

Aus dem Helmholtz Zentrum München –  
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt,  
Selbständige Forschungsgruppe Klinische Epidemiologie

Leitung: Prof. Dr. Jakob Linseisen

# **Therapie älterer Patienten und Outcome-relevante Determinanten bei akutem Myokardinfarkt**

**Kumulative Habilitationsschrift**

zur Erlangung der Venia Legendi

für das Fach Epidemiologie

der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

**Dr. rer. biol. hum. Ute Anna-Maria Amann, M.P.H. postgrad.**

2020

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	3
1.1	Epidemiologie des akuten Myokardinfarktes und Public Health Relevanz.....	3
1.2	Bedeutung der Registerforschung zum Herzinfarkt für die Medizin und Gesellschaft.....	4
1.3	Outcome-relevante Determinanten bei akutem Myokardinfarkt .....	6
2	Zielsetzung.....	7
3	Ergebnisse aus eigenen Studien .....	8
3.1	Therapie des akuten Myokardinfarktes bei älteren Menschen .....	8
3.2	Adhärenz zur medikamentösen Sekundärprävention.....	10
3.3	Schlafstörungen und Langzeitüberleben nach akutem Myokardinfarkt.....	12
3.4	Kalium-Serumwerte und Outcome nach akutem Myokardinfarkt.....	14
3.5	Periphere arterielle Verschlusskrankheit und Outcome nach akutem Myokardinfarkt ...	16
3.6	Inanspruchnahme des Rettungsdienstes bei Erst- und Reinfarkt .....	17
4	Schlussbetrachtung .....	19
5	Literaturverzeichnis.....	21
6	Abkürzungsverzeichnis .....	27
7	Danksagung .....	28
8	Verzeichnis der habilitationsrelevanten Fachpublikationen .....	29

Aus Gründen der Lesbarkeit wird darauf verzichtet, geschlechterspezifische Formulierungen zu verwenden. Personenbezogene Bezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie des akuten Myokardinfarktes und Public Health Relevanz

Neben der Herzinsuffizienz und den Herzrhythmusstörungen stellt der akute Myokardinfarkt (AMI) eine häufige Komplikation der ischämischen (koronaren) Herzerkrankung dar. Häufigste Symptome einer koronaren Herzerkrankung sind Brustenge (Angina pectoris) aufgrund zunehmender Verengung der Herzkranzgefäße (Arteriosklerose) und Mangel durchblutung des Herzmuskelgewebes. Obwohl sich in Deutschland die altersstandardisierte Sterbeziffer bei der koronaren Herzkrankheit, definiert als I10-25 nach der internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10), seit 1993 mehr als halbiert hat (134 vs. 313 Gestorbene pro 100.000 Einwohner in 2016 vs. 1993), zählt der AMI (I21) nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit (I25) weiterhin zu den prognostisch ungünstigen Herzerkrankungen [Deutsche Herzstiftung, 2018]. Weltweit ist der AMI nach wie vor die Hauptursache von Morbidität und Mortalität [Reed et al., 2017], auch wenn einige europäische Länder, jedoch nicht Deutschland, inzwischen mehr Todesfälle wegen Krebserkrankungen als kardiovaskulärer Erkrankungen in ihrer Statistik aufweisen [Townsend et al., 2016].

Im Rahmen des demografischen Wandels in Deutschland und anderen Industrienationen ist der AMI aufgrund der Zunahme des Anteils an älteren Personen ein wachsendes Problem. Im Rahmen des Gesundheitsmonitorings des Robert-Koch-Instituts wird berichtet, dass mit zunehmendem Alter die Lebenszeitprävalenz des Herzinfarktes von 1,5% bei den 40-49-Jährigen auf 10,2% bei den 70-79-Jährigen steigt [Gößwald et al., 2013]. Diese Altersabhängigkeit des Herzinfarktgeschehens zeigt sich auch daran, dass im Gegensatz zum ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) der Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI), der vor allem bei älteren Menschen auftritt, zunimmt [Reed et al., 2017].

Die Public Health Relevanz und damit auch die Forschung zur Therapie des AMI hat sich somit in den letzten Jahren verstärkt auf die Patientengruppe der älteren Menschen fokussiert. Bei den über 75-jährigen Herzinfarktpatienten fehlte jedoch zum Zeitpunkt der 2011/2012 veröffentlichten Leitlinien zum Management des akuten Koronarsyndroms bei Patienten mit und ohne ST-Streckenhebungsinfarkt der *European Society of Cardiology* (ESC) [Steg et al., 2012; Hamm et al., 2011] die Kenntnis zur Versorgungsrealität und zur Effektivität der Akuttherapie unter Alltagsbedingungen. Bereits frühere Veröffentlichungen der *American Heart Association* zum STEMI und NSTEMI bei älteren Menschen aus dem Jahr 2007 [Alexander et al., 2007; Alexander et al., 2007] berichteten, dass in den bisher durchgeführten Studien der Anteil an Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter nur 9% aller eingeschlossener Patienten betrug. Als Konsens forderten die Autoren die medizinische Wissenschaft

auf, mehr ältere Patienten und Personen mit altersassoziierten Beeinträchtigungen wie eingeschränkte Nierenfunktion, Anämie, Gebrechlichkeit und kognitive Dysfunktion in prospektive Studien einzuschließen und das Therapieergebnis (Outcome) dieser Patientengruppen zu untersuchen. Sowohl chronische Erkrankungen, die häufig zu einer lebenslangen Einnahme von Arzneimitteln bzw. zur Polypharmazie (Einnahme von fünf oder mehr Arzneimitteln) führen, als auch körperliche und neurologische Einschränkungen sind bekannte Charakteristika hochbetagter Personen, welche die Effektivität und Sicherheit der empfohlenen Akut- und Langzeittherapie nach einem AMI negativ beeinflussen können.

Auch das Herzinfarktregister Augsburg, das 1984 von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) initiiert wurde und seit 1996 im Rahmen der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) fortgeführt wird, hat im Jahr 2009 das Alterskriterium für den Einschluss der Patienten in das Register von 75 auf 85 Jahre erhöht, um gezielte Forschung und Berichterstattung [Statistisches Bundesamt, 2020] zu dieser Patientengruppe durchführen zu können. Mit Beginn des Jahres 2019 wurde die Altersgrenze nach oben sogar ganz aufgehoben.

## **1.2 Bedeutung der Registerforschung zum Herzinfarkt für die Medizin und Gesellschaft**

Zur Bewertung der Evidenz einer Therapie greifen Leitlinienempfehlungen bevorzugt auf randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zurück. Im Hinblick auf Alter, Begleiterkrankungen und Akutdiagnostik entsprechen die in RCTs eingeschlossenen Patienten jedoch nur circa 10-50% der Patienten eines epidemiologischen Herzinfarktregisters [Wienbergen et al., 2007], weshalb zum Nachweis der Effektivität einer Therapie bei der Behandlung des AMIs spätestens seit 2011 auch Registerstudien der Versorgungsforschung von den kardiologischen Fachgesellschaften als notwendig erachtet werden [Hamm et al., 2011; Gitt et al., 2010].

Als Grundlage für die Versorgungsforschung gibt es zwei Arten von Herzinfarktregistern. Zum einen klinische Register, die hospitalisierte Herzinfarktfälle der beteiligten Krankenhäuser oder Herzzentren einschließen, und zum anderen populationsbasierte (epidemiologische) Register, die das Ziel haben, alle Herzinfarkte der Einwohner einer definierten Studienregion aus Stadt- und Landgebieten kontinuierlich zu erfassen, unabhängig davon, ob sie eine Klinik erreichen oder prähospital versterben. Ein weiterer Vorteil eines epidemiologischen Registers wie dem KORA-Herzinfarktregister in der Studienregion Augsburg ist die Möglichkeit parallel zur Erfassung der Fälle auch regelmäßig Querschnittsstudien an Zufallsstichproben der Studienbevölkerung durchführen zu können, um Prävalenzen von kardiovaskulären Risikofaktoren auch in der ‚gesunden‘ Bevölkerung im Vergleich zu den Herzinfarktfällen analysieren zu können.

Krankheitsregister werden zunehmend als qualitativ hochwertige Datengrundlage zur Auswertung von Krankheits- und Therapieverläufen betrachtet. In Deutschland hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung deswegen im Zeitraum 2017 bis 2018 die modellhafte Konzeptentwicklung einiger patientenbezogener Register gefördert, darunter auch das Herzinfarktregister im Bundesland Brandenburg [Deutscher Bundestag, 2018]. Zudem ist die Zahl der Registerstudien zum Herzinfarkt global seit dem Jahr 1984, als das MONICA-Projekt (MONICA, monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease) der WHO startete, stark angestiegen. Von circa 12 Veröffentlichungen in PubMed zu den Suchbegriffen ‚registry [MESH] and myocardial infarction‘ in 1984 auf über 600 Paper jeweils in den Jahren 2017 und 2018.

