

Konsortialführung:	Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Förderkennzeichen:	01VSF18051
Akronym:	GenderVasc
Projekttitel:	Geschlechtsspezifische reale Versorgungssituation von Patienten mit arteriosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen in Deutschland
Autoren:	Eva Freisinger, Jeanette Köppe, Christian Günster, Holger Reinecke
Förderzeitraum:	1. März 2019 – 28. Februar 2022

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	2
II.	Abbildungsverzeichnis	3
III.	Tabellenverzeichnis	4
1.	Zusammenfassung	6
2.	Beteiligte Projektpartner	7
3.	Projektziele	8
3.1.	Hintergrund	8
3.2.	Primäre Arbeitshypothesen	9
3.3.	Sekundäre Arbeitshypothesen	10
4.	Projektdurchführung	11
5.	Methodik	13
5.1.	Methodik Datenanalyse und -verarbeitung	13
5.2.	Statistische Auswertung	14
6.	Projektergebnisse	20
6.1.	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit	20
6.1.1.	Bundesweite Analysen der Versorgungsepidemiologie	20
6.1.2.	Patientenzentrierte Longitudinalanalysen mit Daten des WIdO	25
6.2.	Koronare Herzkrankheit	35
6.2.1.	Bundesweite Analysen der Versorgungsepidemiologie	35
6.2.2.	Patientenzentrierte Longitudinalanalysen mit Daten des WIdO	39
6.3.	Zerebrovaskuläre arterielle Verschlusskrankheit und akuter Schlaganfall	49
6.3.1.	Bundesweite Analysen der Versorgungsepidemiologie	49
6.3.2.	Patientenzentrierte Longitudinalanalysen mit Daten des WIdO	54
7.	Diskussion der Projektergebnisse	58
7.1.	Periphere arterielle Verschlusskrankheit und kritische Extremitätenischämie	58
7.2.	Koronare Herzkrankheit und akuter Herzinfarkt	60
7.3.	Cerebrovaskuläre Verschlusskrankheit und akuter Schlaganfall	61
8.	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung	61
9.	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	63
10.	Literaturverzeichnis	67
11.	Anhang	69
12.	Anlagen	69

I. Abkürzungsverzeichnis

AAN -	American Academy of Neurology
Abb. -	Abbildung
ACE -	Angiotensin Converting Enzyme
AMI -	Akuter Myokardinfarkt
angio -	Diagnostische Angiographie der Becken- und Bein Gefäße
AOK -	Allgemeine Ortskrankenkasse
ARB -	Angiotensinrezeptorblocker
AT -	Antithrombotische Therapie (inkl. Vitamin K Antagonist, direkte orale Antikoagulation, Antiplättchen Therapie)
ATC -	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch(es) Klassifikationssystem
AWMF -	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
bzw. -	beziehungsweise
CA -	Coronary Angiography (Koronarangiographie)
CABG -	Koronararterielle Bypass-Operation
cAVK -	cerebrovaskuläre Verschlusskrankheit
CI -	Confidence Interval
CKD -	Chronic kidney disease
CLTI -	chronic limb threatening ischemia
CT -	Computertomographie
CVD -	Cardiovascular disease
DCB -	Drug-coated Balloon
DES -	Drug-eluting Stent
DESTATIS -	Statistisches Bundesamt
DGA -	Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V.
DGHO -	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DGK -	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DKFV -	Deutscher Kongress für Versorgungsforschung
doi -	Digital Object Identifier
ESC -	European Society of Cardiology
ESOC -	European Stroke Organisation Conference
EVR -	endovaskuläre Revaskularisation
FU -	Follow-Up
HR -	Hazard Ratio
HTX -	Herztransplantation
IC -	Claudicatio Intermittens
ICD-10-GM -	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
IMWi -	Institut für Medizinisches Wissensmanagement
ISC -	International Stroke Conference
KHEntgG -	Krankenhausentgeltgesetz
KHK -	Koronare Herzkrankheit
LEAD -	lower extremity arterial disease
MACCE -	cardiovascular and cerebrovascular events
MACE -	Major Adverse Cardiovascular Events
MALE -	Major Adverse Limb Events
MFA -	Medizinische Fachangestellte (m/w/d)
MRT -	Magnetresonanztomographie
n -	Anzahl der Probanden
n.s. -	nicht signifikant
NSTEMI -	non-ST-segment elevation myocardial infarction
opAVK -	periphere arterielle Verschlusskrankheit der oberen Extremität

OPS -	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR -	Odds Ratio
pAVK -	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI -	Perkutane Koronarintervention
RCT -	randomized controlled trial
Ref. -	Referenz
RF -	Rutherford
SGB V -	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
STEMI -	ST-elevation myocardial infarction
STRATOS -	STRengthening Analytical Thinking for Observational Studies
STROBE -	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TAH -	Thrombozytenaggregationshemmer
WiDO -	Wissenschaftliches Institut der AOK
WWU -	Westfälische Wilhelms-Universität

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verwendete Datenbasen	12
Abbildung 2: Methodik der biometrischen Datenauswertung	14
Abbildung 3: Risikofaktoren für das Eintreten der Endpunkte (A) Krankenhausmortalität (all-cause mortality) und (B) Amputation (aus Ref. GV1)	23
Abbildung 4: Medikamentöse Behandlung und Prognose von PatientInnen mit Claudicatio Intermittens (aus Ref. GV2)	26
Abbildung 5: Behandlung von PatientInnen mit kritischer Extremitätenischämie (aus Ref. GV4)	29
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Modelle mit Überlebenskurven bei PatientInnen mit kritischer Extremitätenischämie. (A) gesamte Kohorte, (B) bis (H) verschiedene Altersgruppen (aus Ref. GV4)	30
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Modelle mit Überlebenskurven bei amputierten PatientInnen mit und ohne vorheriger Revaskularisation (aus Ref. GV5)	33
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Modelle mit Überlebenskurven bei oPAVK (aus Ref. GV6)	34
Abbildung 9: Invasive Therapiestrategien bei stationären Behandlungsfällen mit STEMI (Panel A) und NSTEMI (Panel B) im Geschlechtervergleich (aus GV7)	37
Abbildung 10: Geschlechtsspezifischer Einfluss von Alter, Komorbiditäten und Behandlungsstrategien auf die Krankenhausmortalität bei hospitalisierten (A) STEMI und (B) NSTEMI PatientInnen (aus Ref. GV7)	38
Abbildung 11: Geschlechtsspezifische Versorgung von (A) STEMI PatientInnen und (B) NSTEMI PatientInnen mit leitliniengerechter Therapie nach Altersgruppen (aus Ref. GV7)	39
Abbildung 12: Histogramm von PatientInnen mit STEMI nach Alter und Geschlecht für verschiedene Index-Jahre (aus Ref. GV8)	40
Abbildung 13: Versorgung mit leitliniengerechter Medikation 90 Tage nach Krankenhausentlassung bei STEMI-PatientInnen (aus Ref. GV8)	43
Abbildung 14: Geschlechtsabhängiger Einfluss von leitliniengerechter Medikation auf das Gesamtüberleben STEMI-PatientInnen (aus Ref. GV8)	43

Abbildung 15: Versorgung mit leitliniengerechter Medikation bei PatientInnen, die 90 Tage nach einem STEMI gelebt haben, über einen Zeitraum von 5 Jahren (aus Ref. GV11).....	44
Abbildung 16: Einfluss des Geschlechts im adjustierten Modell auf die klinische Prognose nach Erstereignis eines STEMI (aus Ref. GV9)	46
Abbildung 17: Langzeitüberleben nach STEMI mit bestimmten Krebserkrankungen (aus Ref. GV12)	48
Abbildung 18: Einfluss des Geschlechts und von Erkrankungen auf die Krankenhaussterblichkeit bei stationären Schlaganfallpatienten (aus Ref. GV13)	51
Abbildung 19: Einfluss des Geschlechts und von Erkrankungen auf die Krankenhaussterblichkeit bei ischämischem Schlaganfall (aus Ref. GV14)	54
Abbildung 20: Histogramm von PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall und Thrombektomie nach Alter und Geschlecht (aus Ref. GV15)	55
Abbildung 21: Pflegebedürftigkeit nach Schlaganfall in Abhängigkeit von Alter und Co-Morbiditäten (aus Ref. GV15).	56
Abbildung 22: Einfluss von Geschlecht, Erkrankungen und Krankenhausbehandlung auf die Ein-Jahres-Sterblichkeit nach ischämischem Schlaganfall (aus Ref. GV15).	57
Abbildung 23: Geschlechtsabhängiges Langzeitüberleben in unterschiedlichen Altersgruppen nach einem ischämischen Schlaganfall und mechanischer Thrombektomie (aus Ref. GV15)	57

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Projektpartner	7
Tabelle 2: Teilprojekte und Aufgreifkriterien bei PatientInnen mit KHK und/oder Herzinfarkt.....	15
Tabelle 3: Teilprojekte und Aufgreifkriterien bei PatientInnen mit pAVK der unteren Extremität (gesamt oder unterteilt in Claudicatio Intermittens (IC) und kritischer Extremitätenischämie (CLTI)) und der oberen Extremität (opAVK).....	17
Tabelle 4: Teilprojekte und Aufgreifkriterien bei PatientInnen mit cerebrovaskulärer Verschlusskrankheit und/oder Schlaganfall.....	18
Tabelle 5: Komorbiditäten und Lebensstilparameter aller stationär behandelte pAVK-Fälle im Jahr 2019 (aus Ref. GV1)	21
Tabelle 6: Krankenhausbehandlung und Sterblichkeit nach Schwere der pAVK im Jahr 2019 (nach Ref. GV1)	22
Tabelle 7: Versorgungstrends der kathetergestützten Therapie bei pAVK (nach Ref. GV1).	24
Tabelle 8: Komorbiditäten, Lebensstilparameter und Primärbehandlung der hospitalisierten PatientInnen mit Claudicatio Intermittens, altersadjustierte Kohorte (nach Ref. GV2).....	25
Tabelle 9: Ergebnisqualität bei PatientInnen mit Claudicatio Intermittens 2 Jahre nach dem Indexaufenthalt (nach Ref. GV2)	27
Tabelle 10: Geschlechterverteilung bei kritischer Extremitätenischämie (nach Ref. GV4)	28

Tabelle 11: Leitliniengerechte Versorgung bei Index-Krankenhausaufenthalt und 2 Jahre nach Index-Krankenhausaufenthalt (aus Ref. GV4).....	28
Tabelle 12: Ergebnisqualität bei PatientInnen mit kritischer Extremitätenischämie 2 Jahre nach Index-Krankenhausaufenthalt (aus Ref. GV4).....	29
Tabelle 13: Verteilung der pAVK-Stadien und Amputationshöhe nach Geschlecht (aus Ref. GV5)	31
Tabelle 14: Vaskuläre Prozeduren vor und nach Amputation (aus Ref. GV5)	32
Tabelle 15: Stationäre Versorgung von PatientInnen mit opAVK (nach Ref. GV6)	34
Tabelle 16: Komorbiditäten und Lebensstilparameter der hospitalisierten STEMI und NSTEMI PatientInnen in den Jahren 2014-2017 (aus Ref. GV7)	36
Tabelle 17: Komorbiditäten und medikamentöse Vorbehandlung der hospitalisierten STEMI PatientInnen (aus Ref. GV8)	41
Tabelle 18: In-Hospital-Komplikationen und Outcome bei STEMI-PatientInnen (aus Ref. GV8)	42
Tabelle 19: Komorbiditäten und Lebensstilparameter der hospitalisierten STEMI PatientInnen (aus Ref. GV9)	45
Tabelle 20: Leitliniengerechte Versorgung bei Index-Krankenhausaufenthalt der hospitalisierten STEMI PatientInnen (aus Ref. GV9)	45
Tabelle 21: Komorbiditäten und Lebensstilparameter der hospitalisierten STEMI PatientInnen mit und ohne Krebs (aus Ref. GV12)	47
Tabelle 22: Leitliniengerechte Versorgung hospitalisierten STEMI PatientInnen mit und ohne Krebs (aus Ref. GV12)	48
Tabelle 23: Ergebnisqualität bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall (aus Ref. GV13)..	50
Tabelle 24: Komorbiditäten und Lebensstilparameter der hospitalisierten PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall (s. Ref. GV14).....	52
Tabelle 25: Geschlechtsspezifische In-Hospital-Versorgung und Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall (s. Ref. GV14)	53

1. Zusammenfassung

Hintergrund: Kardiovaskuläre Erkrankungen sind mit weitem Abstand die Hauptursachen für Hospitalisierungen und Todesfälle in den Industriestationen. Drei Entitäten sind hier von Bedeutung: Die koronare Herzerkrankung, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), und die cerebrovaskuläre Verschlusskrankheit (cAVK). Dabei gibt es bei allen dreien sowohl bei der Behandlung wie auch der Prognose erhebliche Geschlechtsunterschiede. Die Gründe dafür sind vielschichtig und letztlich im Detail noch ungeklärt. Von besonderem Interesse ist hierbei das sogenannte *Gender-Paradox*. Dies meint, dass Frauen zwar grundsätzlich seltener und später im Leben an kardiovaskulären Erkrankungen erkranken - wenn sie aber erkranken, haben sie oftmals eine schlechtere Prognose als Männer. Dies kann an dem höheren Lebensalter bei Erkrankung und auch an schwereren Komorbiditäten liegen, die Frauen dann aufweisen. Es könnte aber auch an geschlechtsspezifischen Faktoren oder an einer anderen Behandlung liegen. U.a. diese Fragen anhand großer epidemiologischer Daten näher zu charakterisieren und Hypothesen für weitere Studien zu generieren, war das Ziel von GenderVasc.

Methodik: Im Projekt wurden zwei Datenquellen verwendet: Die Datenbank des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) beinhaltet alle stationären Behandlungsfälle in Deutschland. Auf die Herz- und Gefäßmedizin bezogen werden pro Jahr ca. 2,5 Millionen Behandlungsfälle registriert. Diese wurde für bundesweite Querschnittsanalysen verwendet. Dem gegenüber umfasst die Datenbank des wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) detaillierte Daten des ambulanten, stationären und rehabilitativen Sektors der 25,5 Mio. Versicherten und erlaubt eine patientenbezogene Longitudinalanalyse über bis zu 10 Jahre.

Ergebnisse: Unsere Analysen zu den In-Hospital-Komplikationen aller deutschlandweiten Hospitalisierungen des DESTATIS (Herzinfarkt: 875.735 (30% Frauen); pAVK: 1.153.954 (37% Frauen); Schlaganfall: 1.882.930 (48% Frauen)) sowie bis zu 10 Jahre Nachverfolgungen mit den Daten des WIdO zeigen, dass Frauen deutlich älter zum Behandlungszeitpunkt waren (Herzinfarkt: 74 vs. 62 Jahren; pAVK: 76 vs. 70 Jahre; Schlaganfall: 79 vs. 73 Jahre, alle $p < 0,001$) - und dann deutlich häufiger relevante Komorbiditäten aufwiesen. Dabei wurden invasive und operative Behandlungsverfahren bei Frauen und Männern sehr unterschiedlich eingesetzt (z.B. Koronare Intervention bei ST-Hebungsinfarkt: 81% bei Männer vs. 74% bei Frauen, $p < 0,001$; kathetergestützte Revaskularisation bei pAVK: 54,4% vs. 54,9% bei Frauen $p < 0,001$; intrakranielle Thrombektomie bei Schlaganfall: Männern: 3,8% vs. 4,6% bei Frauen, $p < 0,001$). Auch erhielten Männer und Frauen in einem deutlich geringeren Anteil leitliniengerechte Medikamente, als dies eigentlich zu erwarten wäre (z.B. Einnahme von 4 indizierten Medikamenten 1 Jahr nach Herzinfarkt: 83,8% bei Männern vs. 77,7% bei Frauen, $p < 0,001$; Statineinnahme 2 Jahre nach Hospitalisierung aufgrund einer kritischen Extremitätenischämie (CLTI): 61,8% bei Männern vs. 50,8% bei Frauen, $p < 0,001$). Wenn man aber die In-Hospital- und Langzeitsterblichkeit in multivariaten Modellen untersuchte, war die adjustierte In-Hospital- und Langzeitsterblichkeit bei Frauen generell nicht höher als bei Männern; bei Patientinnen mit pAVK sogar geringer (CLTI: Hazard Ratio 0,95; 95% CI 0,94–0,96). In einigen Subgruppen (z.B. Frauen unter 40 Jahren mit Herzinfarkt) zeigte sich aber auch nach Adjustierung eine Übersterblichkeit, die nicht durch die verfügbaren Daten erklärbar war.

Diskussion: Unsere Analysen von ca. 4 Millionen PatientInnen mit den 3 großen kardiovaskulären Volkskrankheiten ergeben generell keinen Anhalt für einen geschlechtsspezifischen Faktor, der die Prognose von Frauen verschlechtert. Vielmehr war deren oft schlechtere Prognose durch höheres Lebensalter und dann häufigere Begleiterkrankungen erklärt. Allerdings war die medikamentöse und auch invasive Behandlung mit Standardtherapien insbesondere bei Frauen aber auch Männern noch überraschend unzureichend und sollte optimiert werden. In einigen Subgruppen, wie Frauen <40 Jahre mit Myokardinfarkt, ist aber weitere Forschung nötig, um die Ursachen für eine tatsächliche,

derzeit unerklärbare Übersterblichkeit zu finden. Diesbezüglich werden wir auch nach Abschluss der öffentlichen Förderung die Forschungsziele von GenderVasc weiter verfolgen.

2. Beteiligte Projektpartner

Der aktuelle Ansprechpartner Prof. Dr. H. Reinecke, Uniklinik Münster, bleibt auch der fachliche Ansprechpartner nach Projektende.

Tabelle 1: Beteiligte Projektpartner

Einrichtung	Projektpartner	Telefon, Fax, E-Mail	Verantwortlichkeit/ Rolle
Sektion Angiologie, Klinik für Kardiologie I, Medizinische Fakultät WWU Münster	Dr. med. Eva Freisinger <i>(Projektleitung bis 3/2020)</i>	Tel: 0251-83 44933 Fax: 0251-83 45101 eva.freisinger@ukmuenster.de	Projektleitung/ Konsortialführung (Kooperationspartner)
Klinik für Kardiologie I, Medizinische Fakultät WWU Münster	Prof. Dr. med. Holger Reinecke <i>(Projektleitung seit 3/2020)</i>	Tel: 0251-83 44999 Fax: 0251-83 45101 holger.reinecke@ukmunster.de	Projektdesign/ Projektleitung/ Dateninterpretation (Kooperationspartner)
Institut für Biometrie und Klinische Forschung, WWU Münster	Dr. rer. nat. Joachim Gerß	Tel: 0251-83 50662 Fax: 0251-83 55277 joachim.gerss@ukmuenster.de	Biometrie (Kooperationspartner)
WIdO - Wissenschaftliches Institut der AOK, Berlin	Christian Günster	Tel: 030-346462128 Fax: 030-346462144 christian.guenster@wido.bv.aok.de	Datenbasis/ Biometrie/ Datenanalyse (Konsortialpartner)
DGA - Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V., Berlin	Dr. med. Wulf Ito	Tel: 030-208 88831 Fax: 030-208 88833 info@dga-gefaessmedizin.de	Implementierung Ärzte/ wiss. Personal/ PatientInnen für pAVK (Unterstützer)
AWMF-IMWi - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Marburg	Dr. med. Monika Nothacker, MPH	Tel: 030-2009 7777 Fax: 06421-286 5465 nothacker@awmf.org	Implementierung Ärzte/ Wissenschaftler (Unterstützer)
Deutsche Gefäßliga e.V., Brühl	PD Dr. med. Christoph Kalka	Tel: 022-327699790 Fax: 0 22 32 / 76 99 899 info@deutsche-gefaessliga.de	Implementierung Patientenleitfäden für pAVK (Unterstützer)

Deutsche Herzstiftung e. V., Frankfurt am Main	Martin Vestweber	Tel. 069-955128-0 Fax 069-955128-313 info@herzstiftung.de	Implementierung Patientenleitfäden für KHK (Unterstützer)
--	---------------------	---	--

3. Projektziele

3.1. Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind mit weitem Abstand die Hauptursachen für Hospitalisierungen und auch Todesfälle in den Industrienationen. Drei Entitäten spielen hier eine besondere Rolle. Dies sind

- die koronare Herzerkrankung mit dem akuten Myokardinfarkt,
- die periphere arterielle Verschlusskrankheit mit der kritischen Extremitätenischämie
- und die zerebrovaskuläre Erkrankung mit dem akuten Schlaganfall.

