2025.
56. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, van der Bom JG, Mertens BJ, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. *Am Heart J*. 2007;153:175-181. doi: 10.1016/j.ahj.2006.10.040
57. Dannenberg L, Mourikis P, Naguib D, Zako S, Helten C, M'Pembele R, Trojovsky K, Konsek D, Wolff G, Brockmeyer M, et al. Antiplatelet effects of aspirin and clopidogrel after left atrial appendage (LAA) occluder implantation. *Int J Cardiol*. 2019;275:95-100. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.040
58. Polzin A, Dannenberg L, Sophia Popp V, Kelm M, Zeus T. Antiplatelet effects of clopidogrel and aspirin after interventional patent foramen ovale/ atrium septum defect closure. *Platelets*. 2016;27:317-321. doi: 10.3109/09537104.2015.1096335
59. Busch L, Stern M, Dannenberg L, Mourikis P, Grone M, Ozaslan G, Heinen Y, Heiss C, Sansone R, Polzin A, et al. Impact of high on-treatment platelet reactivity after angioplasty in patients with peripheral arterial disease. *Platelets*. 2020:1-7. doi: 10.1080/09537104.2020.1742314
60. Polzin A, Afzal S, Balzer J, Rassaf T, Kelm M, Zeus T. Platelet reactivity in MitraClip patients. *Vascular pharmacology*. 2015. doi: 10.1016/j.vph.2015.07.015
61. Patrono C, Rocca B. Type 2 Diabetes, Obesity, and Aspirin Responsiveness. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:613-615. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.049
62. Mourikis P, Helten C, Dannenberg L, Hohlfeld T, Stegbauer J, Petzold T, Levkau B, Zeus T, Kelm M, Polzin A. Platelet reactivity in patients with chronic kidney disease and hemodialysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49:168-172. doi: 10.1007/s11239-019-01983-x
63. Dannenberg L, Erschoff V, Bonner F, Gliem M, Jander S, Levkau B, Kelm M, Hohlfeld T, Zeus T, Polzin A. Dipyrone comedication in aspirin treated stroke patients impairs outcome. *Vascular pharmacology*. 2016;87:66-69. doi: 10.1016/j.vph.2016.06.003
64. Polzin A, Dannenberg L, Helten C, Pohl M, Metzen D, Mourikis P, Ducker C, Marschall U, L'Hoest H, Hennig B, et al. Excess Mortality in Aspirin and Dipyrone (Metamizole) Co-Medicated in Patients With Cardiovascular Disease: A Nationwide Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e022299. doi: 10.1161/JAHA.121.022299