In den skandinavischen Ländern sind unabhängige Patientenregister und nationale Arzneimittelverordnungsdatenbanken seit Jahrzehnten etabliert und werden als Datenquelle zur Versorgungsforschung und für pharmakoepidemiologische Studien herangezogen [Pasternak et al., 2019; Munkhaugen et al., 2019; Wallert et al., 2020]. Interessanterweise war in den letzten Jahren zu beobachten, dass in den wirtschaftlich boomenden Ländern wie China und Südkorea [Xu et al., 2016; Kim et al., 2018], aber auch in Japan und Norwegen [Kojima et al., 2018; Jortveit et al., 2014], um nur einige Ländern exemplarisch zu nennen, nationale Herzinfarktregister aufgebaut wurden. Die Daten aus diesen Registern ermöglichen es einerseits, durch eine genauere Kenntnis der Erkrankungsinzidenz und -prävalenz in der Gesellschaft bzw. in sozioökonomischen Subgruppen einer Nation schneller handeln zu können, sowie andererseits, Wirksamkeit und Sicherheit von medizinischen und pharmazeutischen Therapien über längere Zeitverläufe erforschen und damit den gesellschaftlichen Gesamtnutzen evaluieren zu können. Publikationen der Versorgungsforschung geben somit Antworten auf medizinische, gesundheitspolitische und ökonomische Fragen, gestützt auf eine fundierte ‚real-life‘ Datenbasis.

Wesentliche Ziele der Versorgungsforschung bei AMI, die insbesondere für das Fachgebiet der Medizin bzw. Kardiologie relevant sind, sind die Untersuchung der Umsetzung von Therapieleitlinien in der Routineversorgung und die Übertragbarkeit von RCTs auf den klinischen Alltag mit einem besonderen Augenmerk auf die Patientenperspektive. Das Outcome, definiert als Wirksamkeit der Methoden, Konzepte und Maßnahmen in der Patientenversorgung oder Prävention, und der damit verbundene Nutzen, sowohl für den einzelnen Patienten als auch für die Gesellschaft, spielen bei der Versorgungsforschung eine wesentliche Rolle.

Bisherige Studien zur Versorgungsforschung bei AMI belegen eine hohe Leitlinienadhärenz für die empfohlene invasive Therapie, definiert als perkutane Koronarintervention und/oder aortokoronare Bypassoperation, und für die empfohlene Medikation bestehend aus einem Betablocker, einem

Angiotensinhemmer, einem Statin und mindestens einem Thrombozytenaggregationshemmer [Deutsche Herzstiftung, 2018; Wienbergen et al., 2007, Kuch et al., 2008]. Ein klarer Nutzen der invasiven, revaskularisierenden Maßnahmen in Kombination mit der medikamentösen Therapie war im Hinblick auf das Kurz- und Langzeitüberleben vor allem für jüngere Patienten mit STEMI klar belegt [Steg et al., 2012; Smith et al., 2011]. Bei den über 75-jährigen Herzinfarktpatienten fehlte jedoch, wie bereits oben erwähnt, die Kenntnis zur Versorgungsrealität und zur Effektivität und Sicherheit der Akuttherapie unter Alltagsbedingungen.

Aus gesellschaftlicher Perspektive und epidemiologischer Sicht sind, zur Vermeidung von weiteren Herzinfarkten und damit zur Senkung von Herzinfarktinzidenz und -prävalenz auch versorgungsrelevante Determinanten, wie beispielsweise die Kenntnis und Wahrnehmung von Symptomen eines Herzinfarktes und die Inanspruchnahme des Rettungsdienstes im Notfall, wichtig zu erforschen. Ergebnisse daraus sind für die Primär- und Sekundärprävention von akuten kardiovaskulären Ereignissen und zur Verhinderung von frühzeitigem Tod relevant. Bisherige Studien zeigen eine klare Abhängigkeit der Herzinfarktprävalenz vom Bildungsstand. Im Rahmen des europäischen Gesundheitsmonitoring zeigte die deutsche GEDA-Studie (GEDA, Gesundheit in Deutschland aktuell), dass Frauen der unteren Bildungsgruppe mit 7,3% deutlich häufiger eine koronare Herzerkrankung in den letzten 12 Monaten berichteten als nur 1,2% der Frauen aus der oberen Bildungsgruppe. Bei Männern fiel der bildungsbezogene Unterschied mit 6,5% vs. 5,2% geringer aus [Busch et al., 2017]. Diese Ergebnisse zeigen Präventionspotentiale in Deutschland auf und erfordern epidemiologische Forschung nach möglichen Ursachen, um gezielte gesundheitspolitische Handlungsbedarfe aufzeigen zu können.

### **1.3 Outcome-relevante Determinanten bei akutem Myokardinfarkt**

Das primäre Ziel der intensiv-medizinischen Akutversorgung und Therapie eines Herzinfarktes ist, das Leben des Patienten durch eine schnelle Revaskularisierung der Herzkranzgefäße zu retten und Folgeschäden am Herzen und zukünftige akute Koronarereignisse zu vermeiden. Als Outcome in der Versorgungsforschung werden somit häufig die 28-Tage- bzw. in den angelsächsischen Ländern die 30-Tage-Mortalität (Kurzzeitüberleben), die 6-Monate- und 1-Jahres-Mortalität und vor allem das Langzeitüberleben, definiert als Überleben von mindestens einem Jahr nach AMI, untersucht. Klinische Studien verwenden dagegen häufig als primären Endpunkt das Auftreten schwerer unerwünschter kardialer Ereignisse (MACE, major adverse cardiac event), definiert als kardiovaskulärer Todesfall, Myokardinfarkt oder Schlaganfall, aber auch das Kurzzeitüberleben. Auf Vor- und Nachteile dieser und weiterer Endpunkte soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Zu den das Outcome beeinflussenden Faktoren (Determinanten) gibt es eine Vielzahl von durchgeführten Studien mit unterschiedlichem Evidenzgrad. Als evidenzbasiert gilt bis heute, dass eine erfolgreich durchgeführte invasive Therapie im Krankenhaus, die medikamentöse Sekundärprävention, sozioökonomische Faktoren, der Gesundheitsstatus und die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, familiäres Risiko und der Lebensstil einen Einfluss auf das Kurz- und Langzeitüberleben nach AMI haben [Hamm et al., 2011; Steg et al., 2012].

Zu anderen patientenspezifischen Faktoren wie Medikationsadhärenz, Schlafstörungen, erhöhte Kalium-Serumwerte und periphere arterielle Verschlusskrankheit und deren Einfluss auf das Outcome von AMI-Patienten war die Datenlage bisher jedoch weniger eindeutig oder limitiert. Unsere Hypothese war, dass auch diese Determinanten einen Einfluss auf das Überleben nach AMI haben. Zudem gab es zu versorgungsrelevanten Determinanten wie der Gesundheitskompetenz (Kenntnis und Wahrnehmung von Symptomen eines Herzinfarktes) und dem Entscheidungsverhalten (Nutzung des Rettungsdienstes) zum Zeitpunkt des Herzinfarktes wenige Daten, die wir mit gezielten Studien untersuchen wollten.

## **2 Zielsetzung**

Aufgrund unzureichender Kenntnis zur Versorgungssituation und zum Nutzen der Therapie bei älteren Herzinfarktpatienten einerseits und zu bisher wenig erforschten Versorgungs- und Outcome-relevanten Determinanten bei akutem Herzinfarkt andererseits besteht Forschungsbedarf.

Im vorliegenden Habilitationsprojekt wurden somit seit 2015 folgende Fragestellungen unter Nutzung von Primärdaten des epidemiologischen KORA-Herzinfarktregisters und der im Jahr 2011 durchgeführten Nachbeobachtungsstudie bei Herzinfarktüberlebenden untersucht:

- Wie werden über 75-jährige AMI-Patienten im Krankenhaus therapiert? Welchen Stellenwert hat die invasive Therapie bei älteren Patienten? Hat die Wahl der Akuttherapie im Krankenhaus einen Einfluss auf die 28-Tage-Mortalität?
- Ist der Nutzen der invasiven Therapie bei über 75-jährigen AMI-Patienten im Hinblick auf die 28-Tage-Mortalität vergleichbar mit dem bei jüngeren Patienten? Welche Faktoren sind mit einer nicht-invasiven Therapie bei AMI-Patienten assoziiert?
- Wie ist die Therapietreue der AMI-Patienten zur medikamentösen Sekundärprävention? Welche Faktoren sind mit der Einnahme der medikamentösen Sekundärprävention mehrere Jahre nach dem Krankenhausaufenthalt assoziiert?

- Welchen Einfluss haben patientenspezifische Determinanten wie Schlafstörungen und der Kalium-Serumspiegel auf das Outcome nach AMI?
- Welchen Einfluss haben die Symptomwahrnehmung und eine verlängerte Prähospitalzeit auf die 28-Tage-Mortalität bei Personen mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit und AMI?
- Welche Faktoren beeinflussen das Entscheidungsverhalten von AMI-Patienten, einen Notarzt (nicht) zu rufen?

### 3 Ergebnisse aus eigenen Studien

#### 3.1 Therapie des akuten Myokardinfarktes bei älteren Menschen

**Folgende Publikationen werden hier zusammengefasst:**

**Amann U**, Kirchberger I, Heier M, von Scheidt W, Kuch B, Peters A, Meisinger C. *Acute myocardial infarction in the elderly: Treatment strategies and 28-day-case fatality from the MONICA/KORA myocardial infarction registry*. Catheter Cardiovasc Interv 2016; 87:680-88.