Es war dabei lange bekannt, dass es sowohl hinsichtlich der Diagnostik, der Behandlung wie auch der Prognose bei diesen großen 3 Krankheitsentitäten erhebliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt. Die Gründe für diese Unterschiede sind vielschichtig und letztlich immer noch bei vielen Aspekten ungeklärt. Dies war die Motivation für dieses Forschungsprojekt **GenderVasc**. Von besonderem Interesse war und ist hierbei das sogenannte *Gender-Paradox*. Dies umschreibt, dass Frauen grundsätzlich seltener und später im Leben an kardiovaskulären Erkrankungen erkranken, meist erst im sehr hohen Lebensalter. Wenn sie aber erkranken, haben sie eine deutlich höhere Komplikationsrate und auch schlechtere Prognose als männliche Patienten. Zu den Ursachen für dieses Paradox gibt es viele Hypothesen: Z.B., dass dies nur an dem höheren Lebensalter bei Erkrankung und damit verbunden auch an mehr und schwereren Komorbiditäten liegt, die die Frauen zu diesem Zeitpunkt aufweisen. Natürlich wäre dies eine plausible Erklärung für die schlechtere Prognose. Es gibt aber auch Anhaltspunkte und Diskussionen, dass es geschlechtsspezifische - in diesem Fall frauenspezifische, z.B. hormonelle aber auch andere biologische - Faktoren geben könnte, die die schlechtere Prognose von Frauen im Erkrankungsfall erklären. Dies anhand großer epidemiologischer Daten näher zu charakterisieren und spezifische Hypothesen zu generieren, die dann in weiteren präklinischen und klinischen Studien angegangen werden können, war das übergeordnete Ziel von GenderVasc.

Im Folgenden soll die Bedeutung dieser drei großen kardiovaskulären Krankheitsentitäten, ihre Gemeinsamkeiten, aber auch ihre Unterschiede im geschlechts-fokussierten Kontext dieses Forschungsprojekts und mit Blick auf die bisher verfügbaren wissenschaftlichen Daten kurz dargestellt werden.

Die koronare Herzkrankheit (KHK) und der akute Myokardinfarkt, die zu über 200.000 stationären Behandlungsfällen pro Jahr in Deutschland führen (1), sind gemeinsam mit mehr als 35% (125.000 Sterbefälle pro Jahr) seit Jahrzehnten die Haupt-Todesursache in Deutschland (2). Dabei liegt die beobachtete Krankenhaus-Sterblichkeit von Frauen mit Myokardinfarkt mit 13,5% deutlich höher als die der männlichen Patienten mit 9,2% (1). Aber insbesondere langfristige Wirksamkeitsnachweise u.a. auch invasiver Therapie-Maßnahmen mit Blick auf eine messbare Ergebnisqualität fehlen, so dass Geschlechtsunterschiede in der Behandlung der KHK / des Myokardinfarkts in den Leitlinien derzeit allenfalls marginale Erwähnung finden. Bei den arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen sind weibliche Patientinnen sowohl in der Erprobung medikamentöser als auch katheterinterventioneller oder operativer Therapien im Rahmen von randomisierten klinischen Studien häufig unterrepräsentiert (3). Zudem zeichnen die derzeit vorliegenden klinischen Studien durch

hoch-selektionierte Patientenkollektive ein idealisiertes Bild fernab der tatsächlichen Versorgungsrealität (4).

Bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) liegt in mehr als der Hälfte der jährlich rund 270.000 stationär behandelten PatientInnen bereits eine weit fortgeschrittene, **kritische Extremitätenischämie (CTLI)** mit schlecht durchbluteten oder abgestorbenen Gewebeanteilen vor. Eine Wiederherstellung der Perfusion der betroffenen Extremität ist dabei nach derzeitiger Evidenzlage vordringlichst mit dem Ziel des Extremitätenerhaltes durchzuführen (5). Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe haben jedoch teils erhebliche Unterschiede in der Therapie bei männlichen und weiblichen PatientInnen mit pAVK nachgewiesen (6,7) im Sinne einer Unter- und Fehlversorgung. So werden im Stadium der kritischen Ischämie nur etwa 1/3 der PatientInnen überhaupt revascularisiert (8). Die Gründe hierfür sind unklar. Insbesondere männliche pAVK-Patienten weisen aber ein deutlich erhöhtes Risiko für Amputationen (+28%) und Sterblichkeit (+15%) gegenüber weiblichen Patientinnen gleicher Krankheitsschwere im 4-Jahresverlauf auf (9). Gezielte und detaillierte Analysen dieser Trends, wie sie jetzt im Rahmen des GenderVasc-Projektes erfolgten, waren daher dringend erforderlich, um die Ursachen der zu Grunde liegenden Versorgungsdefizite aufzudecken und anzugehen.

Die cerebrovaskuläre Verschlusskrankheit (cAVK) weist im Gegensatz zu den vorgenannten beiden Krankheitsentitäten aktuell die stärksten Steigerungszahlen in den Industrienationen auf. Sie ist angesichts der hohen und kontinuierlich steigenden Inzidenz **des akuten Schlaganfalls** mit ca. 262.000 PatientInnen pro Jahr (10) von großer Bedeutung für die Gesundheitssysteme. Die oft folgenschweren Residuen mit Paresen, kognitiven Defiziten und Einschränkungen in der Kommunikationsfähigkeit belasten sowohl die betroffenen Menschen als auch die sozialen Sicherungssysteme massiv. Dies unterstreicht die Notwendigkeit primärpräventiver Maßnahmen und geeigneter Prädiktionsmodelle. Insbesondere eine geschlechtsbezogene Risikostratifizierung an Hand von Begleitdiagnosen und epidemiologischen Kriterien ist in diesem Zusammenhang kaum untersucht (7).

Vor diesem Hintergrund wurden von uns folgende Fragestellungen und Arbeitshypothesen formuliert.

3.2. Primäre Arbeitshypothesen

1. Identifikation geschlechtsabhängiger Risikofaktoren für Komplikationen und Krankheitsprogression: Es bestand die Hypothese, dass bei männlichen und weiblichen PatientInnen mit arteriosklerotischen Herz- und Gefäßkrankheiten Unterschiede in Risikokonstellationen und in der Gewichtung einzelner Risikofaktoren vorliegen und diese maßgeblich das Risiko von Komplikationen und Krankheitsprogression bestimmen (6, 11). Eine Identifikation dieser Faktoren und eine – soweit möglich – geschlechtsspezifische Risikostratifizierung erlauben eine gezielte Einschätzung der Vulnerabilität gegenüber kardiovaskulären Ereignissen und ungünstigen Krankheitsverläufen, mit dem Zweck einen zielgerichteten Einsatz präventiver, diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen in diesen Risikopopulationen zu ermöglichen.

Im Einzelnen waren hier die Einflüsse der klassischen Komorbiditäten (arteriosklerotische Ausprägung und kardiovaskuläre Ereignisse, Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz, Dyslipidämie etc.) zu evaluieren (6), wobei auch nicht-klassische potenzielle Gefäß-Risikofaktoren (u.a. Herzinsuffizienz, Depression) analysiert wurden. Des Weiteren sollte der Einfluss von Lebensstilparametern (z.B. Nikotinabusus, Mobilität) auf den langfristigen Therapieerfolg untersucht werden. Darüber hinaus wiesen Voruntersuchungen darauf hin, dass die Wahl der Primärbehandlung (z.B. endovaskuläre vs. chirurgische Therapie; medikamentöses Regime, d.h. u.a. Statin, Antikoagulation, Antihypertensiva, Antidiabetika; fachärztliche Nachsorge etc.) mit geschlechtsdifferentem Nutzen behaftet zu sein scheint (7,9).

2. Leitlinienadhärenz in der Therapie der Grunderkrankung: Es bestand weiterhin die Hypothese, dass weibliche Patientinnen mit KHK, pAVK, und cAVK seltener eine leitliniengerechte Versorgung erhalten als männliche Patienten (12). Eine verzögerte Diagnostik in subklinischen Krankheitsstadien mag zudem zu der zeitlichen Latenz in der beobachteten Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen (13) beitragen und gleichzeitig deren Prognose auf Grund der dann bei Diagnosestellung vorliegenden fortgeschrittenen Krankheitsstadien oder bereits eingetretenen Akutereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall) ungünstig beeinflussen und zu dem oben erwähnten Gender-Paradox führen. Hierbei scheinen u.a. auch Informationsdefizite, sowohl bei den PatientInnen, wie auch den Primär-Behandlern eine führende Rolle zu spielen (14). Aber auch der Zugang zu zeitgerechten und leitlinienkonformen Therapiemaßnahmen differiert in Abhängigkeit von direkten und indirekten geschlechtsassoziierten Faktoren zum Teil erheblich. In wieweit diese abweichenden Versorgungspraktiken sich in messbaren, krankheitsbezogenen als auch gesundheitsökonomischen Parametern widerspiegeln (7), wurde nun in GenderVasc untersucht.

3. Identifikation und systematische Auswertung von Parametern der Ergebnisqualität: Bei den nun durchgeführten Auswertungen standen medizinische Endpunkte, die aus wissenschaftlichen Publikationen als Standards bekannt sind und regelhaft verwendet werden, im Vordergrund. Dies waren insbesondere die Sterblichkeit, *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE), und *Major Adverse Limb Events* (MALE). Ziel dieses Projekts war zusätzlich die Analyse der aktuellen Versorgungsqualität in Deutschland, mit dem Zweck der Identifikation von Verbesserungsansätzen bei der Behandlung der großen Volkskrankheiten KHK, cAVK und pAVK. Dabei müssen die o.g. medizinischen Endpunkte nicht unbedingt geeignet sein, um auch eine Ergebnisqualität in der Versorgung messbar zu machen. Daher war es ein weiteres Ziel dieses Projektes, gezielt nach geeigneten Parametern für die Messung der Ergebnisqualität zu suchen, um dann in einem zweiten Schritt Einflussgrößen für das Erreichen einer solchen - guten oder auch verbesserungsbedürftigen - Ergebnisqualität zu identifizieren (z.B. Medikamentenadhärenz (15), Gefäßuntersuchungen zur Vermeidung von Amputation (8)). Angesichts der gewählten unterschiedlichen Ansätze mit Daten des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS; Querschnittsansatz; komplette Kohorte der Bundesrepublik Deutschland) und des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO; Longitudinalansatz; 25,5 Mio Versicherte als Stichprobe, die sektorenübergreifend und über 10 Jahre zu verfolgen waren) konnte hier auf eine umfangreiche Palette von Qualitätsparametern sowie deren möglichen Einflussgrößen zurückgegriffen werden. Bei der Analyse der Ergebnisqualität wurden auch Parameter wie Länge des Krankenhausaufenthalts und durchschnittliche Kosten des Krankenhausaufenthalts im zeitlichen Verlauf und differenziert nach Ausprägung einer Erkrankung und Geschlecht betrachtet. Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv. Diese Parameter sind zur Einschätzung zukünftiger Entwicklungen im Gesundheitswesen, besonders im Hinblick auf die Zunahme des Anteils älterer und multimorbider PatientInnen in Deutschland, wichtig.

3.3. Sekundäre Arbeitshypothesen

1. Geschlechtsspezifische Unterschiede in hohen Altersgruppen: Angesichts des demographischen Wandels und soziodemographischer Faktoren verschiebt sich die Altersstruktur mit zunehmender Lebenserwartung bei Männern und Frauen erheblich. Somit steigen nicht nur Inzidenz und Prävalenz arteriosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen (KHK, cAVK, pAVK), sondern das zu behandelnde Patientenkollektiv der chronisch Erkrankten wird immer älter und multimorbider. Die Behandlung der PatientInnen im hohen Lebensalter ist angesichts der hohen Gebrechlichkeit anspruchsvoll, und Therapiewirksamkeiten und Risiken dieser Altersgruppen sind kaum in größerem Umfang untersucht. Die Prognose dieser PatientInnen unterliegt neben den rein

krankheitsassoziierten Parametern weiteren Faktoren, u.a. der poststationären Versorgungsstruktur (Nachsorgeprogramme, Rehabilitation, weitere häusliche Versorgung/ Unterbringung, Mobilität zum Entlasszeitpunkt etc.). So haben Studien an pAVK-PatientInnen im Alter von >90 Jahren gezeigt, dass trotz primär erfolgreichem revaskularisierendem Eingriff nur ca. 72% der PatientInnen das Krankenhaus in die Eigenversorgung zu Hause verlassen können (16). Ein Grund dafür mag sein, dass eine Verbesserung der Mobilität durch die operativen oder endovaskulären Eingriffe bei alten PatientInnen erst ca. 3 Monate nach dem Eingriff zu erwarten ist (17). Dem gegenüber bestehen bei PatientInnen fortgeschrittenen Alters eine deutlich verlängerte Liegedauer und ca. 10% höhere Krankenhauskosten (18). Diese Anhaltspunkte unterstreichen den Bedarf an umfassenden Versorgungsdaten, um die wissenschaftliche Grundlage für eine möglichst optimale Indikationsstellung invasiver Eingriffe in der Subgruppe der Octa- und Nonagenarians zu schaffen und Nachsorgestrukturen zu verbessern. Eine Fragestellung behandelte daher die geschlechtsspezifische Versorgung mit invasiven Therapie-Maßnahmen bei akuten kardiovaskulären Erkrankungen in verschiedenen Altersgruppen und der Einfluss dieser Therapie auf die Krankenhaus-Sterblichkeit. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der altersabhängigen Analyse der Akut-Versorgung von SchlaganfallpatientInnen und deren Prognose.

- 2. Versorgungstrends:** Der rasante medizinische Fortschritt in der Entwicklung neuer Therapieansätze führt zwangsläufig zu einer Veränderung der Versorgungsstruktur (19). So gewinnt beispielsweise die endovaskuläre Behandlung der intrakraniellen Gefäße in der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls auf Grund guter klinischer Ergebnisse immer mehr an Bedeutung, wohingegen die Leitlinienempfehlungen hinsichtlich einer invasiven (operativen oder endovaskulären) Behandlung von asymptomatischen Stenosen der extrakraniellen Halsgefäße (Carotisstenose) bei nicht unerheblichem periprozeduralen Risiko zunehmend restriktiv sind. Die den derzeitigen Empfehlungen zu Grunde liegenden Daten basieren auf der Extrapolation selektiver Erhebungen mit kleiner Fallzahl. Es wurde daher untersucht, in wieweit derzeitige Therapiestandards sich über die Zeit verändern und wie dies wesentliche Endpunkte wie Sterblichkeit und andere schwerwiegende Komplikationen beeinflusst.

4. Projektdurchführung

Das Projekt GenderVasc wurde geplant und durchgeführt als eine retrospektive, rein beobachtende, aber sektorenübergreifende Analyse von administrativen Routedaten auf nationaler Ebene im Bereich der kardiovaskulären Medizin. Die Grundlagen für alle diese Auswertungen sind die detaillierten Gesundheitsdaten aller in Deutschland stationär behandelten PatientInnen, die gemäß den gesetzlichen Vorgaben (u.a. §21 KHEntgG) an die Kostenträger und das statistische Bundesamt (DESTATIS) übermittelt werden müssen.

Dabei wurden die verfügbaren Sekundär-Daten des DESTATIS für eine Querschnitts-Analyse aller hospitalisierten Fälle in der Bundesrepublik Deutschland bei den jeweiligen Krankheitsentitäten verwendet. Ergänzt wurde dies durch eine Longitudinalanalyse der Langzeitverläufe von PatientInnen der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK), die über das Wissenschaftlichen Institut der Allgemeinen Ortskrankenkasse (WIdO) zur Verfügung gestellt wurden und eine Nachbeobachtung über bis zu 10 Jahre erlauben. Den Schwerpunkt der Analysen bildeten die Ermittlung geschlechtsspezifischer Unterschiede in Risikoprofil, Diagnostik- und Therapieverfahren kardiovaskulärer Erkrankungen und damit verbundene Auswirkungen auf die kurz- und langfristige Prognose der PatientInnen.

Die Vollständigkeit und Validität der Datenbasis ist aufgrund der gesetzlichen Rahmenbedingungen entsprechend sehr hoch. Die Datenbasis des DESTATIS umfasst dabei Informationen über klinische Parameter (Haupt- und Nebendiagnosen, Komplikationen,

Krankheitsstadien, etc.), umfassende Daten bezüglich der angewendeten diagnostischen und therapeutischen Prozeduren, der In-Hospital-Prognosen (z.B. In-Hospital-Sterblichkeit, MACE und MALE, wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Amputationen) und auch die Behandlungskosten aller stationären Behandlungsfälle. Diese cross-sektionale Analyse erlaubt eine präzise Einschätzung von Auswirkungen demographischer Entwicklungen und Trends auf den Gesundheitssektor und - bezogen auf die vorliegende Fragestellung - eine belastbare Analyse der geschlechtsspezifischen Versorgungssituation im stationären Gesundheitssektor. Eine Auswertung dieser Daten erfolgte für den großen und bedeutsamen Bereich der Herz- und Gefäßmedizin und umfasste im Wesentlichen die koronare Herzkrankheit mit Herzinfarkt, die cerebrale arterielle Verschlusskrankheit mit Schlaganfall und die periphere arterielle Verschlusskrankheit mit der kritischen Extremitätenischämie.

Die zweite Datenquelle - die vom WIdO bereitgestellten anonymisierten AOK- Routinedaten mit Patientendaten ihrer ca. 25,5 Millionen Versicherten (ca. 30% der Gesamtbevölkerung) - umfasst neben stationären Behandlungsdaten auch wichtige nicht-kodierbare Behandlungsdetails (z.B. Medikation, Parameter eines möglichen Krankheitsprogresses, ambulante Therapieverfahren) sowie Angaben zu den Gesundheitskosten auch im ambulanten Bereich und im Langzeitverlauf (insbesondere Heilmittel, Pflegestufen). Da die Daten hier Patienten-bezogen vorliegen, war eine rückwirkende Analyse über bis zu 10 Jahre möglich (sog. Beobachtungszeitraum). Basierend auf der AOK Datenbasis konnte somit eine detaillierte longitudinale Analyse der individuellen Krankheitsverläufe erfolgen. Hierbei wurden insbesondere geschlechtsabhängige Unterschiede in der Langzeitprognose in Abhängigkeit von verschiedenen Behandlungskonzepten sowie Fehlversorgungen identifiziert. Abbildung 1 gibt eine Übersicht über die beiden Datenbasen und die verschiedenen, jeweils verfügbaren Daten.