65. Sarganas G, Buttery AK, Zhuang W, Wolf IK, Grams D, Rosario AS, Scheidt-Nave C, Knopf H. Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015;16:28. doi: 10.1186/s40360-015-0028-7
66. Isacson D, Bingefors K. Epidemiology of analgesic use: a gender perspective. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2002;26:5-15. doi: 10.1097/00003643-200219261-00003
67. Miro O, Osorio GI, Alquezar-Arbe A, Aguilo S, Fernandez C, Burillo G, Jacob J, Montero-Perez FJ, Garcia-Lamberechts EJ, Pinera P, et al. Sex- and age-related patterns in the use of analgesics in older patients in the emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2024;31:108-117. doi: 10.1097/MEJ.0000000000001096
68. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:143-157. doi: 10.2165/00003088-200948030-00001
69. Anderson GD. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol*. 2008;83:1-10. doi: 10.1016/S0074-7742(08)00001-9
70. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ*. 2020;11:32. doi: 10.1186/s13293-020-00308-5
71. Saxena A, Balaramnavar VM, Hohlfeld T, Saxena AK. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol*. 2013;721:215-224. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.09.032
72. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345:1809-1817. doi: 10.1056/NEJMoa003199
73. Renda G, Tacconelli S, Capone ML, Sacchetta D, Santarelli F, Sciulli MG, Zimarino M, Grana M, D'Amelio E, Zurro M, et al. Celecoxib, ibuprofen, and the antiplatelet effect of aspirin in patients with osteoarthritis and ischemic heart disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80:264-274. doi: 10.1016/j.clpt.2006.05.004
74. Schmidt M, Sorensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2018;362:k3426. doi: 10.1136/bmj.k3426
75. Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, Fosbol E, Sorensen R, Hansen ML, Kober L, Torp-Pedersen C, Lamberts M. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. *JAMA*. 2015;313:805-814. doi: 10.1001/jama.2015.0809
76. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, Lindley KJ, Vaccarino V, Wang TY, Watson KE, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:916-947. doi: 10.1161/CIR.0000000000000351
77. Moser DK, McKinley S, Dracup K, Chung ML. Gender differences in reasons patients delay in seeking treatment for acute myocardial infarction symptoms. *Patient Educ Couns*. 2005;56:45-54. doi: 10.1016/j.pec.2003.11.011
78. Frantz S, Hundertmark MJ, Schulz-Menger J, Bengel FM, Bauersachs J. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies. *Eur Heart J*. 2022;43:2549-2561. doi: 10.1093/eurheartj/ehac223
79. Lee MP, Glynn RJ, Schneeweiss S, Lin KJ, Patorno E, Barberio J, Levin R, Evers T, Wang SV, Desai RJ. Risk Factors for Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction Among Medicare Beneficiaries: Application of Competing Risks Analysis and Gradient Boosted Model. *Clin Epidemiol*. 2020;12:607-616. doi: 10.2147/CLEP.S253612
80. Kaur G, Lau E. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction: From traditional risk factors to sex-specific risk factors. *Womens Health (Lond)*. 2022;18:17455057221140209. doi: 10.1177/17455057221140209
81. Mathur P, Ostadal B, Romeo F, Mehta JL. Gender-Related Differences in Atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2015;29:319-327. doi: 10.1007/s10557-015-6596-3

82. Tan J, Taskin O, Iews M, Lee AJ, Kan A, Rowe T, Bedaiwy MA. Atherosclerotic cardiovascular disease in women with endometriosis: a systematic review of risk factors and prospects for early surveillance. *Reprod Biomed Online*. 2019;39:1007-1016. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.05.021
83. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484

Danksagung

Folgt man den Üblichkeiten einer Dissertationsschrift kommt an dieser Stelle der besinnende Teil auf Ermöglichungen und Unterstützungen sowohl meine Person betreffend als auch beim Thema und dessen Umsetzung in dieser Arbeit. So danke ich besonders und zuerst Prof. Dr. Polzin und ebenso meiner Co- Betreuung, Prof. Dr. Hohlfeld für ihre Bereitschaft und ihre Geduld einem Doktoranden mit langem Lebenslauf so bereitwillig und auch über eine längere Distanz so viel Unterstützung zu gewähren. Ich lernte vor 49 Jahren meine spätere Frau und Mutter meiner dann folgenden drei Töchter kennen und diese fast 50 gemeinsamen Jahre liefern, ohne den Aufwand meiner Eltern mich groß zu ziehen schmälern zu wollen, das Gerüst und den Erfolg in meinem Leben. So möchte ich denn hier und heute auch meinen besonderen Dank an meine treue, mitdenkende und aufmunternde
Karola richten und auch meine drei Kinder einbeziehen – nun alle erwachsen –
für deren Anerkennung in späten Jahren und nach der geleisteten Lebensarbeitszeit etwas anzustreben, was üblicherweise an den Beginn einer beruflichen Laufbahn gesetzt wird. Allerdings ließ sich der Gedanke an die in diesem Lebensabschnitt mehr zur Verfügung stehenden Zeit nicht aufrechterhalten, da mit vielen Störungen umgegangen werden muss, die vorher nicht im Zeitverlauf ersichtlich waren.
Ich danke weiterführend Herrn Prof. Dr. Malte Kelm für die Forschungsmöglichkeit im Institut für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf sowie der Medical Research School für eine so koordinierte und klare Promotionsbetreuung. Auch hier ist ein Dank an all die angebracht, die einer Verlängerung meiner Bearbeitungszeit nie widersprochen haben. Dank auch an alle Nichtgenannten, die den Dissertationsprozess des UKD so angenehm transparent gestalten.

Rainer Girgenrath
Düsseldorf, 1/2026