**Amann U**, Kirchberger I, Heier M, Thilo C, Kuch B, Peters A, Meisinger C. *Predictors of non-invasive therapy and 28-day-case fatality in elderly compared to younger patients with acute myocardial infarction: an observational study from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry*. BMC Cardiovasc Disord 2016; 16:151.

Die erste Studie [Amann et al., 2016, Catheter Cardiovasc Interv] untersuchte die Therapie von 1.191 konsekutiv im Krankenhaus behandelten AMI-Patienten im Alter von 75-84 Jahren, die ihren Infarkt zwischen 2009 und 2012 erlitten. Analysiert wurde die Behandlungsstrategie im Krankenhaus (invasive versus konservative Therapie) und deren Einfluss auf die 28-Tage-Mortalität. Dabei kamen multivariable logistische Regressionsmodelle zur Anwendung, wobei bekannte Outcome-relevante Determinanten wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Rauchstatus und Vorerkrankungen, sowie klinische Komplikationen und die evidenz-basierte Medikation nach Herzinfarkt berücksichtigt wurden.

Insgesamt wurde ein Anteil von 62% der älteren Herzinfarktpatienten invasiv therapiert, davon 81,5% mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI), 15,9% mit einer Bypass-Operation und bei 2,6% wurden beide Verfahren angewendet. Die medikamentöse Thrombolyse, die vor der PCI-Ära das Standardverfahren war, wurde nur noch bei einem Patienten zwischen 2009 und 2012 durchgeführt. Bezogen auf den Herzinfarkttyp zeigten sich deutliche Unterschiede. Bei den Patienten mit STEMI



wurden 82% invasiv therapiert, dagegen 56% mit einem NSTEMI und 51% mit einem Schenkelblock im Aufnahme-Elektrokardiogramm (siehe Abb. 1 in [Amann et al., 2016, Catheter Cardiovasc Interv]). Im europäischen Vergleich war der Anteil der invasiven Therapie in der Studienregion Augsburg deutlich höher. Eine - bezüglich Zeitraum und Patientenalter vergleichbare - Studie aus England und Wales berichtet über eine invasive Therapie bei 70,5% der STEMI- und bei 44,1% der NSTEMI-Patienten [Zaman et al., 2014].

Überraschend war das Ergebnis, dass nicht-invasiv behandelte Patienten seltener empfohlene Medikamente wie beispielsweise Betablocker, Angiotensinhemmer, Statine, Thrombozytenaggregationshemmer, Nitrate, Calciumkanalblocker, Katecholamine und Antiarrhythmika während des Klinikaufenthalts erhielten. Ursache dafür könnte zum einen, wie in der Literatur beschrieben, ein sog. ‚high-risk paradox‘ sein, dass Patienten über 65 Jahre trotz höherem Sterberisiko untertherapiert werden [Schiele et al., 2009; Saunderson et al., 2014]. Ein weiterer Grund könnte auch ein früher Herztod sein, denn in unserem Studienkollektiv beobachteten wir bei den nicht-invasiv behandelten Patienten im Vergleich zu den invasiv therapierten häufiger einen Herzstillstand (21% vs. 15%).

Die multivariable Outcome-Analyse ergab für die invasive Therapie einen inversen Zusammenhang mit der 28-Tage-Mortalität. Die Odds ratio betrug 0,43 (95%-Konfidenzintervall (KI) 0,25-0,74), dies entspricht einer 57%igen Risikoreduktion im Vergleich zur konservativen Therapie. Stratifiziert nach Herzinfarkttyp war die Überlegenheit der invasiven Therapie bei Patienten mit NSTEMI, die mit 634 Patienten die größte Gruppe darstellten und eine etwa gleich große Verteilung zwischen den beiden Therapiegruppen zeigten, statistisch signifikant (siehe Tab. 3 in [Amann et al., 2016, Catheter Cardiovasc Interv]).

In der zweiten Studie [Amann et al., 2016, BMC Cardiovasc Disord] haben wir sowohl mögliche Prädiktoren für eine nicht-invasive Therapie als auch den Zusammenhang zwischen der invasiven Therapie und der 28-Tage-Mortalität über alle Altersklassen der 3.475 Herzinfarktpatienten im Zeitraum 2009 bis 2012 analysiert.

In den multivariablen logistischen Regressionsmodellen zeigte sich in allen drei Altersgruppen eine ähnliche Risikoreduktion: Odds Ratio von 0,35 in der Altersgruppen 28-64 Jahre (n=1.329), von 0,45 bei den 65-74-Jährigen (n=1.083) und von 0,39 bei den 75-84-Jährigen (n=1.063) (siehe Tab. 5 in [Amann et al., 2016, BMC Cardiovasc Disord]).

Inzwischen gibt es mehrere internationale Studien, die den Nutzen der invasiven Therapie auch für ältere AMI-Patienten bis zu einem Alter von 85 Jahren und älter untersucht haben [Kojima et al., 2018; Puymirat et al., 2017; Tegn et al., 2016; Schoenenberger et al., 2016]. Zudem besteht heutzutage

Konsens, dass das Patientenalter alleine nicht als Ausschlusskriterium einer invasiven Strategie mit der Option zur Revaskularisation gelten kann [Ibanez et al., 2018; Dai et al., 2016]. Diese Erkenntnis zeigte sich auch in unserer Studie. Als mögliche Prädiktoren für eine nicht-invasive Therapie wurden in allen drei Altersgruppen der Herzinfarkttyp (NSTEMI und Schenkelblock), eine linksventrikuläre Auswurfraction  $\leq 30\%$ , ein Schlaganfall in der Vorgeschichte, keine Dyslipidämie und niedrige Kreatinphosphokinase-Serumwerte gefunden (siehe Tab. 3 in [Amann et al., 2016, BMC Cardiovasc Disord]); also Faktoren, die zum einen den Schweregrad des Herzinfarktes als auch Vor- und Begleiterkrankungen, Gebrechlichkeit und damit die geschätzte Lebenserwartung und möglicherweise auch Patientenpräferenzen beinhalten.

Zur Risikoeinschätzung der Sterblichkeit und zur Therapieentscheidung zum Zeitpunkt des stationären Aufenthalts wird international die Verwendung von Risiko-Scores empfohlen, insbesondere der GRACE-Score (GRACE, The Global Registry of Acute Coronary Events) zur Abschätzung der Sterbewahrscheinlichkeit, der TIMI-Risiko-Score (TIMI, Thrombolysis In Myocardial Infarction) zur Beurteilung der Koronardurchblutung und die Killip-Klassifikation zur Beurteilung einer akuten Herzinsuffizienz [Ibanez et al., 2018; Roffi et al., 2016; Reed et al., 2017]. Diese patientenindividuelle Klassifikation bzw. Score-Punkte waren jedoch leider zum Zeitpunkt unserer Studien in den Daten des KORA-Herzinfarktregisters nicht verfügbar. Eine Berücksichtigung in zukünftigen Studien sollte jedoch erfolgen, um den Nutzen einer Therapie in Relation zum individuellen Patientenrisiko, zusammengefasst zu einem Score-Wert, beurteilen und vergleichend analysieren zu können.

### **3.2 Adhärenz zur medikamentösen Sekundärprävention**

#### **Folgende Publikation wird hier zusammengefasst:**

**Amann U**, Kirchberger I, Heier M, Thilo C, Kuch B, Meisinger C. *Medication use in long-term survivors from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry*. Eur J Intern Med 2018; 47:62-8.

Diese Studie [Amann et al., 2018] thematisierte die Arzneimitteltherapie nach Herzinfarkt bei 2.077 registrierten AMI-Patienten bzw. Überlebenden im Alter von 34-85 Jahren des KORA-Herzinfarktregisters, die im Jahr 2011 an einem Follow-up Survey teilgenommen hatten. Die Response-Rate des schriftlichen Surveys war mit 84% erfreulich hoch. Neben sozioökonomischen Fragen wurden altersbedingte Erkrankungen, der allgemeine Gesundheitszustand, die ‚Disability‘ nach WHO (WHODAS 2.0 Score) und die Medikamenteneinnahme innerhalb der letzten sieben Tage vor dem Survey erfragt. Nur 2,9% (n=60) gaben an, dass sie keine Medikamente einnehmen und 16% (n=332) haben die Fragen zur Arzneimitteltherapie nicht beantwortet.

Insgesamt konnten 1.667 Personen mit Arzneimittleinnahme eingeschlossen werden und die mediane Beobachtungszeit nach ihrem Herzinfarkt bzw. der Klinikentlassung betrug 6,1 Jahre (IQR 3,9 Jahre). Es wurden alle Medikamente, mit Ausnahme von eindeutigen Nahrungsergänzungsmitteln, nach der internationalen ATC-Klassifikation (ATC, anatomisch-therapeutisch-chemisch) analysiert. Wie erwartet, dominierten die kardiovaskulären Medikamente und insbesondere diejenigen, die als medikamentöse Sekundärprävention nach Herzinfarkt empfohlen werden; darunter fallen Statine als Lipidsenker, Betablocker, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptorblocker und die Thrombozytenaggregationshemmer (siehe Abb. 1 und Tab. 3 in [Amann et al., 2018]).