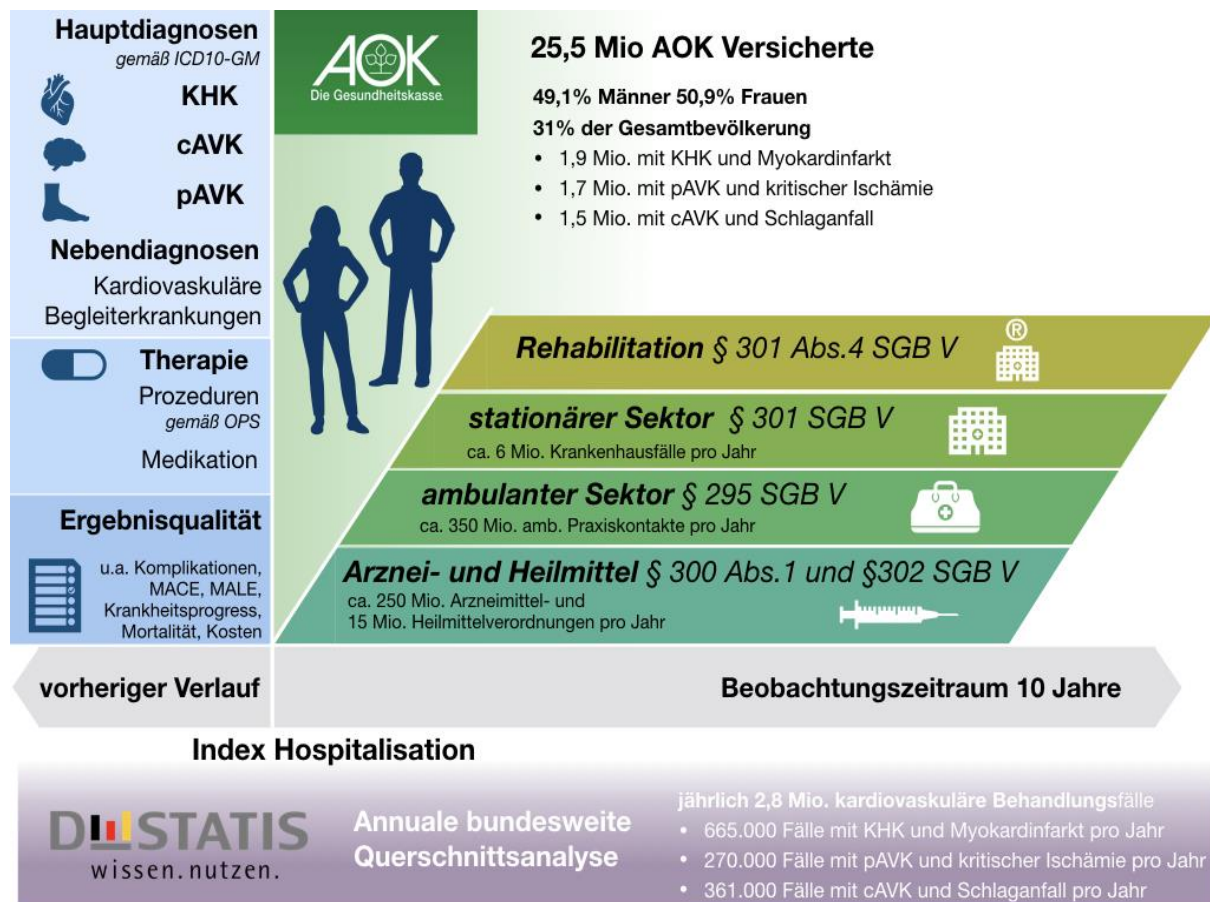


Abbildung 1: Verwendete Datenbasen

5. Methodik

Die spezifischen Darstellungen der Methoden orientiert sich an den wissenschaftlichen Berichtsstandards der STROBE-Checkliste für Kohortenstudien. Wie oben erläutert, standen im Projekt zwei Datenquellen zur Verfügung.

Die Datenbank des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) repräsentiert die stationären Behandlungsfälle auf bundesweiter Ebene. Auf den Bereich der Herz- und Gefäßmedizin bezogen werden pro Jahr ca. 2,8 Millionen Behandlungsfälle registriert, davon ca. 665.000 Fälle mit einer Haupt- und/oder Nebendiagnose von koronarer Herzkrankheit (einschl. Herzinfarkt), ca. 361.000 Fälle mit cerebraler arterieller Verschlusskrankheit (einschl. Schlaganfall) und ca. 270.000 Fälle mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (einschl. kritischer Extremitätenischämie).

Die Datenbank der AOK umfasst ca. 25,5 Millionen Versicherte; davon werden jährlich bei ca. 3,4 Millionen PatientInnen eine Diagnose aus dem kardiovaskulären Bereich (ca. 1,9 Millionen mit KHK, 1,5 Millionen mit cAVK und ca. 1,7 Millionen mit pAVK) erfasst. Das Geschlechtsverhältnis innerhalb der AOK-Versicherten ist nahezu ausgeglichen (49,1% der Versicherten sind männlich). Die AOK-Routinedaten wurden vom WIdO bereitgestellt und bestanden aus den Versichertenstammdaten (nach §288 SGB V) sowie aus Leistungs-, Diagnose- und Kostendaten aus den Bereichen:

- Krankenhausversorgung (nach §301 SGB V),
- ambulant-ärztliche Versorgung (nach §295 SGB V),
- Arzneimittel (nach §300 Abs. 1 SGB V),
- Reha (nach §301 Abs. 4 SGB V) und
- Heilmittel (nach §302 SGB V).

5.1. Methodik Datenanalyse und -verarbeitung

Die DESTATIS-Datenbank umfasst die Gesamtheit aller stationären Krankenhausbehandlungen in Deutschland. Die Datenstruktur liegt standardisiert mit ICD-10 GM-codierten Diagnosen (Hauptdiagnosen, Nebendiagnosen, Komplikationen) und OPS-codierten Prozeduren (endovaskulär, operativ, teils medikamentös) vor. Darüber hinaus bietet die Datenbank umfangreiche Informationen zu den bundesweiten Fall- und Diagnosebezogenen Kosten sowie zur Liegedauer. Die im Projekt GenderVasc definierten Ziel-Diagnosen des kardiovaskulären Bereichs wurden durch die ischämische Herzkrankheit (ICD10 I20-25), cerebrovaskuläre Erkrankungen (ICD10 I60-69) sowie die peripher-arteriellen arteriosklerotischen Erkrankungen (ICD10 I70-79) definiert. Die Datenabfrage erfolgte mit speziell auf die jeweiligen Hypothesen zugeschnittenen Programm-Skripten. Um eine Anonymisierung der Daten sicherzustellen, erfolgten die statistischen Auswertungen über eine kontrollierte Datenfernverarbeitung (KDFV), d.h. ohne direkten Zugang zu den Grunddaten. Dafür übermittelte das DESTATIS Strukturdatensätze, die in Aufbau und Merkmalsausprägungen dem Originalmaterial gleichen. Mit Hilfe dieser Strukturdatensätze wurden Auswertungsprogramme (Syntax-Skripte) mit der Software SAS® erstellt, die das DESTATIS anschließend auf die Originaldaten angewendet hat. Die statistischen Auswertungen umfassten auch multivariate logistische Regressionsanalysen. Die vom DESTATIS zur weiteren Analyse zur Verfügung gestellten Daten lagen anonymisiert in aggregierter Form vor. Geschlechtsbezogene Auswertungen über den Zeitraum von 2010 bis 2019 wurden in Hinblick auf Trendanalysen der Behandlungsstrategien, epidemiologische Gesundheitsentwicklungen (Risikoprofile) und bundesweite Kostenanalysen für den stationären Behandlungssektor durchgeführt.

Die Datenbank der AOK bietet Zugriff auf detaillierte Daten des ambulanten, stationären und rehabilitativen Sektors der 25,5 Millionen Versicherten (Abb. 1). Die Datenstruktur liegt ebenfalls standardisiert mit ICD-10 GM-codierten Diagnosen (Hauptdiagnosen,

Nebendiagnosen, Komplikationen) und OPS-codierten Prozeduren (endovaskulär, operativ) vor. Darüber hinaus bietet die Datenbank detaillierte Daten zum medikamentösen Therapieregime der PatientInnen, zur poststationären Behandlung und zum Langzeitverlauf (bis zu 10 Jahre). Die Daten liegen in anonymisierter Patienten-bezogener Form in CSV-Dateien vor. Geschlechtsbezogene Auswertungen in Form von longitudinalen Kohortenanalysen, insbesondere in prädefinierten Patientengruppen (z.B. Frauen mit Herzinfarkt im Alter <50 Jahre) erlaubten die Analyse des Einflusses umschriebener Risikofaktoren und Behandlungsvariablen auf die In-Hospital- und Langzeitprognose (Abb. 2).

Primäre Zielgrößen der geplanten geschlechtsbezogenen Analysen waren die Sterblichkeit, das Auftreten von sog. schweren kardialen Komplikationen (MACE, inkl. Myokardinfarkt, Bypass-Operation, Kathetereingriffe u.a.) und Extremitäten-bezogene Komplikationen (MALE, inkl. Amputation, periphere Bypass-Operation u.a.) sowie Schlaganfall in der In-Hospital-Periode und im Follow-up.

Sekundäre Zielgrößen waren u.a. Nutzenanalysen von spezifischen Therapiemaßnahmen (kathetergestützt-endovaskulär, operativ, medikamentös-konservativ), Kurz- und Langzeitkomplikationen (u.a. Infektionen, Bluttransfusionen, lokale Gefäßkomplikationen, Niereninsuffizienz), Sektoren-bezogene Versorgungsausgaben, stationäre Verweildauer, Dauer von Arbeitsunfähigkeit sowie Pflegebedürftigkeit.

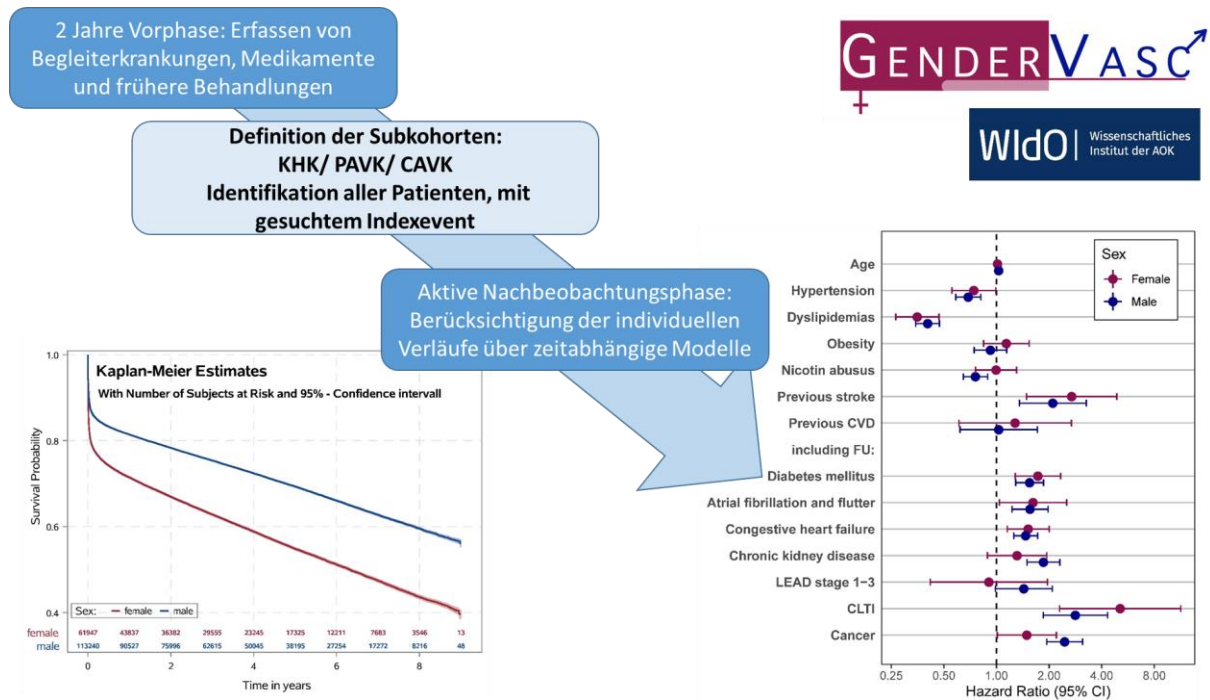


Abbildung 2: Methodik der biometrischen Datenauswertung

5.2. Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen wurden von qualifiziertem Fachpersonal gemäß den Leitlinien und Empfehlungen der *Guten Epidemiologischen Praxis* der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie sowie gemäß den Leitlinien der STRATOS-Initiative („STRengthening Analytical Thinking for Observational Studies“) durchgeführt.

In mehreren Subprojekten wurden verschiedene Patientenkohorten (siehe Tabellen 2 - 4) untersucht und die geplante statistische Methodik in geeigneter Weise angewandt. Die jeweiligen Patientenkollektive wurden von den klinischen Projektpartnern über selektierte ICD-10, OPS- bzw. ATC-Codes definiert. Bei Analysen auf Patientenbasis wurden PatientInnen mit dem ersten Auftreten eines Codes innerhalb des Indexzeitraumes in die Kohorte aufgenommen. Bei Analysen auf Fallbasis wurde jeder Fall mit einem entsprechenden Code gewertet. Überlappende oder zeitig nahtlos aneinandergrenzende stationäre

Krankenhausaufenthalte wurden in der Regel wie ein einzelner Aufenthalt behandelt. Je nach Subprojekt wurde eine Baselinephase von 2-4 Jahren definiert, in der ausgehend vom Indexfall alle ICD-10, OPS- und ATC-Codes nach klinisch relevanten Komorbiditäten und Risikofaktoren durchsucht wurden.

Die statistischen Auswertungen umfassten eine deskriptive Darstellung der Patientenpopulation hinsichtlich demografischer und klinischer (Verlaufs-)Parameter anhand von definierten primären und sekundären Zielgrößen inkl. einer Beschreibung der geschlechtsspezifischen und geschlechtsassoziierten Versorgungssituation.

Tabelle 2: Teilprojekte und Aufgreifkriterien bei PatientInnen mit KHK und/oder Herzinfarkt

Subkohorte	Date nque lle	Definition	Ausschlusskriterien	Indexzeit raum	Ende Beobach tungszeit raum	Fallzahl
STEMI und Cancer	AOK	I21.0; I21.1; I21.2; I22.0; I22.1; I22.8	<ul style="list-style-type: none"> Alter <18 Jahre Vorphase < 2 Jahre Inkonsistente Stammdaten 	01/2010 – 12/2017	12/2018	175.262
STEMI	AOK	I21.0, I21.1, I21.2, I22.0, I22.1, I22.8	<ul style="list-style-type: none"> Alter <18 Jahre Vorphase < 2 Jahre inkonsistente Stammdaten 	01/2010 – 12/2017	12/2018	175.187
STEMI und CKD	AOK	I21.0, I21.1, I21.2, I22.0, I22.1, I22.8	<ul style="list-style-type: none"> Alter <18 Jahre Vorphase < 2 Jahre inkonsistente Stammdaten 	01/2010 – 12/2017	12/2018	175.187
Langzeit- prognose Medika- mente bei STEMI und CKD	AOK	I21.0, I21.1, I21.2, I22.0, I22.1, I22.8	<ul style="list-style-type: none"> Alter <18 Jahre Vorphase < 2 Jahre inkonsistente Stammdaten FU-Zeit < 90 Tage 	01/2010 – 12/2018	12/2019	157.663
Erstinfarkte	AOK	I21.0, I21.1, I21.2, I22.0, I22.1, I22.8	<ul style="list-style-type: none"> Alter <18 Jahre Vorphase < 2 Jahre Inkonsistente Stammdaten Frühere Diagnose AMI, KHK Frühere koronare Intervention 	01/2014 – 12/2015	12/2018	17.444

Linksherz- unter- stützung	AOK	Kontroll- Gruppe: R57.0 mit I21.-, I22.- oder I50.- Intervention s-Gruppen OPS 8-839.4, 8- 852.3	<ul style="list-style-type: none"> • Alter <18 Jahre • Vorphase < 2 Jahre • inkonsistente Stammdaten 	01/2010 – 12/2018	12/2019	40.897
HTX	AOK	5-375.0	<ul style="list-style-type: none"> • Alter <18 Jahre • Vorphase < 2 Jahre • inkonsistente Stammdaten 	01/2010 – 12/2018	12/2019	694
Junge STEMI	AOK	I21.0, I21.1, I21.2, I22.0, I22.1, I22.8	<ul style="list-style-type: none"> • Alter <18 od. >60 Jahre • Vorphase < 2 Jahre • inkonsistente Stammdaten 	01/2010 – 12/2018	12/2019	59.401
STEMI vs NSTEMI	AOK	I21.0, I21.1, I21.2, I22.0, I22.1, I22.8, I21.3, I21.4, I21.9, I22.9	<ul style="list-style-type: none"> • Alter <18 Jahre • Vorphase < 2 Jahre • inkonsistente Stammdaten 	01/2010 – 12/2018	12/2019	544.529
Hämato- logische Tumore	AOK	I21.0, I21.1, I21.2, I22.0, I22.1, I22.8, I21.3, I21.4, I21.9, I22.9	<ul style="list-style-type: none"> • Alter <18 Jahre • Vorphase < 2 Jahre • inkonsistente Stammdaten • andere Krebsdiagnose 	01/2010 – 12/2018	12/2019	439.716
STEMI/ NSTEMI	Destatis	I21.0, I21.1, I21.2, I22.0, I22.1, I22.8, I21.3, I21.4, I21.9, I22.9	<ul style="list-style-type: none"> • Alter <18 Jahre • inkonsistente Stammdaten 	01/2014 – 12/2017	12/2017	875.735
Junge STEMI	Destatis	I21.0, I21.1, I21.2, I22.0, I22.1, I22.8	<ul style="list-style-type: none"> • Alter <18 od. >60 Jahre • inkonsistente Stammdaten 	01/2010 – 12/2019	12/2019	718.160

Zunächst wurden univariable inferenz-statistische Verfahren eingesetzt. Bei binären Zielgrößen wurde der χ^2 -Test angewendet und bei stetigen Zielgrößen in Abhängigkeit von der Verteilung entweder Student's t-Test oder der nichtparametrische Wilcoxon-Test. Im Fall von Ereigniszeiten wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und der Log-Rank-Test angewendet; bei konkurrierenden Risiken wurde die kumulative Inzidenz jedes Ereignisses mit Hilfe des Aalen-Johansen-Schätzers bestimmt und Gray's Test angewendet.