Da wir in den Registerdaten auch Kenntnis über die Einnahme der medikamentösen Sekundärprävention zum Zeitpunkt der Klinikentlassung hatten, konnten wir diese Klinikempfehlung als möglichen Faktor für eine Einnahme aller vier Arzneistoffklassen zum Follow-up-Zeitpunkt untersuchen. Diese Hypothese wurde in früheren Studien formuliert [Lahoud et al., 2012; Amann et al., 2014] und wir konnten zeigen, dass Patienten mit der vollständigen medikamentösen Sekundärprävention zum Zeitpunkt der Klinikentlassung eine fast 3-fach höhere Wahrscheinlichkeit (OR 2,68, 95%-KI 2,05-3,52) hatten, diese Medikation auch zum Follow-up-Zeitpunkt einzunehmen. Ebenso konnten wir früher berichtete Zusammenhänge [Mathews et al., 2015; Sanfélix-Gimeno et al., 2013] bestärken, dass Komorbiditäten wie beispielsweise eine Lungenerkrankung, Krebs, neurologische Erkrankungen und Depression, aber nicht eine Hypertonie, die Therapietreue negativ beeinflussen können (siehe Tab. 4 in [Amann et al., 2018]).

Die Fragestellung zur Versorgung im Nachgang eines Herzinfarktes ist von großer Relevanz, insbesondere da der Nutzen einer Langzeiteinnahme bisher nur bis zu drei Jahren nach AMI untersucht wurde und viele Arzneimittelwirksamkeitsstudien, die die Evidenz für diese Wirkstoffe belegten, bereits vor Jahrzehnten erfolgt sind [Rossello et al., 2015]. Einzelne Arzneistoffklassen wie zum Beispiel Betablocker und Angiotensin-Hemmer werden bei Patienten ohne Einschränkung der linksventrikulären Auswurffraktion in der heutigen PCI-Ära kritisch hinterfragt [Smith et al., 2011; Hong et al., 2018]. Dieser Sachverhalt wurde inzwischen auch in den aktuellen ESC Guidelines zum Management von akutem Koronarsyndrom mit und ohne ST-Streckenhebungsinfarkt berücksichtigt, und zwar durch eine Änderung des Evidenzgrads für die Empfehlungen zur Therapie mit diesen Arzneistoffen. Die hohe Evidenz (Class I, Level A) für eine Therapieempfehlung wird nach aktuellem Wissensstand nun nicht mehr für alle AMI-Patienten wie bisher berichtet [Ibanez et al., 2018; Roffi et al., 2016].

Unsere Studie mit einer langen Beobachtungszeit nach Herzinfarkt ergab erstmals Hinweise, dass die Verschreibung und Einnahme der medikamentösen Sekundärprävention in manchen Patientengruppen möglicherweise länger erfolgt als dies evidenz-basiert der Fall sein sollte. Weitere Studien unter Einbeziehung der aktuellen Indikation für die Medikation sind erforderlich, um unsere These einer potentiellen Übertherapie im Nachgang zu einem Herzinfarkt zu untersuchen. Erfreulicherweise wurden in Norwegen und Schweden prospektive RCTs gestartet, um die offene Fragestellung zum Langzeitnutzen von Betablockern bei AMI-Patienten ohne Herzinsuffizienz bzw. ohne Einschränkung der linksventrikulären Auswurfraction zu untersuchen [Munkhaugen et al., 2019].

### **3.3 Schlafstörungen und Langzeitüberleben nach akutem Myokardinfarkt**

#### **Folgende Publikation wird hier zusammengefasst:**

Nairz F, Meisinger C, Kirchberger I, Heier M, Thilo C, Kuch B, Peters A, **Amann U**. *Association of sleep disturbances within 4 weeks prior to incident acute myocardial infarction and long-term survival in male and female patients: an observational study from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry*. BMC Cardiovasc Disord 2018; 18(1):235.

Schlafstörungen sind ein bekanntes Phänomen der modernen Gesellschaft und eine Zunahme wird international von Epidemiologen prognostiziert [Ferrie et al., 2011]. Die gesundheitlichen Folgen der Schlafstörungen sind vielfältig und abhängig von Art, Häufigkeit und Schweregrad. Im Vergleich zu Rauchen und Übergewicht wurde die Public Health Relevanz der Schlafprobleme und Insomnie, der Tagesmüdigkeit wegen nächtlicher Ein- und Durchschlafstörungen, bislang unterschätzt [Schlack et al., 2013]. Ein Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und dem Auftreten bzw. dem Einfluss auf das Outcome von kardiovaskulären Ereignissen wurde in Übersichtsarbeiten berichtet (Sofi et al., 2014; He et al., 2017), wobei es speziell zu AMI-Patienten mit Fokus auf das Langzeitüberleben im Jahr 2016 nur zwei internationale Studien gab [Condèn et al., 2016; Clark et al., 2014].

Im Rahmen einer von mir betreuten Masterarbeit [Nairz et al., 2018] untersuchten wir das Vorhandensein von Schlafstörungen innerhalb vier Wochen vor Erstinfarkt und deren Einfluss auf das Langzeitüberleben bei 2.511 Männern und 828 Frauen im Alter von 28-74 Jahren. Etwa 36% (32% der Männer und 48% der Frauen) der eingeschlossenen Personen mit einem Erstinfarkt im Jahr 2000-2008 berichteten über Schlafstörung vor dem Akutereignis. Bemerkenswert war die beobachtete Zunahme an Schlafstörungen von 35% auf 60% bei Frauen und von 18% auf 48% bei Männern über die 8-jährige Beobachtungszeit. Verglichen mit den Personen ohne Schlafstörungen, wurde bei den Männern mit

„manchmal“ Schlafstörungen (zusammengesetzte Variable aus den Fragenkategorien <1x/Woche, 1x/Woche und >1x/Woche) ein um 40% erhöhtes Risiko zu sterben im vollständig adjustierten Cox-Modell gefunden. Dagegen wurde bei nächtlichen Schlafstörungen und bei Frauen kein signifikanter Zusammenhang beobachtet (siehe Tab. 2 in [Nairz et al., 2018]).

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen, in denen alternative Kategorisierungen der originalen Fragebogenantworten (siehe Tab. 3 in [Nairz et al., 2018]) verwendet wurden, zeigten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zwischen „gelegentlichen“ Schlafstörungen bzw. „jemals“ Schlafstörungen und dem Langzeitüberleben bei AMI-Patienten (siehe Tab. 4 in [Nairz et al., 2018]). In der Diskussion haben wir diese überraschenden Ergebnisse, insbesondere zu den beobachteten Geschlechtsunterschieden und der fehlenden Bestätigung in den Sensitivitätsanalysen, umfassend und kritisch diskutiert.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass weiterer Forschungsbedarf zu Schlafstörungen und Herzinfarkt besteht, da auch andere Studien widersprüchliche Ergebnisse berichten, beispielsweise von Schlafapnoe einerseits als Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bzw. Schlaganfall [Loke et al., 2012; Schlack et al., 2013] und andererseits als kardioprotektiver Faktor bei AMI-Patienten [Shah et al., 2013]. In einer aktuellen Studie aus China [Zheng et al., 2019] wurde die Assoziation zwischen Schlafstörungen, berichtet an mindestens drei Tagen pro Woche, und der Inzidenz zerebro- und kardiovaskulärer Erkrankungen bei 487.200 Teilnehmern untersucht. Es zeigte sich ein Zusammenhang der drei untersuchten Schlafstörungssymptome (Ein- und Durchschlafstörungen, Schläfrigkeit am Tage und frühes Aufwachen am Morgen) mit dem zusammengesetzten Endpunkt aller zerebro- und kardiovaskulären Erkrankungen, jedoch wurde sowohl für Männer als auch für Frauen keine Signifikanz für den Endpunkt AMI gefunden. Die Autoren beobachteten, dass Schlafstörungen als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Neuerkrankungen bzw. Akutereignisse wie ischämischer Schlaganfall vor allem bei jüngeren Menschen (<50 Jahre) und bei Personen ohne Hypertonie auftraten [Zheng et al., 2019]. Diese interessanten Ergebnisse und die in unserer Studie beobachtete Zunahme der Schlafstörungen zwischen den Jahren 2000 bis 2008, sollten die medizinische Wissenschaft motivieren, ein verstärktes Augenmerk auf Schlafstörungen und den von ihnen möglicherweise ausgehenden physiologischen Veränderungen zu legen, um frühzeitig – vor Manifestation einer Erkrankung wie einer arteriellen Hypertonie – den Betroffenen Therapien anbieten zu können.

Für zukünftige Registerstudien erscheint es notwendig die Befragung der Patienten zu optimieren, um zumindest klinisch relevante Schlafstörungen, die mindestens dreimal in der Woche vorkommen und damit nach der Klassifikation des DSM-5 (DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Version [American Psychiatric Association, 2013]) als Krankheitsbild eingestuft werden,

identifizieren zu können. Idealerweise sollte ein ausführliches schlafdiagnostisches Interview wie beispielsweise das Sleep-EVAL System [Schlack et al., 2013; Ohayon et al., 1999] durchgeführt werden, um Patienten mit Apnoe, sekundärer Insomnie (auf Grund körperlicher oder psychischer Erkrankungen) und anderen ärztlich diagnostizierten Schlafproblemen identifizieren zu können.