Aufbauend auf den univariablen Ergebnissen wurden anschließend multivariable Regressionsanalysen zur Adjustierung von Einflussgrößen durchgeführt. Mögliche Einflussgrößen wie Patienten-bezogene demographische und klinische Parameter, Patienten-unabhängige Faktoren hinsichtlich diagnostischer oder therapeutischer Prozeduren oder hinsichtlich der Versorgungsstrukturen wurden auf Basis von klinischen Überlegungen festgelegt. In jeder Analyse wurde explizit untersucht, ob es Interaktionen des Geschlechts mit anderen Einflussgrößen gab. Für binäre Zielgrößen wurden logistische Regressionsmodelle verwendet. Für Ereigniszeiten wurden Cox-Regressionsmodelle verwendet, ggf. für konkurrierende Risiken.

Tabelle 3: Teilprojekte und Aufgreifkriterien bei PatientInnen mit pAVK der unteren Extremität (gesamt oder unterteilt in Claudicatio Intermittens (IC) und kritischer Extremitätenischämie (CLTI)) und der oberen Extremität (opAVK)

Subkohorte	Datensquelle	Definition	Ausschlusskriterien	Indexzeitraum	Ende Beobachtungszeitraum	Fallzahl
IC	AOK	I70.20, I70.21 (bis 2014); I70.20, I70.21, I70.22 (ab 2015)	<ul style="list-style-type: none"> Alter <18 Jahre Vorphase < 2 Jahre inkonsistente Stammdaten Vorherige Diagnose CLTI oder Amputation 	01/2014 – 12/2015	12/2018	42.197
CLTI	AOK	I70.22, I70.23, I70.24 (bis 2014); I70.23, I70.24, I70.25 (ab 2015)	<ul style="list-style-type: none"> Alter <18 Jahre Vorphase < 2 Jahre inkonsistente Stammdaten 	01/2010 – 12/2017	12/2018	199.953

Ampu- tation	AOK	170.20, 170.21, 170.22, 170.23, 170.24 (bis 2014); 170.20, 170.21, 170.22, 170.23, 170.24, 170.25 (ab 2015) Mit einem der OPS-Codes 5-864, 5-865, 5-866.3, 5-866.4, 5-866.5	<ul style="list-style-type: none"> • Alter <18 Jahre • Vorphase < 2 Jahre • inkonsistente Stammdaten 	01/2010 – 12/2018	12/2019	66.424
opAVK	AOK	170.25 (bis 2014); 170.26 (ab 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Alter <18 Jahre • Vorphase < 2 Jahre • inkonsistente Stammdaten 	01/2010 – 12/2018	12/2019	3.196
pAVK	Destatis	170.20, 170.21, 170.22, 170.23, 170.24 (bis 2014); 170.20, 170.21, 170.22, 170.23, 170.24, 170.25 (ab 2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Alter <18 Jahre • inkonsistente Stammdaten 	01/2014 – 12/2019	12/2019	1.153.954

Bei unvollständigen Verlaufsdaten wurden die Daten am Ende des Beobachtungszeitraumes zensiert. Komorbiditäten wurden ggf. zeitabhängig modelliert, um ihr Auftreten während der Langzeitnachbeobachtung zu berücksichtigen. Im Fall konkurrierender Ereignisse wurde das *subdistributional Hazard Ratio* des jeweiligen Ereignisses berechnet. Die oben genannten Analysen wurden als Sensitivitätsanalysen ggf. mit einer gematchten Kohorte wiederholt, die anhand von *Propensity-Score-Matching* gewonnen wurde.

Tabelle 4: Teilprojekte und Aufgreifkriterien bei PatientInnen mit cerebrovaskulärer Verschlusskrankheit und/oder Schlaganfall

Subkohorte	Date nque lle	Definition	Ausschlusskriterien	Indexzei traum	Ende Beobacht ungszeit- raum	Fallzahl
Intra- kraniale Throm- bektomie	AOK	ICD I63, I64 <u>und</u> OPS 8- 836.80, 8- 836.8	<ul style="list-style-type: none"> • Alter <18 Jahre • Vorphase < 2 Jahre • inkonsistente Stammdaten 	01/2010 – 12/2018	12/2019	18.506

Stroke	Desta tis	I60-I64	<ul style="list-style-type: none"> • Alter <18 Jahre • inkonsistente Stammdaten 	01/2014 – 12/2019	12/2019	1.882.930
---------------	--------------	---------	--	-------------------------	---------	-----------

Für die deskriptive Auswertung der Medikamentenadhärenz nach STEMI und der Pflegebedürftigkeit nach Thrombektomie wurden Mehrstadienmodelle verwendet. Im Falle der Medikamentenadhärenz wurden die Verordnungen der jeweiligen Medikamente über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum analysiert. Die möglichen Zustände eines Patienten / einer Patientin sind/waren: lebend ohne Beeinträchtigung, lebend mit Beeinträchtigung, lebend zu Hause, lebend in stationärem Pflegeheim oder Tod. Beim Versterben erreicht der/die PatientIn einen „absorbierenden“ Zustand, d.h. die Beobachtung endet. Bis dahin kann ein/e PatientIn dynamisch zwischen mehreren möglichen Zuständen wechseln (Therapie ja/nein, Anzahl Medikamente 0-4). Im Falle der Pflegebedürftigkeit ist ein Wechsel in einen günstigeren Zustand ausgeschlossen. Für jeden der möglichen Zustände eines Patienten / einer Patientin wurde die *acutal state probability* als (zeitabhängiges) Maß für die Rate an PatientInnen im jeweiligen Zustand mittels Aalen-Johansen Schätzung bestimmt (mit 95% Konfidenzintervall). Es wurden keine statistischen Signifikanztests durchgeführt.

Genauer wurden die primären und sekundären Fragestellungen mit den folgenden Methoden untersucht:

Identifikation geschlechtsabhängiger Risikofaktoren für Komplikationen und Krankheitsprogression & Identifikation und systematische Auswertung von Parametern der Ergebnisqualität:

Zur Identifikation geschlechtsabhängiger Risikofaktoren wurden Cox- und logistische Regressionsmodelle genutzt, welche explizit für alle Einflussgrößen (Begleiterkrankungen, z.B. Diabetes mellitus, Risikofaktoren, z.B. Bluthochdruck, Lebensstilparameter, z.B. Nikotinabusus) Interaktionsterme mit dem Geschlecht beinhalteten. Zielgrößen waren hierbei klinisch relevante Ereignisse, z.B. Sterblichkeit, *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE), und *Major Adverse Limb Events* (MALE), Amputation, Bleeding, Progress (IC zu CLTI). Alle analysierten Parameter und Zielgrößen konnten über ICD-Codes erfasst werden. Die ICD-Codes für den Lebensstilparameter Mobilität waren jedoch unzureichend kodiert, so dass eine Auswertung dieser Daten entgegen der primären Arbeitshypothese zum Einfluss von Lebensstilparametern nicht erfolgen konnte.

Zusätzlich tragen diese multivariablen Analysen zur Auswertung von Parametern der Ergebnisqualität bei. Als Parameter, welche über ICD-Codes erfasst wurden, wurden die Pflegebedürftigkeit und die Kosten sowie die Länge des Krankenhausaufenthalts herangezogen. Diese Faktoren wurden deskriptiv erfasst und als Einflussgröße in den logistischen und Cox-Regressionsmodellen analysiert. Als Zielgrößen wurden auch hier klinisch relevante Ereignisse untersucht

Diese Methoden wurden in allen Projekten angewandt.

Leitlinienadhärenz in der Therapie der Grunderkrankung:

Bezüglich der Leitlinienadhärenz zur Baseline wurde deskriptiv dargestellt, wie hoch der Anteil von PatientInnen ist, die vor dem Indexaufenthalt leitliniengerecht behandelt wurden (Medikationsrate mit von Leitlinien empfohlenen Medikamenten und Prozeduren beispielsweise diagnostische Angiographien). Auch die leitliniengerechte Behandlung der Erkrankung während des stationären Aufenthalts wurde deskriptiv beschrieben.

Weiterhin wurde die Leitlinienadhärenz auch nach dem Indexaufenthalt mittels Mehrstadienmodellen und Competing-Risk Analysen geschätzt. Hierbei wurde der Tod in der Regel als konkurrierendes Ereignis aufgefasst.

Diese Analysen wurden in allen Projekten angewandt.

Geschlechtsspezifische Unterschiede in hohen Altersgruppen:

Zur Untersuchung von geschlechtsspezifischen Unterschieden in hohen Altersgruppen wurden die obigen Analysen zur Identifikation geschlechtsabhängiger Risikofaktoren für Komplikationen und Krankheitsprogression an der Subkohorte von >80-jährigen durchgeführt oder es wurden altersspezifische Auswertungen der Gesamtkohorte durchgeführt (GV4, GV7, GV15).

Die Veröffentlichungen der jeweiligen Subprojekte beinhalteten in allen Fällen eine ausführliche Beschreibung und Rechtfertigung der angewandten statistischen Methodik durch den/die verantwortliche(n) Biometriker(in). Die hier aufgeführten Tabellen 2-4 geben jeweils einen Überblick über die bearbeiteten Arbeitspakete, sortiert nach den Organmanifestationen und auch gemäß der Abarbeitung des Meilensteinplans (siehe Anhang 1: Gant-Chart, aktuellste Version vom 27.4.2021).

Versorgungstrends:

Die oben beschriebenen Analysemethoden zur Untersuchung der Leitlinienadhärenz in der Therapie der Grunderkrankung wurden zur Erkennung von Trends nach Jahr des Indexaufenthaltes stratifiziert durchgeführt. Diese Analysen wurden primär mit den DESTATIS-Daten (GV1, GV13) angewandt. Darüber hinaus wurde der zeitliche Verlauf der leitliniengerechten Therapie untersucht (GV11)

6. Projektergebnisse

Nachfolgend fassen wir die Ergebnisse, geordnet nach Organmanifestationen und jeweils zugrundeliegenden Datenbanken zusammen. Die Ergebnisse werden entsprechend der Arbeitshypothesen (siehe 3.2. Primäre Arbeitshypothesen und 3.3. Sekundäre Arbeitshypothesen) präsentiert.

6.1. Periphere Arterielle Verschlusskrankheit

6.1.1. Bundesweite Analysen der Versorgungsepidemiologie

Bundesweite Analysen der Hospitalisierungen zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) anhand der Datenbasis des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) ergaben ein jährliches Fallvolumen von >190.000 Behandlungsfällen (s. Referenz GV1).

Eine Primäre Arbeitshypothesen: 1. Identifikation geschlechtsabhängiger Risikofaktoren für Komplikationen und Krankheitsprogression

Eine deskriptive geschlechtsspezifische Charakterisierung der nationalen Krankenhauskohorte mit pAVK zeigte folgendes Ergebnis (s. Ref. GV1):

- Zwei Drittel (121.253 Fälle, entsprechend 63,5% in 2019) dieser stationären Krankenhausbehandlungen erfolgte an Patienten männlichen Geschlechts.
- Das Patientenalter lag im Median bei 72 Jahren, wobei männliche Patienten im Schnitt 6 Jahre jünger waren als weibliche.
- Etwa jeder zweite Behandlungsfall erfolgte im pAVK Stadium der kritischen Extremitätenischämie (CLTI; Rutherford Kategorie 4-6), wobei der CLTI Anteil in der

Behandlung weiblicher Patientinnen etwas höher war (55,2% versus 49,6% der männlichen Behandlungsfälle).

- Jeweils ca. 20% der Behandlungsfälle betrafen die Rutherford Stadien 5 bzw.6, d.h. mit ischämischen Gewebsdefekten, Ulcera, Gangrän.
- Hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils dominierten die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Bluthochdruck (74% der männlichen vs. 77% der weiblichen Fälle), Lipidstoffwechselstörung (46% vs. 41%), Diabetes mellitus (37% vs. 30%), chronische Niereninsuffizienz (25% vs. 28%), Vorhofflimmern/-flattern (18,3% vs. 18,4%), chronische Herzinsuffizienz (12% vs. 13%), Nikotinabusus (12% vs. 9%; alle p-Werte <0,05).
- Arteriosklerotische Komorbiditäten waren häufiger in männlichen Behandlungsfällen anzufinden: Eine koronare Herzkrankheit (KHK) betraf 32% der männlichen vs. 22% der weiblichen Fälle, eine cerebrovaskuläre Arteriosklerose war manifest in 4,2% vs. 3,8%.
- Akute kardiovaskuläre Ereignisse während des stationären Verlaufs waren insgesamt selten und in beiden Geschlechtern mit ähnlich hoher Prävalenz vorzufinden: akuter Herzinfarkt 0,7% (0,7% vs. 0,7%, n.s.), ischämischer Schlaganfall 2,9% (2,9% vs. 2,8%).
 Es zeigten sich allenfalls geringfügige Schwankungen dieser Trends über den Studienzeitraum 2014 - 2019.

Patientenfälle im Stadium der CLTI waren im Besonderen gekennzeichnet durch eine hohe Krankheitslast, u.a. mit Diabetes (40% CLTI vs. 28% Claudicatio Intermittens, IC), chronische Niereninsuffizienz (35% vs. 16%), Vorhofflimmern/ -flattern (27% vs. 10%), chronische Herzinsuffizienz (19% vs. 6%; alle p<0,05; Tabelle 5).

Tabelle 5: Komorbiditäten und Lebensstilparameter aller stationär behandelte pAVK-Fälle im Jahr 2019 (aus Ref. GV1)

Year 2019	IC			p-value	CLTI			p-value
	Male	Female	Total		Male	Female	Total	
Case number — N	61,098 (66.2%)	31,257 (33.9%)	92,355 (100.0%)	**	60,155 (61.0%)	36,490 (39.0%)	96,645 (100.0%)	**
LEAD Stages — n (%)				**				**
LEAD RF 0 I70.20	213 (0.3%)	120 (0.4%)	333 (0.4%)	**	**	**	**	**
LEAD RF 1-3 I70.21	3,465 (5.7%)	1,491 (4.8%)	4,956 (5.4%)	**	**	**	**	**
I70.22	57,420 (94.0%)	29,646 (94.8%)	87,066 (94.3%)	**	**	**	**	**
LEAD RF 4 I70.23	**	**	**		13,315 (22.1%)	9,567 (24.9%)	22,882 (23.2%)	
LEAD RF 5 I70.24	**	**	**		21,886 (36.4%)	15,835 (41.1%)	37,721 (38.2%)	
LEAD RF 6 I70.25	**	**	**		24,954 (41.5%)	13,088 (34.0%)	38,042 (38.6%)	
Arterial hypertension — n (%)	45,080 (73.8%)	23,695 (75.8%)	68,775 (74.5%)	<.001	44,487 (74.0%)	29,646 (77.0%)	74,133 (75.2%)	<.001
Atrial fibrillation — n (%)	5,952 (9.7%)	2,864 (9.2%)	8,816 (9.5%)	0.005	16,226 (27.0%)	9,990 (26.0%)	26,216 (26.6%)	<.001
Acute myocardial infarction — n (%)	144 (0.2%)	83 (0.3%)	227 (0.2%)	0.386	722 (1.2%)	400 (1.0%)	1,122 (1.1%)	0.020
Cancer — n (%)	549 (0.9%)	246 (0.8%)	795 (0.9%)	0.083	1,454 (2.4%)	681 (1.8%)	2,135 (2.2%)	<.001
Cerebrovascular disease — n (%)	2,598 (4.3%)	1,317 (4.2%)	3,915 (4.2%)	0.782	2,443 (4.1%)	1,307 (3.4%)	3,750 (3.8%)	<.001
Chronic coronary syndrome — n (%)	18,618 (30.5%)	6,174 (19.8%)	24,792 (26.8%)	<.001	21,288 (35.4%)	9,226 (24.0%)	30,514 (30.9%)	<.001
Chronic heart failure — n (%)	3,695 (6.1%)	1,616 (5.2%)	5,311 (5.8%)	<.001	11,350 (18.9%)	7,681 (20.0%)	19,031 (19.3%)	<.001
RV-CHF — n (%)	412 (0.7%)	221 (0.7%)	633 (0.7%)	0.569	2,989 (5.0%)	2,192 (5.7%)	5,181 (5.3%)	<.001
LV-CHF — n (%)				<.001				0.324
NYHA I	420 (0.7%)	177 (0.6%)	597 (0.6%)		732 (1.2%)	459 (1.2%)	1,191 (1.2%)	
NYHA II	1,652 (2.7%)	690 (2.2%)	2,342 (2.5%)		3,065 (5.1%)	2,024 (5.3%)	5,089 (5.2%)	
NYHA III	895 (1.5%)	357 (1.1%)	1,252 (1.4%)		3,359 (5.6%)	2,247 (5.8%)	5,606 (5.7%)	
NYHA IV	202 (0.3%)	107 (0.3%)	309 (0.3%)		2,045 (3.4%)	1,280 (3.3%)	3,325 (3.4%)	
Chronic kidney disease — n (%)	9,603 (15.7%)	5,284 (16.9%)	14,887 (16.1%)	<.001	20,695 (34.4%)	14,084 (36.6%)	34,779 (35.3%)	<.001
Diabetes mellitus — n (%)	18,609 (30.5%)	7,376 (23.6%)	25,985 (28.1%)	<.001	25,911 (43.1%)	13,605 (35.4%)	39,516 (40.1%)	<.001
Dyslipidemia — n (%)	31,717 (51.9%)	15,311 (49.0%)	47,028 (50.9%)	<.001	24,512 (40.8%)	13,431 (34.9%)	37,943 (38.5%)	<.001
Ischemic stroke — n (%)	656 (1.1%)	284 (0.9%)	940 (1.0%)	0.018	2,898 (4.8%)	1,669 (4.3%)	4,567 (4.6%)	<.001
Smoking — n (%)	8971 (14.7%)	3873 (12.4%)	12,844 (13.9%)	<.001	5,848 (9.7%)	2,369 (6.2%)	8,217 (8.3%)	<.001

LEAD - lower extremity artery disease; IC - intermittent claudication; CLTI - chronic limb-threatening ischemia; RF - Rutherford; RV - right ventricular; LV - left ventricular; CHF - chronic heart failure; NYHA - New York Heart Association;

Primäre Arbeitshypothesen: 2. Leitlinienadhärenz in der Therapie der Grunderkrankung

In fortgeschrittenen pAVK-Krankheitsstadien kam eine endovaskuläre Revaskularisation (EVR) deutlich seltener zur Anwendung als in den niederen pAVK Stadien (EVR: 46% der männlichen bzw. 47% der weiblichen CLTI Fälle versus in 70% der männlichen bzw. 73% der weiblichen IC Fälle; Stand 2019; Tabelle 6). Auch die ohnehin relativ wenig eingesetzten medikamentenbeschichteten Devices kam bei einer CLTI ausgesprochen selten zur Anwendung (Drug-coated Balloon (DCB): in 20% der IC-Fälle vs. 11% der CLTI-Fälle; Drug-eluting Stents (DES): 2,2% IC vs. 2,1% CLTI).

Eine chirurgische Therapie erfolgte in ca. 1/4 der stationären Behandlungsfälle unabhängig von der Krankheitsschwere und etwas häufiger in männlichen pAVK Fällen (25% vs. 22% weiblich, $p < 0,001$; Tabelle 6).