### **3.4 Kalium-Serumwerte und Outcome nach akutem Myokardinfarkt**

**Folgende Publikationen werden hier zusammengefasst:**

Colombo MG, Kirchberger I, **Amann U**, Heier M, Thilo C, Kuch B, Peters A, Meisinger C. *Admission serum potassium concentration and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry*. BMC Cardiovasc Disord 2017; 17(1):198.

Colombo MG, Kirchberger I, **Amann U**, Dinser L, Meisinger C. *Association of serum potassium concentration with mortality and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis*. Eur J Prev Cardiol 2018; 25(6):576-95.

Elektrolytstörungen, insbesondere zu niedrige Kaliumwerte als Folge einer Diuretika-Therapie sind bei kardiologischen Patienten häufig anzutreffen. Als Empfehlung für einen anzustrebenden Kalium-Serumspiegel wird von Laborseite meist ein Bereich zwischen 3,5 und 5 mEq/l angegeben. Bei Werten außerhalb dieses Bereichs besteht die Gefahr von Muskelschwäche, Lähmungen, Lungenversagen sowie Herzrhythmusstörungen. Aus bisherigen Studien an Patienten mit AMI wurde einerseits über eine erhöhte Sterblichkeit bei Kalium-Serumwerten über 4,5 mEq/l berichtet [Goyal et al., 2012] und andererseits über ventrikuläre Arrhythmien und eine schlechte Prognose bei Kalium-Serumwerten <3,5 mEq/l [Cohn et al., 2000; Goyal et al., 2012]. Entsprechend der Empfehlungen der kardiologischen Leitlinien sollten AMI-Patienten jedoch im Krankenhaus zur Prävention von ventrikulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod auf Kalium-Serumwerte zwischen 4,0 und 5 mEq/l eingestellt werden [Zipes et al., 2006; Antman et al., 2004].

Diese Diskrepanz bezüglich des Kalium-Maximalwertes veranlasste uns, im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit die internationale Literatur zu Kalium-Serumwerten und AMI-Outcome-Studien umfassend zu analysieren. Da bisherige Studien als Mortalitätsoutcome nur die Krankenhaussterblichkeit und die 3-Jahres-Mortalität untersucht hatten, war unsere Hypothese, dass möglicherweise auch das Langzeitüberleben >3 Jahre nach Herzinfarkt mit dem Aufnahme-Kalium-Serumspiegel assoziiert ist.

Im Rahmen einer Masterarbeit [Colombo et al., 2017] haben wir somit den Kalium-Serumspiegel zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme mit dem Langzeitüberleben bei 3.347 Patienten mit Erstinfarkt im Alter von 28-74 Jahren untersucht. Eingeschlossen wurden jedoch nur Patienten, die ihren Herzinfarkt mindestens 28 Tage überlebt haben.

Im Zeitraum zwischen Januar 2000 und Dezember 2008 wurden 249 (7,4%) AMI-Patienten mit Hypokaliämie ( $<3,5$  mEq/l) und 134 (4,0%) mit Hyperkaliämie ( $\geq 5$  mEq/l) identifiziert. Im adjustierten Cox-Modell zeigte sich, dass Patienten mit einer Hyperkaliämie im Vergleich zu Patienten mit einer Kalium-Serumkonzentration zwischen 4,0 und  $<4,5$  mEq/l mit einer höheren 10-Jahres-Sterblichkeit assoziiert waren. Bereits Kalium-Serumspiegel zwischen 4,5-5,0 mEq/l, die in den o.g. Guidelines im empfohlenen Bereich lagen, deuteten auf eine erhöhte Sterblichkeit während einer Nachbeobachtungszeit von 1 bis 5 Jahren nach Herzinfarkt hin, die Ergebnisse waren jedoch - analog der Kalium-Serumspiegel  $<3,5$  mEq/l - nicht signifikant (siehe Tab. 3 in [Colombo et al., 2017]). Die Einschränkungen der Übertragbarkeit unserer Studienergebnisse auf die klinische Praxis wurden in der Diskussion der Publikation umfassend diskutiert und mit weiteren Daten zu den ausgeschlossenen Patienten und ihren Kalium-Serumwerten ergänzt (siehe Tab. 4 in [Colombo et al., 2017]).

In dem systematischen Review mit Meta-Analyse [Colombo et al., 2018] haben wir die Fragestellung zum Zusammenhang zwischen Kalium-Serumspiegel und Mortalität bei AMI-Patienten um ein weiteres Outcome, nämlich das der ventrikulären Arrhythmien bei AMI-Patienten erweitert und umfassend recherchiert.

Unsere Übersichtsarbeit aus den 12 eingeschlossenen Studien und den durchgeführten Meta-Analysen zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Hypokaliämie, definiert als Kalium-Serumwerte  $<3,5$  mEq/l, sowohl mit einer erhöhten Kurz- und Langzeitmortalität (siehe Abb. 2 und Abb. 3 in [Colombo et al., 2018]) als auch mit dem Auftreten von ventrikulären Arrhythmien (siehe Abb. 4 in [Colombo et al., 2018]) bei Patienten mit AMI. Bereits ab einer Kalium-Serumkonzentration  $>4,5$  Eq/l wurde eine erhöhte Kurz- und Langzeitmortalität in den Meta-Analysen gefunden (siehe Abb. 2 und Abb. 3 in [Colombo et al., 2018]).

Insgesamt deuten diese Ergebnisse in Ergänzung zu unserer o.g. Studie basierend auf den Daten des KORA-Herzinfarktregisters darauf hin, dass ein Aufnahme-Kalium-Serumspiegel größer 4,5 Eq/l bereits mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert ist. Für das Outcome der ventrikulären Arrhythmien wurde der untere Grenzwert von 3,5 Eq/l bestätigt.

Erfreulicherweise berücksichtigt inzwischen die aktuelle Guideline zum Management von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und zur Vermeidung von plötzlichem Herztod [Al-Khatib et al., 2018]

diese neuen Erkenntnisse zum Kalium-Maximalwert mit einem Hinweis auf die größte dazu durchgeführte Beobachtungsstudie von Goyal et al., 2012.

### **3.5 Periphere arterielle Verschlusskrankheit und Outcome nach akutem Myokardinfarkt**

#### **Folgende Publikation wird hier zusammengefasst:**

Kirchberger I, **Amann U**, Heier M, Kuch B, Thilo C, Peters A, Meisinger C. *Presenting symptoms, pre-hospital delay time and 28-day case fatality in patients with peripheral arterial disease and acute myocardial infarction from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry*. Eur J Prev Cardiol 2017; 24(3):265-73.

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) wird in den meisten Fällen durch eine Arteriosklerose der die Extremitäten versorgenden Arterien verursacht. Die Prävalenz der PAVK steigt mit höherem Lebensalter an, bei den über 70-Jährigen wird sie auf 15-20% geschätzt. Aus der Literatur ist bekannt, dass Patienten mit einer PAVK ein erhöhtes Risiko für zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen, Akutereignisse und Todesfälle haben. Beispielsweise wurde berichtet, dass 20% der Patienten mit symptomatischer PAVK in Form einer Claudicatio intermittens innerhalb von fünf Jahren einen AMI oder Schlaganfall erlitten, von denen 10-15% daran verstorben sind [Aboyans et al., 2018]. Obwohl der ungünstige Einfluss einer PAVK auf die Kurzzeitmortalität nach AMI in Studien beobachtet wurde, gab es bisher keine Studie, die dieses Outcome unter Berücksichtigung der typischen und atypischen Herzinfarktsymptome und der Zeitspanne zwischen Symptombeginn und der Krankhausaufnahme, definiert als Prähospitalzeit, untersucht hat. Unsere Hypothese war, dass bei Patienten mit PAVK seltener typische Brustschmerzen auftreten, ähnlich wie es für Patienten mit Diabetes mellitus beschrieben wird [Khafaji et al., 2014; Lee et al., 2020], und sie deswegen eine längere Prähospitalzeit aufweisen, was als Folge eine verspätete Akuttherapie [Kirchberger et al., 2012] und negative Konsequenzen auf die Prognose des AMI hat [Kirchberger et al., 2012].

Mit unserer Studie [Kirchberger et al., 2017, Eur J Prev Cardiol] untersuchten wir bei 5.848 AMI-Patienten (69,4% Männer) im Alter von 25-84 Jahren (Median 69 Jahre) den Zusammenhang zwischen einer PAVK in der Vorgeschichte und der 28-Tage-Mortalität unter Berücksichtigung der Akutsymptomatik und der Prähospitalzeit.

Als Ergebnis fanden wir, dass 570 (9,8%) der eingeschlossenen Fälle mit AMI im Zeitraum von 2009 bis 2014 eine in der Krankenakte dokumentierte PAVK hatten. Personen mit PAVK in der Vorgeschichte berichteten signifikant seltener über typische Schmerzen im Brustkorb und im Bereich der linken



oberen Schulter, Arm und Hand zum Zeitpunkt des Infarktes (siehe Tab. 2 in [Kirchberger et al., 2017, Eur J Prev Cardiol]).

Das Outcome-Modell zeigte eine um den Faktor zwei höhere 28-Tage-Sterblichkeit (OR 2,09, 95%-KI 1,47-2,96) der AMI-Patienten mit PAVK im Vergleich zu denen ohne PAVK. In den Subgruppen-Analysen nach Alter und Geschlecht zeigte sich eine ungünstige Überlebensprognose für Männer und für Patienten, die jünger als 69 Jahre waren (siehe Tab. 4 in [Kirchberger et al., 2017, Eur J Prev Cardiol]).

Die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und der Krankhausaufnahme betrug bei den AMI-Patienten mit PAVK im Median 5,5 Stunden im Vergleich zu 3,6 Stunden ohne PAVK. Im linearen adjustierten Regressionsmodell wurde keine statistisch signifikante Assoziation zwischen PAVK in der Vorgeschichte und einer verlängerten Prähospitalzeit gefunden ( $p=0,06$ ). In den Subgruppen nach Alter und Geschlecht war jedoch bei den Männern ( $p=0,01$ ) und den Patienten, die jünger als 69 Jahre waren ( $p=0,01$ ), der Zusammenhang signifikant (siehe Tab. 3 in [Kirchberger et al., 2017, Eur J Prev Cardiol]).

Unsere Studie bestärkt die Annahme, dass AMI-Patienten mit PAVK in der Vorgeschichte seltener über typische Brustschmerzen berichten und ein höheres Risiko haben, innerhalb 28 Tage nach AMI zu versterben. Interessanterweise fanden wir insbesondere bei Männern und jüngeren AMI-Patienten mit PAVK eine signifikant verlängerte Prähospitalzeit. Möglicherweise führt eine frühe PAVK im Lebenslauf zu Schäden am Herz und damit zu einer schlechteren Prognose beim AMI, die zusätzlich durch das Fehlen oder geringerer Wahrnehmung typischer Herzinfarktsymptome ungünstig verstärkt wird. Da es jedoch bisher keine Studien zu jüngeren AMI-Patienten mit PAVK in der Literatur gibt, sind weitere Studien zur Bestätigung unserer Ergebnisse wünschenswert.

### **3.6 Inanspruchnahme des Rettungsdienstes bei Erst- und Reinfarkt**

**Folgende Publikation wird hier zusammengefasst:**

Kirchberger I, **Amann U**, Heier M, Thilo C, Peters A, Meisinger C. *Factors Associated With Emergency Services Use by Patients With Recurrent Myocardial Infarction: From the Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Myocardial Infarction Registry*. J Cardiovasc Nurs 2017; 32(4):409-18.

Die Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Herzinfarktsymptome und einer professionellen Akuttherapie im Krankenhaus bestimmt die Prognose maßgeblich. Bei Verdacht auf Herzinfarkt soll somit umgehend der Rettungsdienst verständigt werden, damit eine sofortige notärztliche Abklärung

und ein Transport in eine Akutklinik mit dem Rettungswagen erfolgen kann. Innerhalb von zwei bis drei Stunden nach Symptombeginn erzielt die Reperfusionstherapie bei Patienten mit STEMI den größten Nutzen [Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung, 2019]. Patientenbedingte Verzögerungen und als Folge vermeidbare Todesfälle haben zum Teil ihre Ursache darin, dass Betroffene und Angehörige die Symptome eines Herzinfarktes nicht kennen, sie unterschätzen und erstmal abwarten oder ihren Hausarzt kontaktieren; aber auch Hemmungen, einen Notarzt zu rufen, spielen eine Rolle. Aus internationalen Studien war bekannt, dass circa die Hälfte der AMI-Patienten einen Rettungswagen nutzen und dass neben der Akutsymptomatik auch demografische Faktoren, der Herzinfarkttyp (STEMI), Begleiterkrankungen und situationsbedingte Faktoren wie Ort und Zeitpunkt des Ereignisses einen Einfluss auf das Nutzungsverhalten haben können [Mathews et al, 2011; Kerr et al., 2006]. Jedoch waren die Ergebnisse zu den gefundenen Gründen bis auf den Herzinfarkttyp nicht einheitlich und für Deutschland fehlten aktuelle Daten.

Unsere Studie [Kirchberger et al., 2017, J Cardiovasc Nurs] fokussierte auf die Inanspruchnahme des Rettungsdienstes bei 998 Personen (766 Männer und 232 Frauen) im Alter von 25-74 Jahren mit Erst- und Reinfarkt im Zeitraum 1985 bis 2011. Sowohl für den Erst- als auch für den Reinfarkt wurden Faktoren im Zusammenhang mit der Entscheidung, den Rettungsdienst zu rufen, analysiert.

Insgesamt wurde gefunden, dass ein Rettungswagen inkl. Notarzt zum Zeitpunkt des Erstinfarkts von 49% und beim Reinfarkt von 63% der Patienten in Anspruch genommen wurde. Auch eine Zunahme der Inanspruchnahme des Rettungsdienstes insgesamt über die Jahre wurde beobachtet, von 30% der Patienten im Zeitraum 1985-1994 auf 55% zwischen 2005 und 2011. Jedoch hat nur die Hälfte der Patienten, die beim Erstinfarkt keinen Notarzt gerufen haben, beim Reinfarkt ihr Verhalten geändert. Das multivariable Modell zum Erstinfarkt ergab, dass Patienten mit zunehmendem Alter, mit bekannter Hyperlipidämie, mit STEMI im Vergleich zu NSTEMI, mit mehr als vier Herzinfarktsymptomen und mit Symptombeginn während der Tageszeit häufiger den Rettungsdienst in Anspruch nahmen. Dagegen zeigte sich, dass bei unbekanntem Beginn der Symptomatik und bei Schmerzen zwischen den Schulterblättern oder im Oberbauch seltener der Notarzt zum Einsatz kam (siehe Tab. 3 in [Kirchberger et al., 2017, J Cardiovasc Nurs]).

Beim Reinfarkt wurde die lebensrettende Erfahrung durch den Rettungsdienst beim Erstinfarkt als wichtigster Faktor identifiziert, gefolgt vom Jahr des Reinfarktes, vom Herzinfarkttyp (STEMI) und vom Vorhandensein auch nicht-typischer Herzinfarktsymptomen, die häufig neben den typischen Beschwerden wie Brustenge und Brustschmerzen auftreten (siehe Tab. 4 in [Kirchberger et al., 2017, J Cardiovasc Nurs]).

Diese Ergebnisse betonen erneut die Wichtigkeit einer kontinuierlichen gesellschaftlichen Aufklärung über typische und atypische Herzinfarktsymptome und über die lebensrettende Bedeutung eines frühzeitigen Notrufs bei Verdacht auf Herzinfarkt. Insbesondere für ältere Menschen ist eine Aufklärung bzw. Fortbildung empfehlenswert, da bei ihnen seltener die typischen Brustschmerzen auftreten [Dai et al., 2016]. In der Studienregion Augsburg wurden in den letzten Jahrzehnten einige Public-Health-Maßnahmen durchgeführt wie beispielsweise die Verteilung von Flyern zum Thema ‚Meinem Herzen zuliebe – Wissen kann Leben retten!‘ in Arztpraxen. Dies könnte sich positiv auf eine verbesserte Gesundheitskompetenz und damit auf das Entscheidungsverhalten zur schnellen professionellen Hilfeleistung bei Verdacht auf Herzinfarkt ausgewirkt haben. Jedoch belegen die Ergebnisse dieser Studie auch, dass weiteres Potential zur Aufklärung der Bevölkerung besteht, insbesondere im Nachgang nach einem überlebten Herzinfarkt.

#### **4 Schlussbetrachtung**

Die Ergebnisse aus den publizierten Studien und der Meta-Analyse, die für diese Habilitation als Grundlage dienen, bereichern die internationale wissenschaftliche Diskussion um das Thema Herzinfarkt und Outcome mit deutschen epidemiologischen Daten. Mit Erkenntnissen zur Akuttherapie bei älteren Herzinfarktpatienten und zu den die Prognose bestimmenden patientenspezifischen Faktoren wie Medikationsadhärenz, Hyper- und Hypokaliämie, periphere arterielle Verschlusskrankheit und möglicherweise Schlafstörungen lassen sich Empfehlungen für die Praxis ableiten und neue Forschungsfragestellungen und Hypothesen generieren.

Unsere Versorgungsforschung an älteren Herzinfarktpatienten ergänzt die klassische klinische Forschung. Vorteile der Forschung mit Registerstudien sind zum einen die große Studienpopulation von fast 1.200 über 75-jährige AMI-Patienten, zum zweiten der Einschluss aller Fälle - auch der schweren, multimorbiden Patienten, die in RCTs häufig ausgeschlossen werden – und zum dritten, die lange Beobachtungsdauer von 28 Tagen bis zu mehreren Jahren nach AMI. Die Bedeutung dieser Ergebnisse aus großen, qualitativ-hochwertigen epidemiologischen Studien, wird auch von Klinikern zunehmend geschätzt. Inzwischen unterhalten bereits einige Kliniken bzw. Kardiologien in Deutschland eigene klinische Herzinfarktregister, beispielsweise das Herzinfarktregister Rheinland-Pfalz am Klinikum Ludwigshafen oder das Bremer Herzinfarktregister am Klinikum Links der Weser.