Tabelle 6: Krankenhausbehandlung und Sterblichkeit nach Schwere der pAVK im Jahr 2019 (nach Ref. GV1)

	Claudicatio Intermittens			p-Wert	Kritische Extremitätenischämie			p-Wert
	Männer	Frauen	Gesamt		Männer	Frauen	Gesamt	
Fallzahl, n (%)	61.098 (66)	31.257 (34)	92.355 (100)		60.155 (61)	38490 (39)	98.645 (100)	
EVR, n (%)	42.754 (70)	22.757 (73)	65.511 (71)	<0,001	27.803 (46)	18.242 (47)	46.045 (47)	<0,001
POBA, n (%)	27.905 (46)	14.317 (46)	42.222 (46)	0,704	19.983 (33)	12.410 (32)	32.393 (33)	0,001
BMS, n (%)	22.938 (38)	11.659 (37)	34.597 (38)	0,471	9.585 (16)	6.877 (18)	16.462 (17)	<0,001
DCB, n (%)	11.644 (19)	6.888 (22)	18.532 (20)	<0,001	6.242 (10)	4.898 (13)	11.140 (11)	<0,001
DES, n (%)	1.411 (2,4)	600 (1,9)	2.041 (2,2)	<0,001	1.342 (2,2)	730 (1,9)	2.072 (2,1)	<0,001
Chirurgische Therapie, n (%)	14.961 (25)	6.288 (20)	21.249 (23)	<0,001	15.842 (26)	8.737 (23)	24.579 (25)	<0,001
Minor-Amputation, n (%)	23 (0,0)	16 (0,1)	39 (0,0)	0,343	11.066 (18)	4.185 (11)	15.251 (15)	<0,001
Major-Amputation, n (%)	16 (0,0)	14 (0,0)	30 (0,0)	0,138	4.514 (8)	2.303 (6)	6817 (7)	<0,001
Krankenhaus-Mortalität, n (%)	100 (0,2)	85 (0,3)	185 (0,2)	<0,001	2,573 (4,3)	1.847 (4,8)	4.420 (4,5)	<0,001

BMS: bare-metal stent, DCB: drug-coated balloon (Medikamenten-beschichteter Ballon), DES: drug-eluting stent (Medikamenten-beschichteter Stent), EVR: endovaskuläre Revaskularisation, POBA: plain old balloon (Ballonangioplastie)

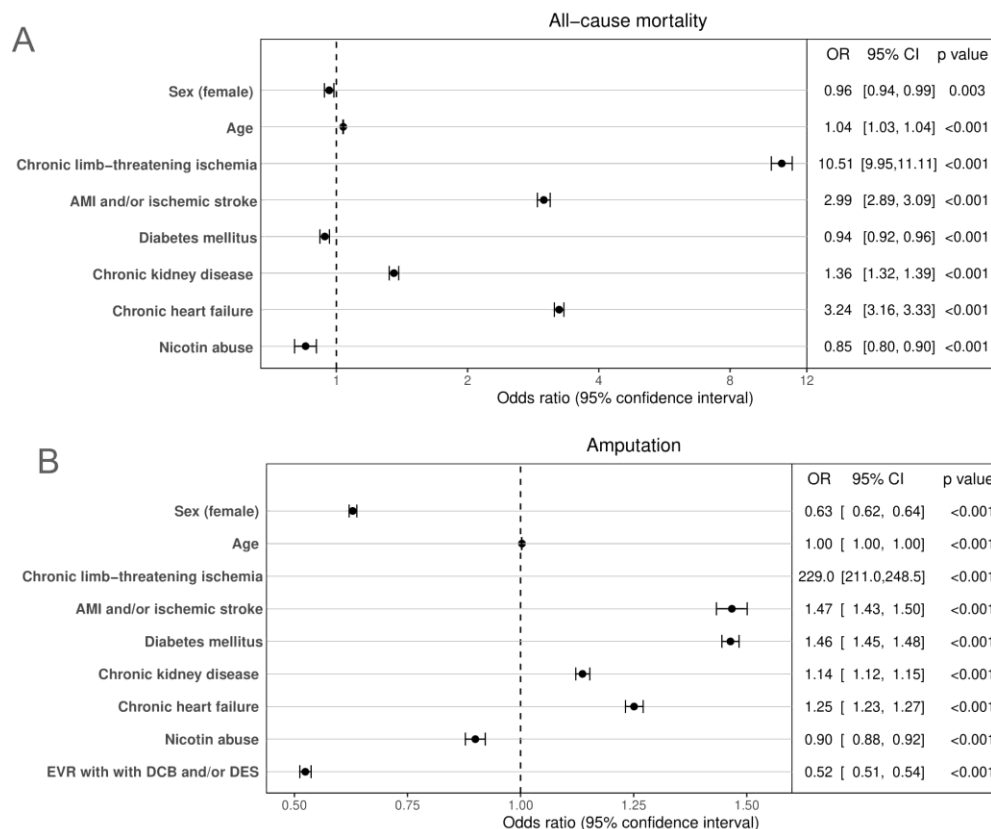
Primäre Arbeitshypothesen: 3. Identifikation und systematische Auswertung von Parametern der Ergebnisqualität

Schwerwiegende klinische Endpunkte wurden im Rahmen des stationären Aufenthaltes insgesamt selten verzeichnet:

- Die beobachtete Krankenhaussterblichkeit für pAVK Behandlungsfälle lag bundesweit bei 2,2% der männlichen vs. 2,8% der weiblichen Fälle ($p < 0,001$). Auch Minor-Amputationen (9,2% vs. 6,0%) und Major-Amputationen (3,7% vs. 3,3%, beide $p < 0,001$) traten nur im einstelligen Prozentbereich auf.
- Das Eintreten negativer Ereignisse in der In-Hospital-Phase war im Wesentlichen auf Patientenfälle mit kritischer Ischämie begrenzt (CLTI: Krankenhaussterblichkeit 4,5%; Minor-Amputation 15%, Major-Amputation 7%; Tabelle 6).
- Eine Adjustierung der Fallkohorte auf o.g. Risikofaktoren (logistische Regression) ergab für den Faktor CLTI eine Odds Ratio (OR) von 10,5 (95% CI 9,95 - 11,11; $p < 0,001$) für die Krankenhaussterblichkeit, und eine OR von 229 (95% CI 211 - 249; $p < 0,001$) für den Endpunkt In-Hospital-Amputation.
- Die geschlechtsspezifische Analyse der Gesamtkohorte ergab einen signifikant günstigeren Einfluss auf das Erreichen dieser Endpunkte für das weibliche Geschlecht (Amputation: OR 0,63; $p < 0,001$; Krankenhaussterblichkeit: OR 0,96; $p = 0,003$). Bei isolierter Betrachtung der

milderen pAVK Behandlungsfälle war das weibliche Geschlecht jedoch mit einem etwas erhöhten Risiko der Krankenhaussterblichkeit verbunden.

- Prädiktoren negativer Krankenhausverläufe waren darüber hinaus insbesondere akute koronare und cerebrovaskuläre Ereignisse, sowie die chronische Herz- und Niereninsuffizienz (Abb. 3).
- Die Anwendung einer EVR unter Einsatz medikamentenbeschichteter Kathetersysteme war mit einem reduzierten Amputationsrisiko assoziiert (OR 0,52; $p < 0,001$, Abb. 3)). Dieser günstige Effekt war besonders ausgeprägt im pAVK Stadium der IC (Rutherford 1-3; keine Gewebsdefekte).
- Die mittlere stationäre Krankenhausdauer lag in beiden Geschlechtern bei 12 Tagen, die Fallkosten beliefen sich auf durchschnittlich 7.637 EUR für männliche versus 6.960 EUR bei weiblichen Behandlungsfällen.



OR - Odds Ratio; CI - confidence interval; CLTI - chronic limb- threatening ischemia; AMI - acute myocardial infarction; CKD - chronic kidney disease; CHF - chronic heart failure; EVR - endovascular revascularisation; DED - drug - eluting/coating device

Abbildung 3: Risikofaktoren für das Eintreten der Endpunkte (A) Krankenhausmortalität (all-cause mortality) und (B) Amputation (aus Ref. GV1)

Sekundäre Arbeitshypothesen: 2. Versorgungstrends

Hinsichtlich der stationären Behandlung zeigte die deskriptive Auswertung der DESTATIS-Daten (s. Referenz GV1) ein Anstieg der kathetergestützten Therapie (endovaskuläre Revaskularisation, EVR) von 50% im Jahre 2014 auf 58% im Jahr 2019 mit allenfalls geringfügigen Geschlechtsunterschieden. Dabei war die Anwendung der unbeschichteten Ballonangioplastie am häufigsten (in 38% aller stationären Behandlungsfälle), gefolgt vom konventionellen Stenting (25%). Medikamenten-beschichtete Kathetersysteme stellten im Bundesschnitt weiterhin eher die Ausnahme dar (DCB 13% der männlichen vs. 15% der weiblichen Fälle; DES 1,9% vs. 1,7%; beide $p < 0.001$; Tabelle 7).

Tabelle 7: Versorgungstrends der kathetergestützten Therapie bei pAVK (nach Ref. GV1)

	Männer	Frauen	Gesamt	p-Wert
Endovaskuläre Revaskularisation, n (%)				
2014	60.277 (50,0%)	35.041 (50,1%)	95.318 (50,0%)	0,585
2015	62.096 (51,4%)	36.011 (51,8%)	98.107 (51,5%)	0,047
2016	65.120 (52,4%)	38.224 (53,2%)	103.344 (52,7%)	<0,001
2017	69.605 (56,6%)	40.800 (57,0%)	110.405 (56,8%)	0,109
2018	70.398 (58,0%)	40.925 (58,5%)	111.323 (58,1%)	0,017
2019	70.557 (58,2%)	40.999 (58,8%)	111.556 (58,4%)	0,011
Gesamt (alle Jahre)	398.053 (54,4%)	232.000 (54,9%)	630.053 (54,7%)	<0,001
Unbeschichtete Ballonangioplastie, n (%)				
2014	46.329 (38,4%)	26.812 (38,3%)	73.141 (38,4%)	0,754
2015	45.916 (38,0%)	26.312 (37,9%)	72.228 (37,9%)	0,650
2016	45.368 (36,5%)	25.880 (36,0%)	71.248 (36,3%)	0,032
2017	46.209 (37,6%)	25.999 (36,3%)	72.208 (37,1%)	<0,001
2018	45.085 (37,1%)	24.854 (35,5%)	69.939 (36,5%)	<0,001
2019	47.888 (39,5%)	26.727 (38,3%)	74.615 (39,1%)	<0,001
2014-2019 (alle Jahre)	276.795 (37,8%)	156.584 (37,1%)	433.379 (37,6%)	<0,001
Bare-metal Stent, n (%)				
2014	28.207 (23,4%)	15.236 (21,8%)	43.443 (22,8%)	<0,001
2015	29.421 (24,3%)	16.229 (23,4%)	45.650 (24,0%)	<0,001
2016	30.823 (24,8%)	17.024 (23,7%)	47.847 (24,4%)	<0,001
2017	32.828 (26,7%)	18.636 (26,0%)	51.464 (26,5%)	0,001
2018	32.168 (26,5%)	17.941 (25,7%)	50.109 (26,2%)	<0,001
2019	32.523 (26,8%)	18.536 (26,6%)	51.059 (26,7%)	0,241
2014-2019 (alle Jahre))	185.970 (25,4%)	103.602 (24,5%)	289.572 (25,1%)	<0,001
Medikamenten-beschichteter Ballon, n (%)				
2014	9.668 (8,0%)	6.019 (8,6%)	15.687 (8,2%)	<0,001
2015	12.007 (9,9%)	7.477 (10,8%)	19.484 (10,2%)	<0,001
2016	15.487 (12,5%)	10.104 (14,1%)	25.591 (13,1%)	<0,001
2017	18.543 (15,1%)	12.219 (17,1%)	30.762 (15,8%)	<0,001
2018	20.645 (17,0%)	13.676 (19,6%)	34.321 (17,9%)	<0,001
2019	17.886 (14,8%)	11.786 (16,9%)	29.672 (15,5%)	<0,001
2014-2019 (alle Jahre)	94.236 (12,9%)	61.281 (14,5%)	155.517 (13,5%)	<0,001

Medikamenten-beschichteter Stent, n (%)				
2014	1.471 (1,2%)	722 (1,0%)	2.193 (1,2%)	<0,001
2015	1.812 (1,5%)	889 (1,3%)	2.701 (1,4%)	<0,001
2016	2.327 (1,9%)	1.206 (1,7%)	3.533 (1,8%)	0,002
2017	2.656 (2,2%)	1.393 (2,0%)	4.049 (2,1%)	0,001
2018	2.889 (2,4%)	1.433 (2,1%)	4.322 (2,3%)	<0,001
2019	2.783 (2,3%)	1.330 (1,9%)	4.113 (2,2%)	<0,001
2014-2019 (alle Jahre)	13.938 (1,9%)	6.973 (1,7%)	20.911 (1,8%)	<0,001

6.1.2. Patientenzentrierte Longitudinalanalysen mit Daten des WIdO

Claudicatio Intermittens

Bei PatientInnen mit Claudicatio intermittens (IC) konnten im Studienzeitraum vom 01.01.2014 - 31.12.2015 insgesamt 42.197 PatientInnen mit stationärer Krankenhausbehandlung anhand der Daten des WIdO identifiziert werden (s. Ref. GV2).

Primäre Arbeitshypothesen: 1. Identifikation geschlechtsabhängiger Risikofaktoren für Komplikationen und Krankheitsprogression

Die deskriptive Charakterisierung der Kohorte auf Patientenbasis bestätigte einen deutlichen Mehranteil männlicher Patienten (28.520 Patienten, entsprechend 68% der Kohorte). Diese waren auch jünger (66 Jahre vs. 73 Jahre) als weibliche Patientinnen. In der altersadjustierten Kohorte litten Männer häufiger an den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus (46% vs. 40%), chronischer Herzinsuffizienz (27% vs. 23%), chronischer Niereninsuffizienz (32% vs. 29%) oder Vorhofflimmern/ -flattern (17% vs. 13%; alle $p < 0,001$; Tabelle 8). Eine begleitende koronare Herzkrankheit war in knapp der Hälfte aller PatientInnen erfasst (53% der männlichen vs. 41% der weiblichen PatientInnen).

Tabelle 8: Komorbiditäten, Lebensstilparameter und Primärbehandlung der hospitalisierten PatientInnen mit Claudicatio Intermittens, altersadjustierte Kohorte (nach Ref. GV2)

	Männer	Frauen	Gesamt	p-Wert
PatientInnen, n (%)	13.677 (50)	13.677 (50)	27.354	
Alter (median), Jahre	73	73	73	0,044
Diabetes mellitus, n (%)	6.232 (46)	5.482 (40)	11.714 (43)	<0,001
Lipidstoffwechselstörung, n (%)	10.631 (78)	10.460 (77)	21.091 (77)	0,014
Bluthochdruck, n (%)	12.298 (90)	12.356 (90)	24.654 (90)	0,248
Nikotinabusus, n (%)	5.804 (42)	5.586 (41)	11.390 (42)	0,008
Adipositas, n (%)	3.401 (25)	3.656 (27)	7.057 (26)	<0,001
Vorhofflimmern/ -flattern, n (%)	2.347 (17)	1.815 (13)	4.162 (15)	<0,001
Cerebrovaskuläre Arteriosklerose, n (%)	4.448 (33)	3.878 (28)	8.326 (30)	<0,001
Koronare Herzkrankheit, n (%)	7.178 (53)	5.557 (41)	12.735 (47)	<0,001
Chronische Herzinsuffizienz, n (%)	3.749 (27)	3.187 (23)	6.936 (25)	<0,001
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	4.368 (32)	3.998 (29)	8.366 (31)	<0,001
Vorangegangener Herzinfarkt, n (%)	1.814 (13)	1.229 (9)	3.043 (11)	<0,001

Vorangegangener Schlaganfall, n (%)	2.059 (15)	1.524 (11)	3,583 (13)	<0,001
Statin, n (%)	7.256 (53)	6.278 (46)	13,534 (50)	<0,001
Orale Antikoagulation, n (%)	1.645 (12)	1.194 (9)	2,839 (10)	<0,001
Plättchenhemmung, n (%)	5.134 (38)	4.133 (32)	9,267 (34)	<0,001

Primäre Arbeitshypothesen: 2. Leitlinienadhärenz in der Therapie der Grunderkrankung

Hinsichtlich der stationären Behandlung im pAVK Stadium der IC zeigte sich, dass 83% der PatientInnen eine revaskularisierende Therapie (endovaskulär und/oder chirurgisch) erhielten (Abb.4).

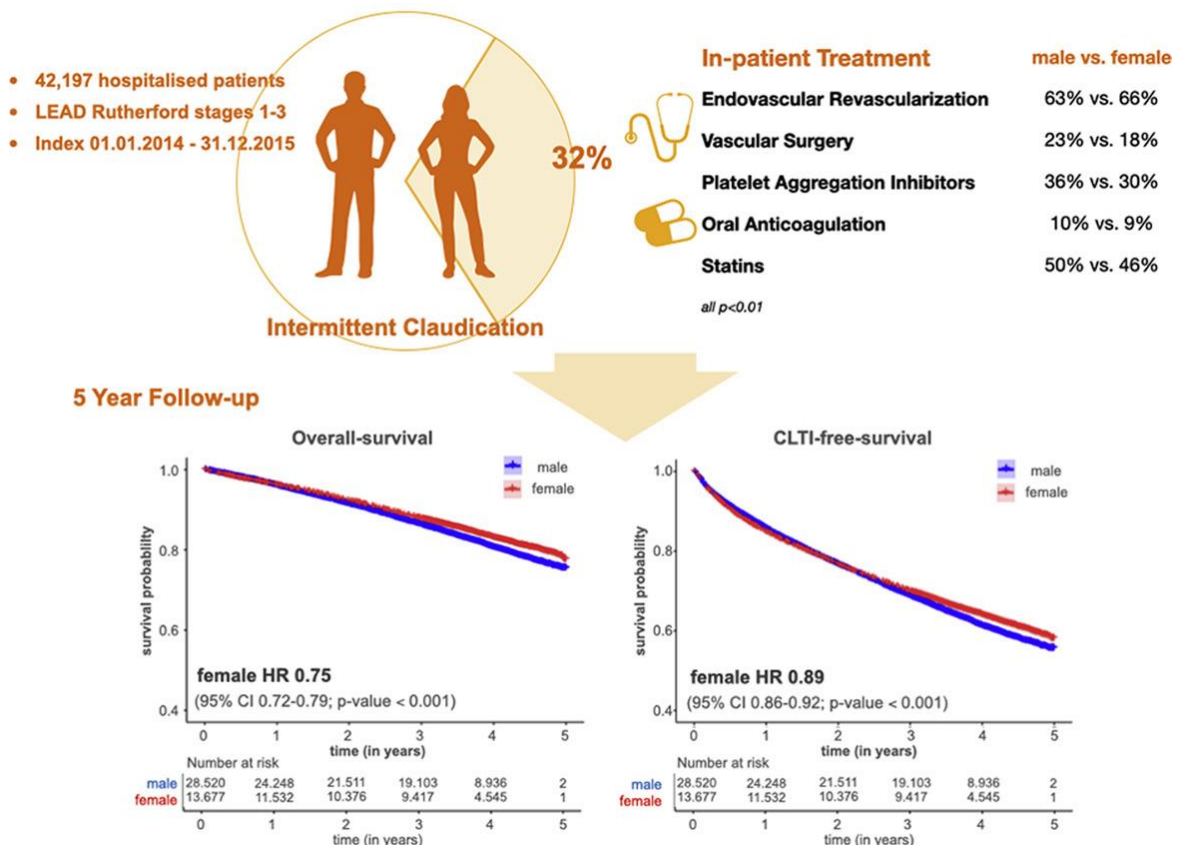


Abbildung 4: Medikamentöse Behandlung und Prognose von PatientInnen mit Claudicatio Intermittens (aus Ref. GV2)

Eine sekundärprophylaktische Pharmakotherapie umfasst grundsätzlich die Gabe eines Statins (Indikation ab Rutherford Grad 0), und eines Thrombozytenaggregationshemmers (TAH; alternativ orale Antikoagulation falls anderweitig indiziert; Indikation ab Rutherford Grad 1). Nur etwa die Hälfte der IC PatientInnen erhielt aber tatsächlich zum Zeitpunkt der Krankenhauseinweisung ein Statin (50% männliche versus 46% weibliche PatientInnen), 1/3 eine TAH (36% vs. 30%) bzw. orale Antikoagulation (10% vs. 9%, alle p<0,01; Abb. 4). Im 2-Jahres Nachbeobachtungszeitraum nach der Index-Hospitalisierung lag die Verordnungsrate der Statine auch nur bei 74% der IC PatientInnen und bei 75% für TAH, bei zudem niedrigeren Verschreibungsraten insbesondere bei Frauen.