Die gewonnenen Ergebnisse hinsichtlich des versorgungsrelevanten Zusammenhangs zwischen der Akutsymptomatik, dem Entscheidungsverhalten zur Nutzung des Rettungsdienstes und dem

Überleben bei Herzinfarkt können behilflich sein, um die von Seiten der Gesundheitspolitik geforderte Stärkung der Gesundheitskompetenz in der Gesellschaft für ganz Deutschland herbeizuführen.

Insgesamt verfolgen wir mit unserer Forschung basierend auf den KORA-Herzinfarktregisterdaten das Ziel, das Herzinfarktgeschehen, die primäre und sekundäre Prävention und die Therapie des akuten Myokardinfarktes sowohl für die Gesellschaft als Ganzes als auch für den einzelnen Patienten zu optimieren.

## 5 Literaturverzeichnis

Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzolai L, Naylor AR, Roffi M, Röther J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *Eur Heart J* 2018; 39(9):763-816.

Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115(19):2549-69.

Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, Cannon CP, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115(19):2570-89.

Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, Deal BJ, Dickfeld T, Field ME, Fonarow GC, Gillis AM, Granger CB, Hammill SC, Hlatky MA, Joglar JA, Kay GN, Matlock DD, Myerburg RJ, Page RL. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(14):e91-e220.

**Amann U**, Kirchberger I, Heier M, von Scheidt W, Kuch B, Peters A, Meisinger C. Acute myocardial infarction in the elderly: Treatment strategies and 28-day-case fatality from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87:680-8.

**Amann U**, Kirchberger I, Heier M, Thilo C, Kuch B, Peters A, Meisinger C. Predictors of non-invasive therapy and 28-day-case fatality in elderly compared to younger patients with acute myocardial infarction: an observational study from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16:151.

**Amann U**, Kirchberger I, Heier M, Thilo C, Kuch B, Meisinger C. Medication use in long-term survivors from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Intern Med* 2018; 47:62-8.

**Amann U**, Kirchberger I, Heier M, Golüke H, von Scheidt W, Kuch B, Peters A, Meisinger C. Long-term survival in patients with different combinations of evidence-based medications after incident acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *Clin Res Cardiol* 2014; 103:655-64.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.

Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

(Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:671-719.

Busch MA, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017. 10.17886/RKI-GBE-2017-009.

Clark A, Lange T, Hallqvist J, Jennum P, Rod NH. Sleep impairment and prognosis of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Sleep* 2014; 37(5):851-8.

Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000; 160(16):2429-36.

Colombo MG, Kirchberger I, **Amann U**, Heier M, Thilo C, Kuch B, Peters A, Meisinger C. Admission serum potassium concentration and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1):198.

Colombo MG, Kirchberger I, **Amann U**, Dinser L, Meisinger C. Association of serum potassium concentration with mortality and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25(6):576-95.

Dai X, Busby-Whitehead J, Alexander KP. Acute coronary syndrome in the older adults *J Geriatr Cardiol* 2016; 13(2):101-8.

Condén E, Rosenblad A. Insomnia predicts long-term all-cause mortality after acute myocardial infarction: A prospective cohort study. *Int J Cardiol* 2016; 215:217-22.

Deutsche Herzstiftung e.V. Deutscher Herzbericht 2018. Frankfurt am Main, Dezember 2018.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung e.V. 2018 ESC/EACTS Pocket Guidelines Myokardrevaskularisation. 2019 (<https://leitlinien.dgk.org/2019/pocket-leitlinie-myokardrevaskularisation-version-2018>) [Online abgerufen am 07.09.2020].

Deutscher Bundestag. Sachstand – Fragen zur Erfassung von Daten um Gesundheitsbereich. 5. Dezember 2018 (<https://www.bundestag.de/resource/blob/634370/e6c7aaa0de26be688e8de31272e6eb38/WD-9-096-18-pdf-data.pdf>) [Online abgerufen am 07.09.2020].

Ferrie JE, Kumari M, Salo P, Singh-Manoux A, Kivimäki M. Sleep epidemiology--a rapidly growing field. *Int J Epidemiol* 2011; 40(6):1431-7.

Gitt AK, Bueno H, Danchin N, Fox K, Hochadel M, Kearney P, Maggioni AP, Opolski G, Seabra-Gomes R, Weidinger F. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. *Eur Heart J* 2010; 31(5):525-29.

Gößwald A, Schienkiewitz E, Nowossadeck E, Busch MA. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland -Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56:650-55.

Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, Kosiborod M. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA* 2012; 307(2):157-64.

Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32:2999-3054.

He Q, Zhang P, Li G, Dai H, Shi J. The association between insomnia symptoms and risk of cardio-cerebral vascular events: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(10):1071-82.

Hong J, Barry AR. Long-Term Beta-Blocker Therapy after Myocardial Infarction in the Reperfusion Era: A Systematic Review. *Pharmacotherapy* 2018; 38(5):546-54.

Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39(2):119-77.

Jortveit J, Govatsmark RE, Digre TA, Risøe C, Hole T, Mannsverk J, Slørdahl SA, Halvorsen S. Myocardial infarction in Norway in 2013. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2014; 134(19):1841-6.

Kerr D, Holden D, Smith J, Kelly AM, Bunker S. Predictors of ambulance use in patients with acute myocardial infarction in Australia. *Emerg Med J* 2006; 23(12):948-52.

Khafaji HA, Suwaidi JM. Atypical presentation of acute and chronic coronary artery disease in diabetics. *World J Cardiol* 2014; 6(8):802-13.

Kim Y, Jeong MH, Ahn Y, Kim JH, Hong YJ, Sim DS, Kim MC, Kim HS, Park SJ, Gwon HC, Yun KH, Oh SK, Kim CJ, Cho MC. Results of a 10-Year Experience in Korea Using Drug-Eluting Stents During Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction (from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol* 2018; 122(3):365-73.

Kirchberger I, **Amann U**, Heier M, Thilo C, Peters A, Meisinger C. Factors Associated With Emergency Services Use by Patients With Recurrent Myocardial Infarction: From the Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Myocardial Infarction Registry. *J Cardiovasc Nurs* 2017; 32(4):409-18.

Kirchberger I, Heier M, Wende R, von Scheidt W, Meisinger C. The patient's interpretation of myocardial infarction symptoms and its role in the decision process to seek treatment: the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *Clin Res Cardiol* 2012; 101(11):909-16.

Kirchberger I, Heier M, Kuch B, von Scheidt W, Meisinger C. Presenting symptoms of myocardial infarction predict short- and long-term mortality: the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *Am Heart J* 2012; 164(6):856-61.

Kirchberger I, **Amann U**, Heier M, Kuch B, Thilo C, Peters A, Meisinger C. Presenting symptoms, pre-hospital delay time and 28-day case fatality in patients with peripheral arterial disease and acute myocardial infarction from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(3):265-73.

Kojima S, Nishihira K, Takegami M, Nakao YM, Honda S, Takahashi J, Takayama M, Shimokawa H, Sumiyoshi T, Ogawa H, Kimura K, Yasuda S; JAMIR Investigators. Nationwide real-world database of 20,462 patients enrolled in the Japanese Acute Myocardial Infarction Registry (JAMIR): Impact of emergency coronary intervention in a super-aging population. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2018; 20:1-6.

Kuch B, Heier M, von Scheidt W, Kling B, Hoermann A, Meisinger C. 20-year trends in clinical characteristics, therapy and short-term prognosis in acute myocardial infarction according to presenting electrocardiogram: the MONICA/KORA AMI Registry (1985-2004). *J Intern Med* 2008; 264(3):254-64.

Lahoud R, Howe M, Krishnan SM, Zacharias S, Jackson EA. Effect of use of combination evidence-based medical therapy after acute coronary syndromes on long-term outcomes. *Am J Cardiol* 2012; 109(2):159-64.

Lee JW, Moon JS, Kang DR, Lee SJ, Son JW, Youn YJ, Ahn SG, Ahn MS, Kim JY, Yoo BS, Lee SH, Kim JH, Jung MH, Park JS, Chae SC, Hur SH, Cho MC, Rha SW, Cha KS, Chae JK, Choi DJ, Seong IW, Oh SK, Hwang JY, Yoon J. Clinical Impact of Atypical Chest Pain and Diabetes Mellitus in Patients with Acute Myocardial Infarction from Prospective KAMIR-NIH Registry. *J Clin Med* 2020; 9(2):505.

Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5:720–8.

Mathews R, Wang TY, Honeycutt E, Henry TD, Zettler M, Chang M, Fonarow GC, Peterson ED; TRANSLATE-ACS Study Investigators. Persistence with secondary prevention medications after acute myocardial infarction: Insights from the TRANSLATE-ACS study. *Am Heart J* 2015; 170(1):62-9.

Mathews R, Peterson ED, Li S, Roe MT, Glickman SW, Wiviott SD, Saucedo JF, Antman EM, Jacobs AK, Wang TY. Use of emergency medical service transport among patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines. *Circulation* 2011; 124(2):154-63.

Munkhaugen J, Ruddox V, Halvorsen S, Dammen T, Fagerland MW, Hernæs KH, Vethe NT, Prescott E, Jensen SE, Rødevand O, Jortveit J, Bendz B, Schirmer H, Kjøber L, Bøtker HE, Larsen AI, Vikenes K, Steigen T, Wiseth R, Pedersen T, Edvardsen T, Otterstad JE, Atar D. BETA-blocker Treatment After acute Myocardial Infarction in revascularized patients without reduced left ventricular ejection fraction (BETAMI): Rationale and design of a prospective, randomized, open, blinded end point study. *Am Heart J* 2019; 208:37-46.