Primäre Arbeitshypothesen: 3. Identifikation und systematische Auswertung von Parametern der Ergebnisqualität

Die Komplikationsrate und Häufigkeit adverser kardiovaskulärer Ereignisse einschließlich Tod zeigte sich im kurzfristigen Verlauf nach stationärem Krankenhausaufenthalt bei PatientInnen

mit pAVK im Stadium der IC relativ gering. So lag die 30-Tage-Überlebensrate in beiden Geschlechtern bei >99% und das kritisch-ischämie freie Überleben (kombinierter Endpunkt aus: Progress zu einer kritischen Extremitätenischämie, Amputation der unteren Extremität und/oder Tod) innerhalb von 30 Tagen bei >98%. Bereits innerhalb von zwei Jahren nach Index-Hospitalisierung wurden jedoch 1/3 der PatientInnen erneut revaskularisiert, 1/4 der PatientInnen erlitten einen Progress hin zu einem kritischen Stadium der pAVK (CLTI; Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisqualität bei PatientInnen mit Claudicatio Intermittens 2 Jahre nach dem Indexaufenthalt (nach Ref. GV2)

	Männer	Frauen	Gesamt	p-Wert
Diagnostische Angiographie, n (%)	8.596 (30)	3.852 (28)	12.448 (30)	<0,001
Revaskularisation, n (%)	10.353 (36)	4.515 (33)	14.868 (35)	<0,001
Endovaskuläre Revaskularisation, n (%)	7.373 (26)	3.421 (25)	10.794 (26)	0,054
Chirurgische Revaskularisation, n (%)	4.712 (16,5)	1.824 (13)	6.535 (15,5)	<0,001
Amputation, n (%)	547 (2)	201 (1,5)	748 (2)	<0,001
Minor-Amputation, n (%)	355 (1)	99 (1)	454 (1)	<0,001
Major-Amputation, n (%)	263 (1)	124 (1)	387 (1)	0,491
Überleben, % (95% CI)	91,4 (91,1 - 91,7)	92,2 (91,8 - 92,7)	91,7 (91,4 - 91,9)	0,006
Kritisch-ischämie freies Überleben, % (95% CI)	76,7 (76,2 - 77,2)	76,7 (76,0 - 77,4)	76,7 (76,3 - 77,1)	0,691

Nach umfangreicher Adjustierung auf Risikoprofile und durchgeführte Therapien ergab sich ein prognostisch günstiger Effekt des weiblichen Geschlechts auf Langzeit-Überleben (HR 0,75; 95% CI 0,72 - 0,79; p<0,001) und dem kritisch Ischämie freien-Überleben (HR 0,89; 95% CI 0,86 - 0,92; p<0,001; Abb. 4).

Kritische Extremitätenischämie (CLTI)

Im Hinblick auf PatientInnen mit CLTI konnten im Studienzeitraum vom 01.01.2010 - 31.12.2017 insgesamt 199.953 PatientInnen mit stationärer Krankenhausbehandlung mit Hauptdiagnose CLTI identifiziert werden, davon 28% mit Rutherford (RF) Kategorie 4, 34% mit RF 5 und 38% mit RF 6 (s. Ref GV4).

Primäre Arbeitshypothesen: 1. Identifikation geschlechtsabhängiger Risikofaktoren für Komplikationen und Krankheitsprogression

Insgesamt lag der Anteil männlicher Patienten bei 57% (114.030 CLTI Patienten). Zur Geschlechterverteilung nach RF Kategorie siehe Tabelle 10.

Die deskriptive Charakterisierung der Kohorte auf Patientenbasis zeigte analog der Daten zur IC, dass männliche Patienten mit 74 Jahren deutlich jünger waren als weibliche Patientinnen mit im Mittel 81 Jahren. Jedoch waren CLTI PatientInnen - anders als im Stadium der IC - auch hinsichtlich ihrer Begleiterkrankungen multimorbider: So litten insbesondere weibliche CLTI-Patientinnen signifikant häufiger an Hypertonie (92% der weiblichen versus 88% der männlichen CLTI Patienten), Vorhofflimmern/ -flattern (34% vs. 31%), chronischer Herzinsuffizienz (47% vs. 41%) und chronischer Niereninsuffizienz (50% vs. 45%; alle p<0,001). Hingegen waren Diabetes (52% vs. 54%), Lipidstoffwechselstörungen (55% vs. 60%) oder Nikotinabusus (14% vs. 28%; alle p<0,001) bei männlichen CLTI-Patienten häufiger. Auch die

Prävalenz arteriosklerotischer Co-Manifestationen war bei männlichen Patienten erhöht (KHK 43% vs. 51%, cAVK 15% vs. 20%; alle $p < 0,001$) und betraf jeden zweiten Patienten.

Tabelle 10: Geschlechterverteilung bei kritischer Extremitätenischämie (nach Ref. GV4)

	Männer	Frauen	Gesamt	p-Wert
Rutherford Klassifikation bei Index Hospitalisierung				
RF 4: n (%)	32.730 (28,7)	23.255 (27,1)	55.985 (28,0)	<0,001
RF 5: n (%)	36.512 (32,0)	31.175 (36,3)	67.687 (33,9)	<0,001
RF 6: n (%)	44.788 (39,3)	31.493 (36,7)	76.281 (38,1)	<0,001

Primäre Arbeitshypothesen: 2. Leitlinienadhärenz in der Therapie der Grunderkrankung

Bei 15% der weiblichen und 19% der männlichen CLTI-PatientInnen wurde bereits innerhalb der 2 Jahre vor Index-Hospitalisierung mindestens eine revaskularisierende Therapie durchgeführt (EVR 10% vs. 13%; chirurgisch 7% vs. 9%, beide $p < 0,001$). Die Verordnungsrate sekundärpräventiver Medikation lag zum Aufnahmezeitpunkt für Statine dennoch nur bei 40% (35% vs. 43%), und bei 51% für die antithrombotische Therapie mit TAH oder einem oralen Antikoagulant (48% vs. 53%, alle $p < 0,001$). ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker wurden zu 70% verordnet (73% vs. 68%; $p < 0,001$).

Während der Index-Hospitalisierung wurden diagnostische Angiographien (67% der weiblichen vs. 70% der männlichen Patienten) und Revaskularisationen (61% vs. 65%; beide $p < 0,001$) signifikant häufiger bei männlichen Patienten durchgeführt. Auch in der Nachbeobachtungsphase zeigte sich eine erniedrigte Rate sowohl invasiver als auch medikamentöser Therapien beim weiblichen Geschlecht (Tabelle 11, Abb. 5).

Tabelle 11: Leitliniengerechte Versorgung bei Index-Krankenhausaufenthalt und 2 Jahre nach Index-Krankenhausaufenthalt (aus Ref. GV4)

	Total	Females	Males	P-value
Primary diagnosis leading to index hospitalization, n (%)				
RF 4	55 985 (28.0)	23 255 (27.1)	32 730 (28.7)	<0.001
RF 5	67 687 (33.9)	31 175 (36.3)	36 512 (32.0)	<0.001
RF 6	76 281 (38.1)	31 493 (36.7)	44 788 (39.3)	<0.001
Vascular procedures during index hospitalization, n (%)				
Any diagnostic angiography of the LL	136 890 (68.5)	57 116 (66.5)	79 774 (70.0)	<0.001
Any revascularization of the LL	126 590 (63.3)	52 024 (60.6)	74 566 (65.4)	<0.001
EVR of the LL	82 842 (41.4)	36 027 (41.9)	46 815 (41.1)	<0.001
Vascular surgery of the LL	53 567 (26.8)	19 647 (22.9)	33 920 (29.8)	<0.001
Any amputation of the LL	38 352 (19.2)	14 382 (16.7)	23 970 (21.0)	<0.001
Vascular procedures during the 2-year follow-up, n (%)				
Any diagnostic angiography of the LL	55 980 (28.0)	21 456 (25.0)	34 524 (30.3)	<0.001
Any revascularization of the LL	61 325 (30.7)	23 344 (27.2)	37 981 (33.3)	<0.001
EVR of the LL	40 988 (20.5)	16 029 (18.7)	24 959 (21.9)	<0.001
Vascular surgery of the LL	32 397 (16.2)	11 678 (13.6)	20 719 (18.2)	<0.001
Medication at 2-year follow-up (inclusive baseline), n (%)				
Any statin	114 111 (57.1)	43 659 (50.8)	70 452 (61.8)	<0.001
Any AT (VKA, NOAC, AP)	142 026 (71.0)	58 196 (67.7)	83 830 (73.5)	<0.001
Any ACEi or ARB	157 196 (78.6)	69 051 (80.4)	88 145 (77.3)	<0.001

ACEi: ACE-Inhibitor; AP: Plättchenhemmung; ARB: Angiotensin-II-Rezeptorblocker; AT: Antithrombotische Therapie; EVR: endovaskuläre Revaskularisation; LL: untere Extremität; NOAC: neue orale Antikoagulantien; VKA: Vitamin K-Antagonist.

Primäre Arbeitshypothesen: 3. Identifikation und systematische Auswertung von Parametern der Ergebnisqualität

Trotz der höheren Rate von diagnostischen Angiographien und Revaskularisationsmaßnahmen bei Männern mussten sich diese im Langzeitverlauf häufiger einer Amputation unterziehen (Tabelle 12). Entsprechend zeigte sich auch nach umfangreicher Adjustierung des Alters und Risikoprofils ein prognostisch günstiger Einfluss des Faktors weibliches Geschlecht - sowohl auf das Gesamtüberleben (HR 0,95; 95% CI 0,94 - 0,96) als auch auf das amputationsfreie Überleben (HR 0,84; 95% CI 0,83 - 0,85; beide $p < 0,001$; Abb. 5).

Tabelle 12: Ergebnisqualität bei PatientInnen mit kritischer Extremitätenischämie 2 Jahre nach Index-Krankenhausaufenthalt (aus Ref. GV4)

	Total	Females	Males	P-value
Outcomes at a 2-year follow-up, n (%)				
Amputation of the LL, total	36 585 (18.3)	12 215 (14.2)	24 370 (21.4)	<0.001
Minor amputation of the LL	24 440 (12.2)	7 286 (8.5)	17 154 (15.0)	<0.001
Major amputation of the LL	18 014 (9.0)	6 659 (7.8)	11 355 (10.0)	<0.001
Acute renal failure	23 984 (12.0)	9 649 (11.2)	14 335 (12.6)	<0.001
AMI	21 531 (10.8)	7 547 (8.8)	13 984 (12.3)	<0.001
Ischaemic stroke	27 588 (13.8)	11 674 (13.6)	15 914 (14.0)	0.008

AMI: Akuter Myokardinfarkt; LL: untere Extremität.

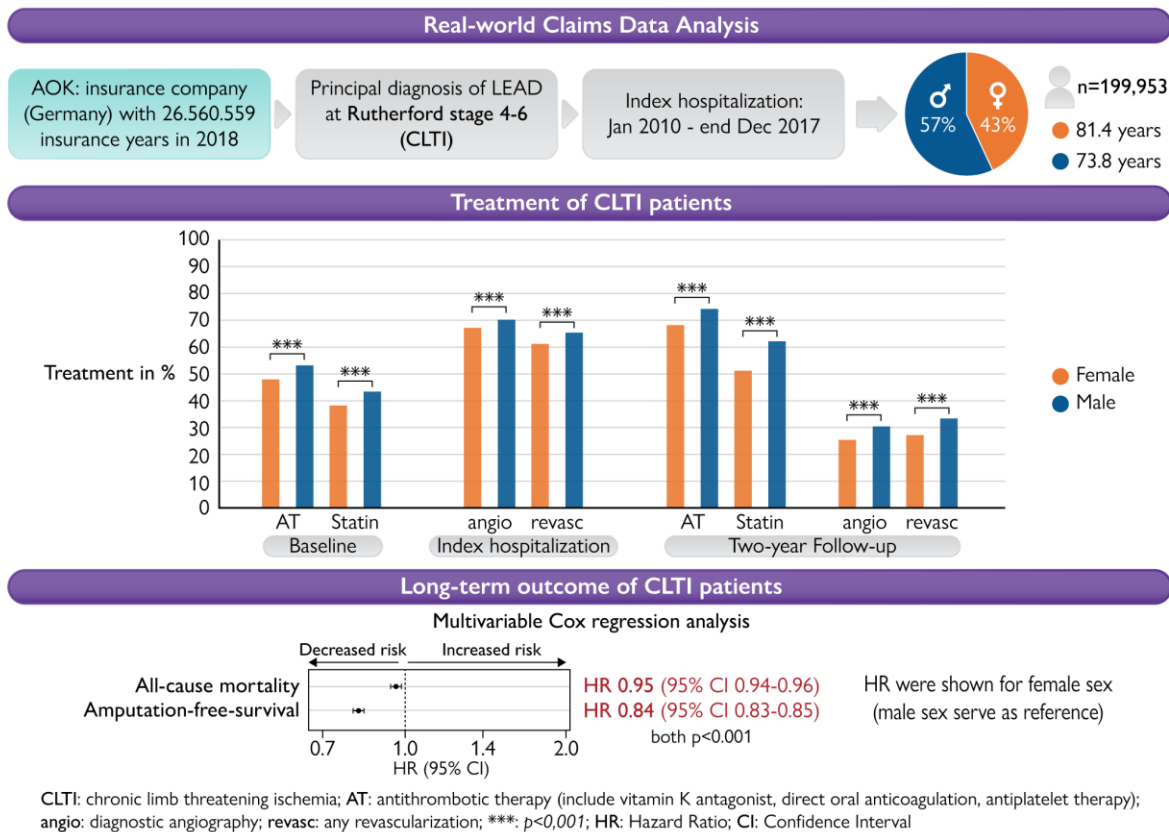


Abbildung 5: Behandlung von PatientInnen mit kritischer Extremitätenischämie (aus Ref. GV4)

Sekundäre Arbeitshypothesen: 1. Geschlechtsspezifische Unterschiede in hohen Altersgruppen

Betrachtet man die gesamte Kohorte, so hatten Frauen signifikant geringere Überlebensraten als Männer (Abb. 6a). Jedoch zeigte die Analyse unterschiedlicher Altersgruppen eine

geringere Sterblichkeit von Frauen im Vergleich zu Männern in den folgenden Altersgruppen: 50-59 Jahre, 60-69 Jahre, 70-79 Jahre, 80-89 Jahre und bei über 89-jährigen PatientInnen (Abb 6d-h). Ebenso mussten sich Frauen in den genannten Altersgruppen seltener einer Amputation unterziehen. Auch waren die Ereignisraten für den kombinierten Endpunkt Amputation der unteren Extremität und/oder Tod bei Frauen in den genannten Altersgruppen niedriger als bei Männern.

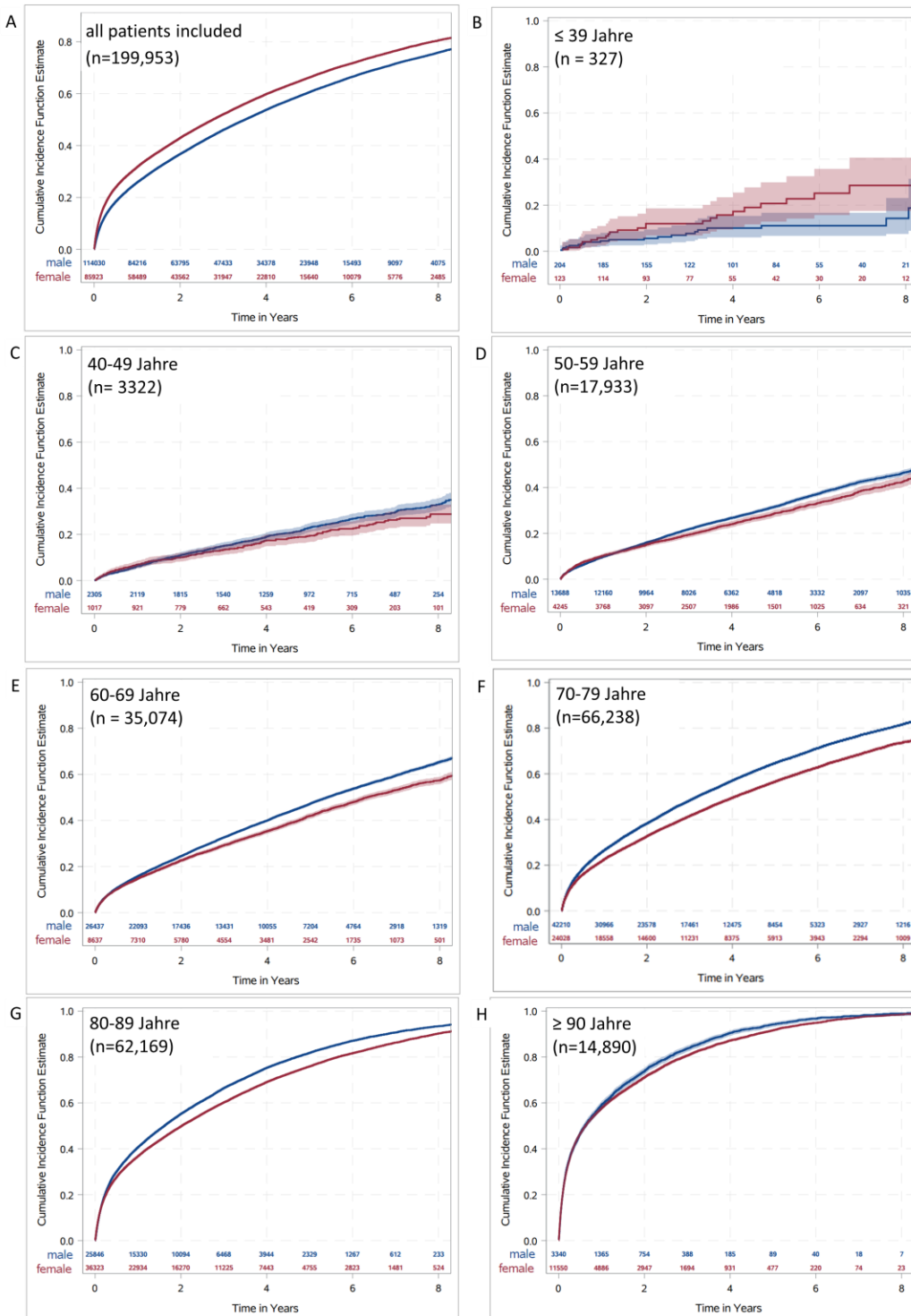


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Modelle mit Überlebenskurven bei PatientInnen mit kritischer Extremitätensischämie. (A) gesamte Kohorte, (B) bis (H) verschiedene Altersgruppen (aus Ref. GV4)

Langzeitprognose nach Amputation der unteren Extremität

Nachfolgend erfolgte anhand der Daten des WIdO auch - in diesem Umfang weltweit erstmalig nach unserem Kenntnisstand - eine Analyse von PatientInnen mit ischämie-bedingter Amputation der unteren Extremität. (s. Ref. GV5)

Primäre Arbeitshypothesen: 1. Identifikation geschlechtsabhängiger Risikofaktoren für Komplikationen und Krankheitsprogression:

Im Studienzeitraum vom 01.01.2010 - 31.12.2018 konnten insgesamt 66.424 PatientInnen (42.236 männliche Patienten, 64%) mit ischämie-bedingter Amputation der unteren Extremitäten identifiziert werden (s. Ref. GV5). Der Anteil von Major-Amputationen lag dabei bei 43% bei den weiblichen und 35% der männlichen Amputierten (Tabelle 13).

Tabelle 13: Verteilung der pAVK-Stadien und Amputationshöhe nach Geschlecht (aus Ref. GV5)

	Männer	Frauen	Gesamt	p-Wert
Rutherford Klassifikation bei Index Hospitalisierung				
RF 1-3, n (%)	112 (0,3)	56 (0,2)	168 (0,3)	
RF 4, n (%)	569 (1,4)	366 (1,5)	935 (1,4)	
RF 5, n (%)	4.960 (11,8)	2.843 (11,8)	7.803 (11,8)	
RF 6, n (%)	36.590 (86,6)	20.918 (86,5)	57.508 (86,6)	
Amputationshöhe				
Minor-Amputation der unteren Extremität, n (%)	30.228 (71,6)	15.090 (62,4)	45.318 (68,2)	<0,001
Major-Amputation der unteren Extremität, n (%)	14.782 (35,0)	10.376 (42,9)	25.158 (37,9)	<0,001

Hinsichtlich der deskriptiven geschlechtsspezifischen Charakterisierung des Patientenkollektivs fiel ein vergleichsweise hohes Alter insbesondere der weiblichen Patientinnen auf (82 Jahre vs. 75 Jahre). Es zeigte sich ein ausgesprochen vulnerables und multimorbides Gesamtkollektiv: Mehr als jeder zweite amputierte Patient/ jede zweite amputierte Patientin litt an chronischer Niereninsuffizienz, chronischer Herzinsuffizienz oder koronarer Herzkrankheit. Zudem erlitten 12% der Frauen und 17% der männlichen Amputierten innerhalb der letzten 2 Jahre vor Index-Hospitalisierung einen Herzinfarkt und 26% der PatientInnen einen Schlaganfall.

Primäre Arbeitshypothesen: 2. Leitlinienadhärenz in der Therapie der Grunderkrankung

Die Adhärenz zur leitliniengerechten medikamentösen pAVK-Therapie war in beiden Geschlechtern dramatisch niedrig (Statin 34% vs. 44%; antithrombotische Therapie 54% vs. 60%; ACE-Inh. bzw. ARB 72% vs. 68%; alle $p < 0,001$). Auch revaskularisierende Therapieverfahren wurden nur bei 2/3 der PatientInnen vor Amputation durchgeführt, dabei signifikant häufiger bei Männern als bei Frauen (71% vs. 64%, $p < 0,001$; siehe Tabelle 14). Die häufigste Komplikation während des stationären Aufenthaltes waren Blutungen (37% vs. 32%), gefolgt von Infektionen/Sepsis (6,3% vs. 7,9%), akutem Nierenversagen (6,7% vs. 6,6%), Schlaganfall (3,5% vs. 3,8%) und Herzinfarkten (2,8% vs. 3,6%, alle $p < 0,001$, außer akutes Nierenversagen und Schlaganfall n.s.).

Tabelle 14: Vaskuläre Prozeduren vor und nach Amputation (aus Ref. GV5)

	Männer	Frauen	Gesamt	p-Wert
Vaskuläre Prozeduren zu Baseline bis 1 Tag vor Amputation				
Diagnostische Angiographie (Arteriographie, CT, MRT), n (%)	34.504 (81,7)	17.952 (74,2)	52.456 (79,0)	<0,001
Revaskularisation der unteren Extremität, n (%)	30.102 (71,3)	15.471 (64,0)	45.573 (68,6)	<0,001
EVR der unteren Extremität, n (%)	20.338 (48,2)	10.538 (43,6)	30.876 (46,5)	<0,001
chirurgische Revaskularisation der unteren Extremität, n (%)	17.072 (40,4)	8.391 (34,7)	25.463 (38,3)	<0,001
Vaskuläre Prozeduren nach Krankenhausentlassung bis 2 Jahre FU				
Diagnostische Angiographie (Arteriographie, CT, MRT), n (%)	17.252 (44,9)	7.013 (32,7)	24.265 (40,6)	<0,001
Revaskularisation der unteren Extremität, n (%)	10.068 (26,2)	4.106 (19,2)	14.174 (23,7)	<0,001
EVR der unteren Extremität, n (%)	6.785 (17,7)	2.669 (12,5)	9.454 (15,8)	<0,001
chirurgische Revaskularisation der unteren Extremität, n (%)	5.146 (13,4)	2.113 (9,9)	7.259 (12,1)	<0,001

CT: Computertomographie; EVR: endovaskuläre Revaskularisation; MRT: Magnetresonanztomographie.

Primäre Arbeitshypothesen: 3. Identifikation und systematische Auswertung von Parametern der Ergebnisqualität

Die 2-Jahres- Überlebensrate lag bei 52% (45% der Frauen vs. 55% der Männer; $p < 0,001$) und war insbesondere ohne eine vorherige Revaskularisation signifikant herabgesetzt (38% vs. 51%; $p < 0,001$; Abb. 7).

Im Gegensatz zu den Auswertungen der PatientInnen mit IC und/oder CLTI, wo das weibliche Geschlecht einen protektiven Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte, ergab sich im Langzeit-Verlauf selbst nach umfangreicher Adjustierung des Alters und Risikoprofils ein prognostisch ungünstiger Einfluss des weibliches Geschlecht auf das Gesamtüberleben (HR 1,037; 95% CI 1,035 - 1,039) – was für weitere beeinflussende, geschlechtsspezifische Faktoren spricht, die nicht in den von uns erfassten Parametern enthalten sind.

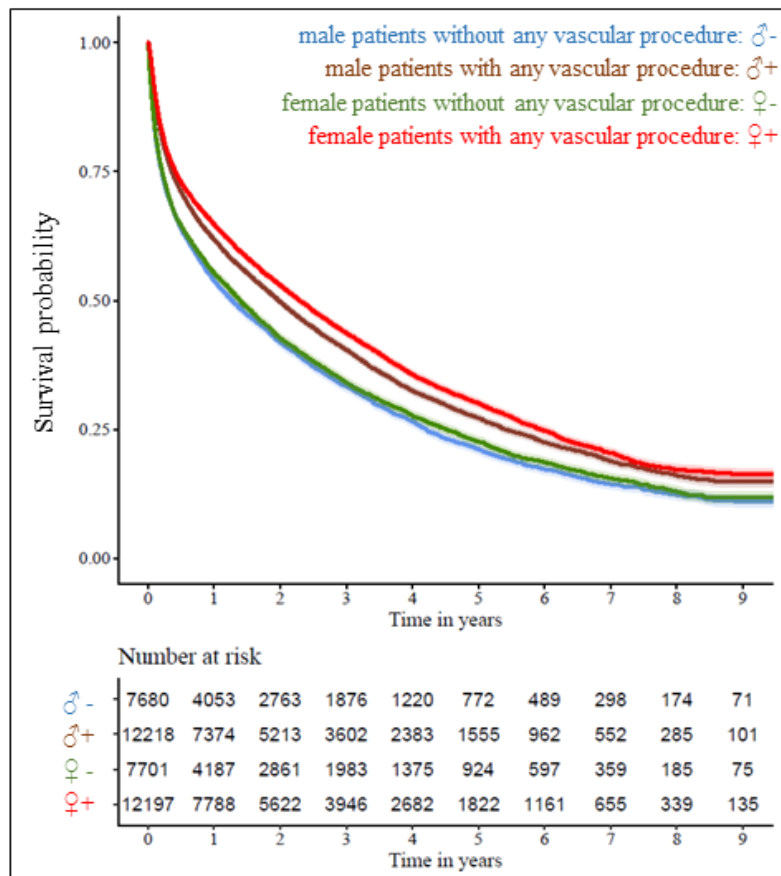


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Modelle mit Überlebenskurven bei amputierten PatientInnen mit und ohne vorheriger Revaskularisation (aus Ref. GV5)

pAVK der oberen Extremität

Ebenso in diesem Umfang, weltweit erstmalig nach unserem Kenntnisstand, konnte ein sehr großes Patientenkollektiv mit pAVK der oberen Extremität (opAVK) ausgewertet werden (s. Ref. GV6).

Primäre Arbeitshypothesen: 1. Identifikation geschlechtsabhängiger Risikofaktoren für Komplikationen und Krankheitsprogression

Im Studienzeitraum vom 2010 - 2018 wurden insgesamt 3.196 PatientInnen mit opAVK, davon 55% männlichen Geschlechts, identifiziert und auf Geschlechtsunterschiede untersucht (s. Ref. GV6). PatientInnen mit opAVK stellen den Analysen zu Folge in vielerlei Hinsicht ein sehr heterogenes Patientenkollektiv dar, welches vielfach Überschneidungen mit anderen, vornehmlich internistischen Feldern aufweist (u.a. Rheumatologie, Endokrinologie). Entsprechend hatten 24% der weiblichen und 18% der männlichen Patienten eine systemische Vaskulitis, wohingegen die Co-Prävalenz klassischer arteriosklerotischer Faktoren im männlichen Patientenkollektiv höher war (Diabetes mellitus 40% vs. 52%; Dyslipidämie 68% vs. 72%; Nikotinabusus 35% vs. 39%; pAVK der unteren Extremität 35% vs. 55%; koronare Herzkrankheit 41% vs. 56%; alle $p < 0,001$).

Primäre Arbeitshypothesen: 2. Leitlinienadhärenz in der Therapie der Grunderkrankung

Im Rahmen der stationären Behandlung wurde bei 34% der PatientInnen mit opAVK eine Revaskularisation durchgeführt, dabei häufiger bei Frauen (40% vs. 29%, $p < 0,001$; Tabelle 15).

Tabelle 15: Stationäre Versorgung von PatientInnen mit opAVK (nach Ref. GV6)

	Männer	Frauen	Gesamt	p-Wert
Diagnostische Angiographie, n (%)	845 (48,4)	703 (48,5)	1.548 (48,4)	0,934
Revaskularisation, n (%)	497 (28,5)	585 (40,4)	1.082 (33,9)	<0,001
Endovaskuläre Revaskularisation, n (%)	436 (25,0)	507 (35,0)	943 (29,5)	<0,001
Chirurgische Therapie, n (%)	70 (4,0)	90 (6,2)	160 (5,0)	0,004
Amputation, n (%)	302 (17,3)	119 (8,2)	421 (13,2)	<0,001

Primäre Arbeitshypothesen: 3. Identifikation und systematische Auswertung von Parametern der Ergebnisqualität

Die Prognose der PatientInnen zeigte sich stark eingeschränkt: innerhalb von 2 Jahren nach stationärem Index-Aufenthalt wurden 19% der PatientInnen amputiert (18% vs. 36%), und 27% der PatientInnen verstarben (21% vs. 32%). Die Mortalitätsrate stieg nach 5 Jahren auf 42% an und war bei männlichen Patienten höher (34% vs. 48%, alle $p < 0,001$; Abb. 8).

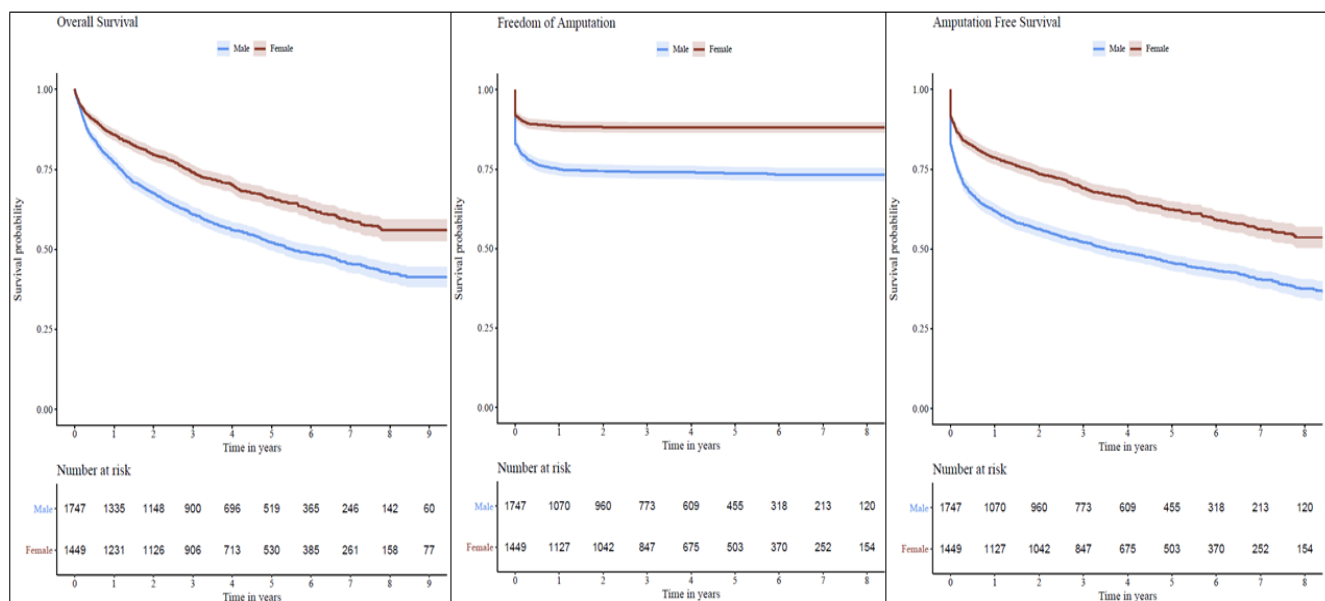


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Modelle mit Überlebenskurven bei opAVK (aus Ref. GV6)

Eine umfangreiche Adjustierung auf das Risikoprofil zeigte für die opAVK einen prognostisch günstigen Effekt des weiblichen Geschlechts auf das Amputation-freie Überleben (HR 0,71; 95% CI 0,64 - 0,80) und das Gesamtüberleben (HR 0,82; 95% CI 0,73 - 0,93).

Publikationen aus GenderVasc zur Entität pAVK und kritischer Extremitätenischämie

GV1 Block A, Köppe J, Feld J, Kühnemund L, Engelbertz C, Makowski L, Malyar N, Gerß J, Reinecke H, Freisinger E. In-patient characteristics of peripheral artery disease in Germany – A nationwide descriptive healthcare analysis. *Vasa* 2023. doi:10.1024/0301-1526/a001099.

GV2 Makowski L, Feld J, Köppe J, Illner J, Kühnemund L, Wiederhold A, Dröge P, Günster C, Gerß J, Reinecke H, Freisinger E. Sex related differences in therapy and outcome of patients with intermittent claudication in a real-world cohort. *Atherosclerosis*. 2021;325:75-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.019.

- GV3 Makowski L, Feld J, Engelbertz C, Köppe J, Kühnemund L, Fischer A, Lange SA, Dröge P, Ruhnke T, Günster C, Malyar N, Gerß J, Freisinger E, Reinecke H. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Versorgung und dem Outcome von pAVK Patienten – Eine Sekundärdatenanalyse-Gesundheitswesen. 2023;85(S 02):S127-S134. doi: 10.1055/a-1916-9717.
- GV4 Makowski L, Köppe J, Engelbertz C, Kühnemund L, Fischer A, Lange SA, Dröge P, Ruhnke T, Günster C, Malyar N, Gerß J, Freisinger E, Reinecke H, Feld J. Sex-related differences in treatment and outcome of chronic limb-threatening ischemia: a real-world cohort. Eur Heart J. 2022;43(18):1759-1770. doi: 10.1093/eurheartj/ehac016.
- GV5 Makowski L, Engelbertz C, Köppe J, Dröge P, Ruhnke T, Günster C, Gerß J, Freisinger E, Malyar N, Reinecke H, Feld J. Contemporary Treatment and Outcome of Patients with Ischaemic Lower Limb Amputation: A Focus on Sex Differences. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2023;66(4):550-559. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.06.018.
- GV6 Makowski L, Köppe J, Engelbertz C, Kühnemund L, Fischer AJ, Lange SA, Dröge P, Ruhnke T, Günster C, Malyar N, Gerß J, Freisinger E, Reinecke H, Feld J. Treatment pattern and long-term outcome of hospitalized upper extremity artery disease patients - a real world-cohort analysis with distinct focus on sex disparities. *submitted*.

6.2. Koronare Herzkrankheit

6.2.1. Bundesweite Analysen der Versorgungsepidemiologie

Analysen aller Hospitalisierungen mit akuten Myokardinfarktes (AMI) anhand der Datenbasis des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) ergaben ein jährliches Fallvolumen von >68.000 STEMI-Behandlungsfällen und rund 150.000 NSTEMI Behandlungsfällen (s. Ref. GV7).

Primäre Arbeitshypothesen: 1. Identifikation geschlechtsabhängiger Risikofaktoren für Komplikationen und Krankheitsprogression

Eine geschlechtsspezifische Charakterisierung der nationalen Krankenhauskohorte mit AMI zeigt folgendes Ergebnis (Tabelle 16):

- 65% der STEMI Fälle und 70% der NSTEMI Fälle entfallen auf Patienten männlichen Geschlechts.
- STEMI: weibliches Geschlecht ist assoziiert mit höherem Alter (74 Jahre versus 62 Jahre) und ausgeprägterem kardiovaskulärem Risikoprofil (u.a. chronische Niereninsuffizienz 19% vs. 12%; Hypertonie 69% vs. 65%; linksventrikuläre Herzinsuffizienz 36% vs. 32%).
- PatientInnen mit NSTEMI sind vergleichsweise noch älter (78 Jahre versus 71 Jahre) und multimorbider (chronische Niereninsuffizienz 30% vs. 24%; Hypertonie 77% vs. 75%; Herzinsuffizienz 41% vs. 36%)
- Der Anteil von Behandlungsfällen mit begleitender pAVK lag bei 2,3% der weiblichen bzw. 2,4% der männlichen STEMI Fälle, und bei 3,6% der weiblichen bzw. 4,9% der männlichen NSTEMI Fälle.
- Im Trend über den Beobachtungszeitraum 2014 - 2017 nahm der jährliche Anteil von STEMI-Fällen kontinuierlich ab.