Nairz F, Meisinger C, Kirchberger I, Heier M, Thilo C, Kuch B, Peters A, **Amann U**. Association of sleep disturbances within 4 weeks prior to incident acute myocardial infarction and long-term survival in male and female patients: an observational study from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18(1):235.

Ohayon MM, Guilleminault C, Zulley J, Palombini L, Raab H. Validation of the sleep-EVAL system against clinical assessments of sleep disorders and polysomnographic data. *Sleep* 1999; 22(7):925-30.

Pasternak B, Ueda P, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, Gudbjörnsdóttir S, Hveem K, Jonasson C, Wintzell V, Melbye M, Svanström H. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study. *BMJ* 2019; 366:l4772.

Puymirat E, Aissaoui N, Cayla G, Lafont A, Riant E, Mennuni M, Saint-Jean O, Blanchard D, Jourdain P, Elbaz M, Henry P, Bataille V, Drouet E, Mulak G, Schiele F, Ferrières J, Simon T, Danchin N; FAST-MI investigators. Changes in One-Year Mortality in Elderly Patients Admitted with Acute Myocardial Infarction in Relation with Early Management. *Am J Med* 2017; 130(5):555-63.

Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2017; 389(10065):197-210.

Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(3):267-315.



Rossello X, Pocock SJ, Julian DG. Long-Term Use of Cardiovascular Drugs: Challenges for Research and for Patient Care. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(11):1273-85.

Sanf lix-Gimeno G, Peir  S, Ferreros I, P rez-Vicente R, Librero J, Catal -L pez F, Ortiz F, Tortosa-N cher V. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information systems in Valencia, Spain. *J Manag Care Pharm* 2013; 19(3):247-57.

Saunderson CE, Brogan RA, Simms AD, Sutton G, Batin PD, Gale CP. Acute coronary syndrome management in older adults: guidelines, temporal changes and challenges. *Age Ageing* 2014; 43(4):450-5.

Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Descotes-Genon V, Oettinger J, Ecarnot F, Bassand JP; Reseau de Cardiologie de Franche Comte. Changes in management of elderly patients with myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009; 30(8):987-94.

Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch MA, Cohrs S. H ufigkeiten und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbev kerung – Erbenisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013; 56:740-8.

Schoenenberger AW, Radovanovic D, Windecker S, Iglesias JF, Pedrazzini G, Stuck AE, Erne P; AMIS Plus Investigators. Temporal trends in the treatment and outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2016; 37(16):1304-11.

Shah N, Redline S, Yaggi HK, Wu R, Zhao CG, Ostfeld R, Menegus M, Tracy D, Brush E, Appel WD, Kaplan RC. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic preconditioning? *Sleep Breath* 2013; 17(2):819-26.

Smith SC Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, Gibbons RJ, Grundy SM, Hiratzka LF, Jones DW, Lloyd-Jones DM, Minissian M, Mosca L, Peterson ED, Sacco RL, Spertus J, Stein JH, Taubert KA; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124:2458-73.

Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21(1):57-64.

Statistisches Bundesamt - Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Datenquelle: MONICA/KORA-Herzinfarktregister Augsburg. Bonn; 30.03.2020 (<http://www.gbe-bund.de>), [Online abgerufen am 07.09.2020].

Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Bl mstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D; Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33:2569-619.

Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, Endresen K, Smith P, Aakhus S, Gjertsen E, Dahl-Hofseth O, Ranhoff AH, Gullestad L, Bendz B; After Eighty study investigators. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10023):1057-65.

Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37(42):3232-45.

Wallert J, Olsson EM, Pingel R, Norlund F, Leosdottir M, Burell G, Held C. Attending Heart School and long-term outcome after myocardial infarction: A decennial SWEDEHEART registry study. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27(2):145-54.

Wienbergen H, Gitt AK, Senges J. Versorgungsforschung bei akutem Herzinfarkt. *Clin Res Cardiol* 2007; Suppl 2:IV/1–IV/3.

Xu H, Li W, Yang J, Wiviott SD, Sabatine MS, Peterson ED, Xian Y, Roe MT, Zhao W, Wang Y, Tang X, Jia X, Wu Y, Gao R, Yang Y; CAMI Registry study group. The China Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry: A national long-term registry-research-education integrated platform for exploring acute myocardial infarction in China. *Am Heart J* 2016; 175:93-201.e3.

Zaman MJ, Stirling S, Shepstone L, Ryding A, Flather M, Bachmann M, Myint PK. The association between older age and receipt of care and outcomes in patients with acute coronary syndromes: a cohort study of the Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP). *Eur Heart J* 2014; 35(23):1551-8.

Zheng B, Yu C, Lv J, Guo Y, Bian Z, Zhou M, Yang L, Chen Y, Li X, Zou J, Ning F, Chen J, Chen Z, Li L; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Insomnia symptoms and risk of cardiovascular diseases among 0.5 million adults: A 10-year cohort. *Neurology* 2019; 93(23):e2110-20.

Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8:746-837.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

Aus Gründen der Lesbarkeit werden nur mehrfach benutzte Abkürzungen hier zusammengestellt. Sofern eine in der Fachliteratur gängige Abkürzung nur einmal im Text verwendet wurde, erfolgte die Ausschreibung an dieser Stelle im Text in Klammer, z.B. MACE, major adverse cardiac event

Abb.	Abbildung
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ESC	European Society of Cardiology
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
MONICA	Monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
Tab.	Tabelle
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## 7 Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt meinen Mentoren Herrn Prof. Dr. Jakob Linseisen und Frau Prof. Dr. Christa Meisinger am Lehrstuhl für Epidemiologie der LMU München am UNIKA-T und in der *Selbständigen Forschungsgruppe Klinische Epidemiologie* am Helmholtz Zentrum München, die meinen wissenschaftlichen Werdegang unterstützt und gefördert haben.

Ein besonderer Dank geht an Frau Prof. Dr. Christa Meisinger, Leiterin des KORA-Herzinfarktregisters am Klinikum Augsburg, die mir den Stellenwert der klinisch-epidemiologischen Registerforschung zum akuten Myokardinfarkt nahegebracht hat und stets für Fragen und Feedback zur Verfügung stand.

Meiner Kollegin Dr. Inge Kirchberger danke ich ganz herzlich für Ihre kollegiale Unterstützung und ihr zielstrebiges Engagement in der Umsetzung gemeinsamer Projekte am KORA-Herzinfarktregister.

Für die Bereitstellung der Daten als Grundlage für meine Forschung möchte ich mich bei allen für das KORA-Herzinfarktregister verantwortlichen Personen aus dem Klinikum Augsburg und dem Helmholtz Zentrum München bedanken, insbesondere bei Herrn Prof. Dr. Wolfgang von Scheidt, Frau Dr. Margit Heier, bei den Dokumentarinnen Frau Hildegard Golüke und Frau Ines Trentinaglia, und bei allen Mitarbeiterinnen bzw. Krankenschwestern des KORA-Herzinfarktregisters am Klinikum Augsburg.

## 8 Verzeichnis der habilitationsrelevanten Fachpublikationen

**Amann U**, Kirchberger I, Heier M, von Scheidt W, Kuch B, Peters A, Meisinger C. Acute myocardial infarction in the elderly: Treatment strategies and 28-day-case fatality from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87:680-8. DOI: 10.1002/ccd.26159

**Amann U**, Kirchberger I, Heier M, Thilo C, Kuch B, Peters A, Meisinger C. Predictors of non-invasive therapy and 28-day-case fatality in elderly compared to younger patients with acute myocardial infarction: an observational study from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16:151. DOI: 10.1186/s12872-016-0322-3

**Amann U**, Kirchberger I, Heier M, Thilo C, Kuch B, Meisinger C. Medication use in long-term survivors from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Intern Med* 2018; 47:62-68. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.08.011

Nairz F, Meisinger C, Kirchberger I, Heier M, Thilo C, Kuch B, Peters A, **Amann U**. Association of sleep disturbances within 4 weeks prior to incident acute myocardial infarction and long-term survival in male and female patients: an observational study from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18(1):235. DOI: 10.1186/s12872-018-0969-z

Colombo MG, Kirchberger I, **Amann U**, Heier M, Thilo C, Kuch B, Peters A, Meisinger C. Admission serum potassium concentration and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1):198. DOI: 10.1186/s12872-017-0635-x

Colombo MG, Kirchberger I, **Amann U**, Dinser L, Meisinger C. Association of serum potassium concentration with mortality and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25(6):576-95. DOI: 10.1177/2047487318759694

Kirchberger I, **Amann U**, Heier M, Thilo C, Peters A, Meisinger C. Factors Associated With Emergency Services Use by Patients With Recurrent Myocardial Infarction: From the Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Myocardial Infarction Registry. *J Cardiovasc Nurs* 2017; 32(4):409-18. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000359

Kirchberger I, **Amann U**, Heier M, Kuch B, Thilo C, Peters A, Meisinger C. Presenting symptoms, pre-hospital delay time and 28-day case fatality in patients with peripheral arterial disease and acute myocardial infarction from the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(3):265-73. DOI: 10.1177/2047487316676123