Tabelle 16: Komorbiditäten und Lebensstilparameter der hospitalisierten STEMI und NSTEMI PatientInnen in den Jahren 2014-2017 (aus Ref. GV7)

A) STEMI			B) NSTEMI		
	Male; n (% within subgroup)	Female; n (% within subgroup)		Male; n (% within subgroup)	Female; n (% within subgroup)
Total (% within subgroup)	196 177 (64.7)	84 338 (35.3)	Total (%)	384 905 (69.9)	210 315 (30.1)
Age, median (IQR) (yrs)	62 (19)	74 (20)	Age, median (IQR) (yrs)	71 (19)	78 (15)
Anterior wall infarction, n (%)	93 903 (47.9)	40 693 (48.3)	Anterior wall infarction, n (%)	982 (0.3)	479 (0.2)
Diabetes mellitus, n (%)	42 645 (21.7)	22 252 (26.4)	Diabetes mellitus, n (%)	121 467 (31.6)	70 338 (33.4)
Chronic kidney disease, n (%)	24 548 (12.5)	16 157 (19.2)	Chronic kidney disease, n (%)	92 120 (23.9)	62 485 (29.7)
Peripheral arterial disease 1-3, n (%)	4629 (2.4)	1939 (2.3)	Peripheral arterial disease 1-3, n (%)	18 892 (4.9)	7505 (3.6)
Critical limb threatening ischemia, n (%)	1260 (0.6)	678 (0.8)	Critical limb threatening ischemia, n (%)	6150 (1.6)	2957 (1.4)
Atrial fibrillation, n (%)	25 552 (13.0)	14 864 (17.6)	Atrial fibrillation, n (%)	85 155 (22.1)	55 400 (26.3)
Hypertension, n (%)	128 266 (65)	58 434 (69)	Hypertension, n (%)	286 800(74.5)	162 870 (77.4)
Stroke, n (%)	3827 (2.0)	2420 (2.9)	Stroke, n (%)	10 993 (2.9)	6973 (3.3)
NYHA I, n (%)	6338 (3.2)	2091 (2.5)	NYHA I, n (%)	8513 (2.2)	4024 (1.9)
NYHA II, n (%)	15 569 (7.9)	6149 (7.3)	NYHA II, n (%)	26 953 (7)	14 130 (6.7)
NYHA III, n (%)	18 480 (9.4)	9272 (11.0)	NYHA III, n (%)	45 608 (11.8)	27 279 (13)
NYHA IV, n (%)	22 852 (11.6)	12 830 (15.2)	NYHA IV, n (%)	48 583 (12.6)	31 975 (15.2)
Right ventricle chronic heart failure, n (%)	8964 (4.6)	6040 (7.2)	Right ventricle chronic heart failure, n (%)	29 449 (7.7)	20 849 (9.9)
Chronic heart failure, n (%)	67 194 (34.3)	32 811 (38.9)	Chronic heart failure, n (%)	140 259 (36.4)	85 235 (40.5)
Cardiogenic shock, n (%)	23 102 (11.9)	11 272 (13.4)	Cardiogenic shock, n (%)	14 803 (3.9)	7328 (3.5)
Impella, n (%)	1202 (0.6)	398 (0.5)	Impella, n (%)	745 (0.2)	299 (0.1)
ECMO, n (%)	1753 (0.9)	514 (0.6)	ECMO, n (%)	982 (0.3)	479 (0.2)
Dyslipidemia, n (%)	96 639 (49.3)	37 004 (43.9)	Dyslipidemia, n (%)	183 490 (47.7)	85 150 (40.5)
Obesity, n (%)	14 656 (7.5)	6766 (8.0)	Obesity, n (%)	32 214 (8.4)	17 352 (8.3)
Smoking, n (%)	23 674 (12.1)	6249 (7.4)	Smoking, n (%)	27 438 (7.1)	7467 (3.6)
Cancer, n (%)	2648 (1.3)	1254 (1.5)	Cancer, n (%)	8758 (2.3)	3726 (1.8)

Primäre Arbeitshypothesen: 2. Leitlinienadhärenz in der Therapie der Grunderkrankung

Hinsichtlich der stationären Behandlung zeigte sich eine signifikant geringere Anwendung invasiver Therapieverfahren bei Fällen weiblichen Geschlechts (Abb. 9).

Primäre Arbeitshypothesen: 3. Identifikation und systematische Auswertung von Parametern der Ergebnisqualität

Der akute Myokardinfarkt war mit einer deutlich eingeschränkten In-Hospital-Prognose verbunden:

- Die beobachtete Krankenhaussterblichkeit bei STEMI betrug 15% der weiblichen und 10% der männlichen Behandlungsfälle (p<0,001).
- Die beobachtete Krankenhaussterblichkeit bei NSTEMI betrug 8% der weiblichen und 6% der männlichen Behandlungsfälle (p<0,001).
- Auch nach Adjustierung auf das höhere Alter und ausgeprägtere Risikoprofil blieb das weibliche Geschlecht ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit beim STEMI (OR 1,07; 95% CI 1,03-1,10; p<0,001)
- Bei NSTEMI war das weibliche Geschlecht nach Adjustierung hingegen mit einer erniedrigten Krankenhaussterblichkeit assoziiert (OR 0,91; 95% CI 0,89 - 0,93; p<0,001).
- Weitere prominente Risikofaktoren für ein eingeschränktes Überleben der In-Hospital-Phase waren die kritische Extremitätenischämie, stattgehabter Schlaganfall, kardiogener Schock, und Vorderwandinfarkt (bei STEMI; Abb. 10).

- Hingegen war die Durchführung von diagnostischer Angiographie, PCI, oder koronarer Bypassoperation in beiden Geschlechtern mit einem positiven Nutzen für das Überleben der In-Hospital-Phase belegt (im Vergleich zu „keine diagnostische Angiographie“, Abb. 10).

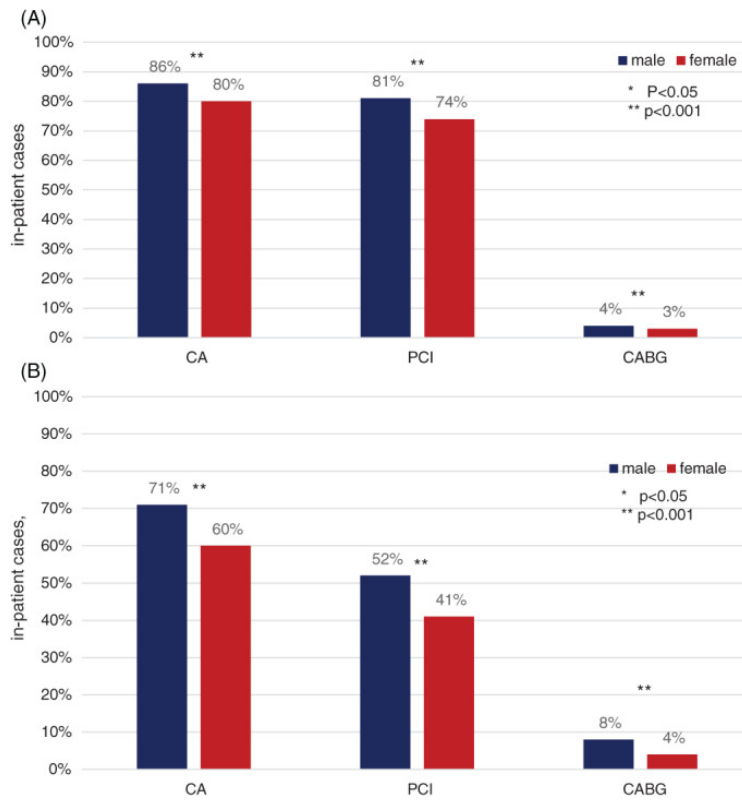


Abbildung 9: Invasive Therapiestrategien bei stationären Behandlungsfällen mit STEMI (Panel A) und NSTEMI (Panel B) im Geschlechtervergleich (aus GV7)

CA: Koronarangiographie; CABG: koronarerarterielle Bypass-Operation; PCI: perkutane Koronarintervention.

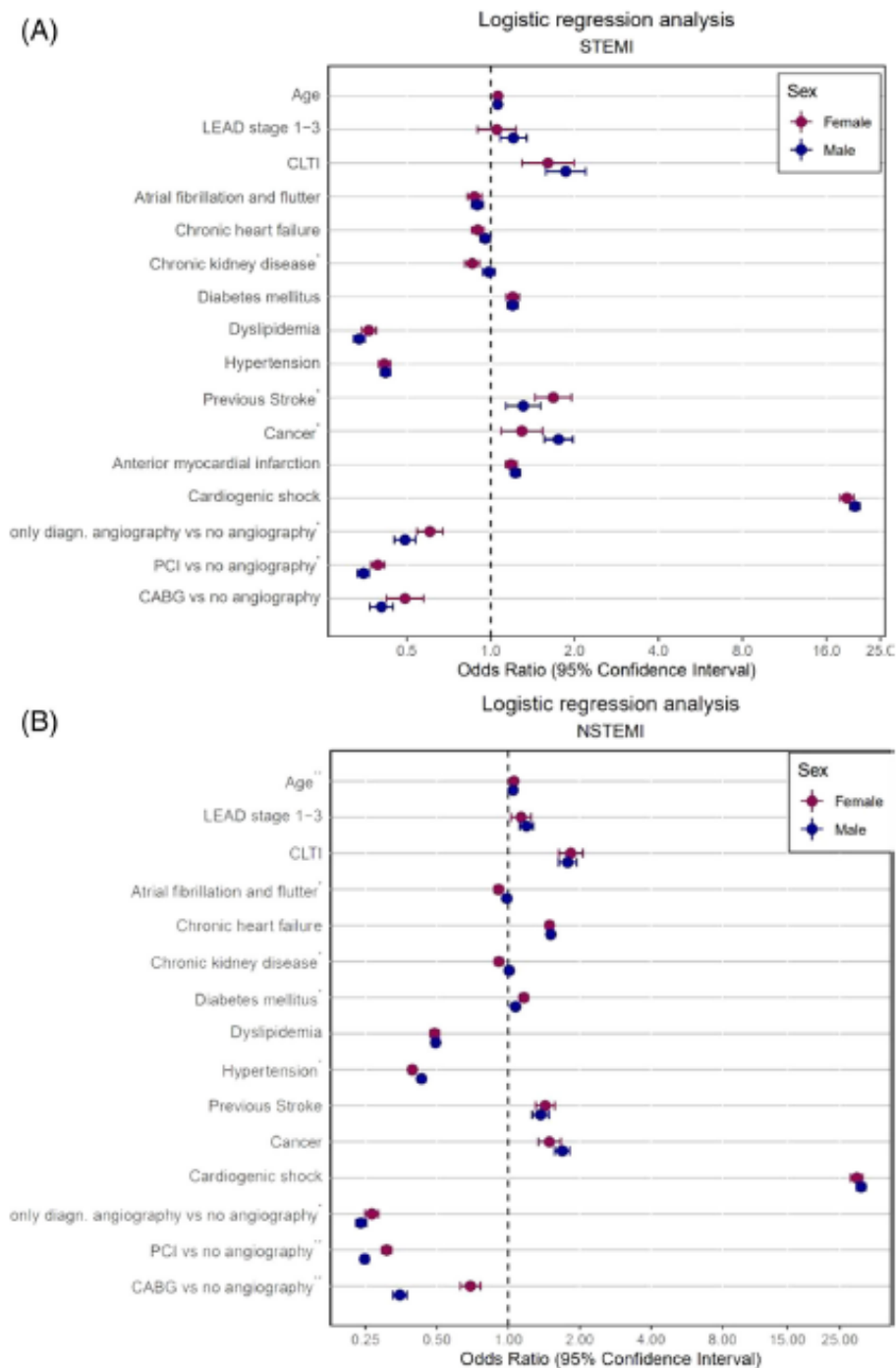


Abbildung 10: Geschlechtsspezifischer Einfluss von Alter, Komorbiditäten und Behandlungsstrategien auf die Krankenhausmortalität bei hospitalisierten (A) STEMI und (B) NSTEMI PatientInnen (aus Ref. GV7)

CABG: Koronararterielle Bypass-Operation; CLTI: Kritische Extremitätenischämie; LEAD: lower extremity arterial disease (periphere Verschlusskrankheit); PCI: perkutane Koronarintervention.

Die durchschnittlichen STEMI Fallkosten lagen bei 7.240 EUR für männliche und 6.511 EUR für weibliche Behandlungsfälle, sowie bei 6.376 EUR bei den männlichen und 5.367 EUR bei den weiblichen NSTEMI Fällen. Die mittlere Verweildauer lag sowohl für STEMI als auch für NSTEMI bei 8 Tagen (n.s.).

Sekundäre Arbeitshypothesen: 1. Geschlechtsspezifische Unterschiede in hohen Altersgruppen

Die generell beobachtete Unterversorgung weiblicher AMI Fälle zeigte sich besonders ausgeprägt bei einem Patientenalter <40 und >80 Jahren (Abb. 11). Verglichen mit 50- bis 59-jährigen PatientInnen erhielten PatientInnen ab 80 Jahren deutlich seltener eine Koronarintervention, wobei Frauen noch einmal schlechter versorgt waren als Männer.

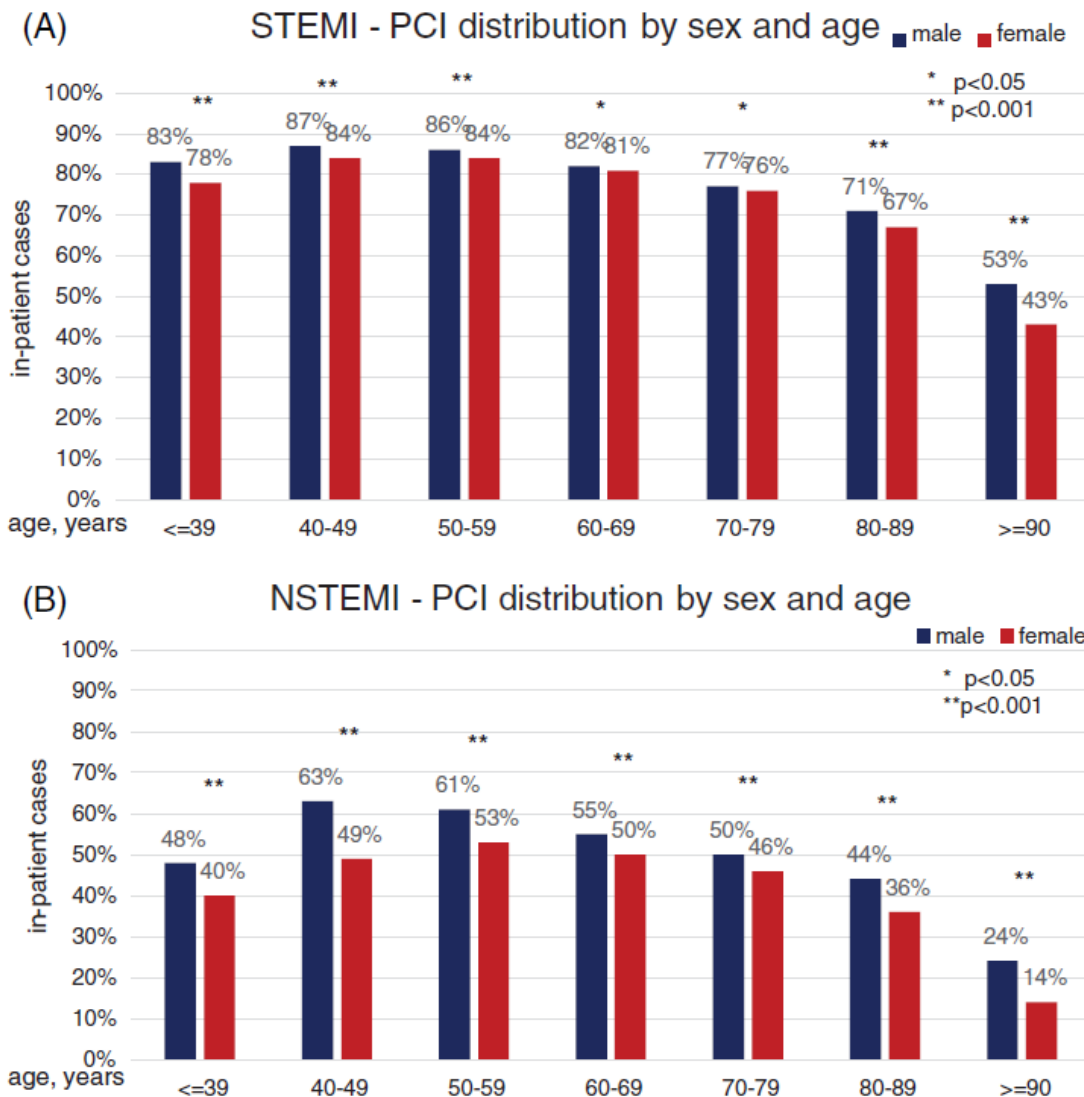


Abbildung 11: Geschlechtsspezifische Versorgung von (A) STEMI PatientInnen und (B) NSTEMI PatientInnen mit leitliniengerechter Therapie nach Altersgruppen (aus Ref. GV7)

Sekundäre Arbeitshypothesen: 2. Versorgungstrends

Eine PCI wirkte sich günstig auf die In-Hospital-Mortalität von PatientInnen mit STEMI sowie mit NSTEMI aus, wobei Männer von dieser Intervention mehr profitierten als Frauen. Ebenso verringerte eine Bypass-Operation das Risiko von STEMI und NSTEMI PatientInnen, im Krankenhaus zu versterben. Hier war der Effekt bei Männern mit NSTEMI – jedoch nicht bei Männern mit STEMI - stärker ausgeprägt als bei Frauen (Abb. 10).

6.2.2. Patientenzentrierte Longitudinalanalysen mit Daten des WIdO

Mehrere Arbeiten untersuchten die Behandlung und Prognose von PatientInnen mit STEMI (s. Ref. GV8 - GV12) anhand von Daten des WIdO. Die Ergebnisse bzw. Teilergebnisse aus zwei Arbeiten werden im Folgenden vorgestellt.

Geschlechtsunterschiede in der Leitlinienadhärenz und dem Outcome bei STEMI-PatientInnen

Primäre Arbeitshypothesen: 1. Identifikation geschlechtsabhängiger Risikofaktoren für Komplikationen und Krankheitsprogression

Im Studienzeitraum vom 01.01.2010 – 31.12.2017 konnten in den Daten der AOK 175.187 PatientInnen (65% männlich) identifiziert werden, die wegen eines STEMI im Krankenhaus behandelt wurden (s. Ref GV8). Frauen waren im Schnitt 8 Jahre älter als Männer (Frauen 76 Jahre, Männer 64 Jahre). Dabei zeigte sich, dass im Jahr 2010 ein Großteil der Frauen etwa 80 Jahre alt waren, wohingegen im Jahr 2017 eine zweite, prominente Gruppe im Alter von etwa 65 Jahren beobachtet werden konnte (Abb. 12). Auch männliche Patienten zeigten eine ähnliche Verschiebung in der Altersstruktur und Ausbildung von zwei Alterspeaks zwischen 2010 und 2017.

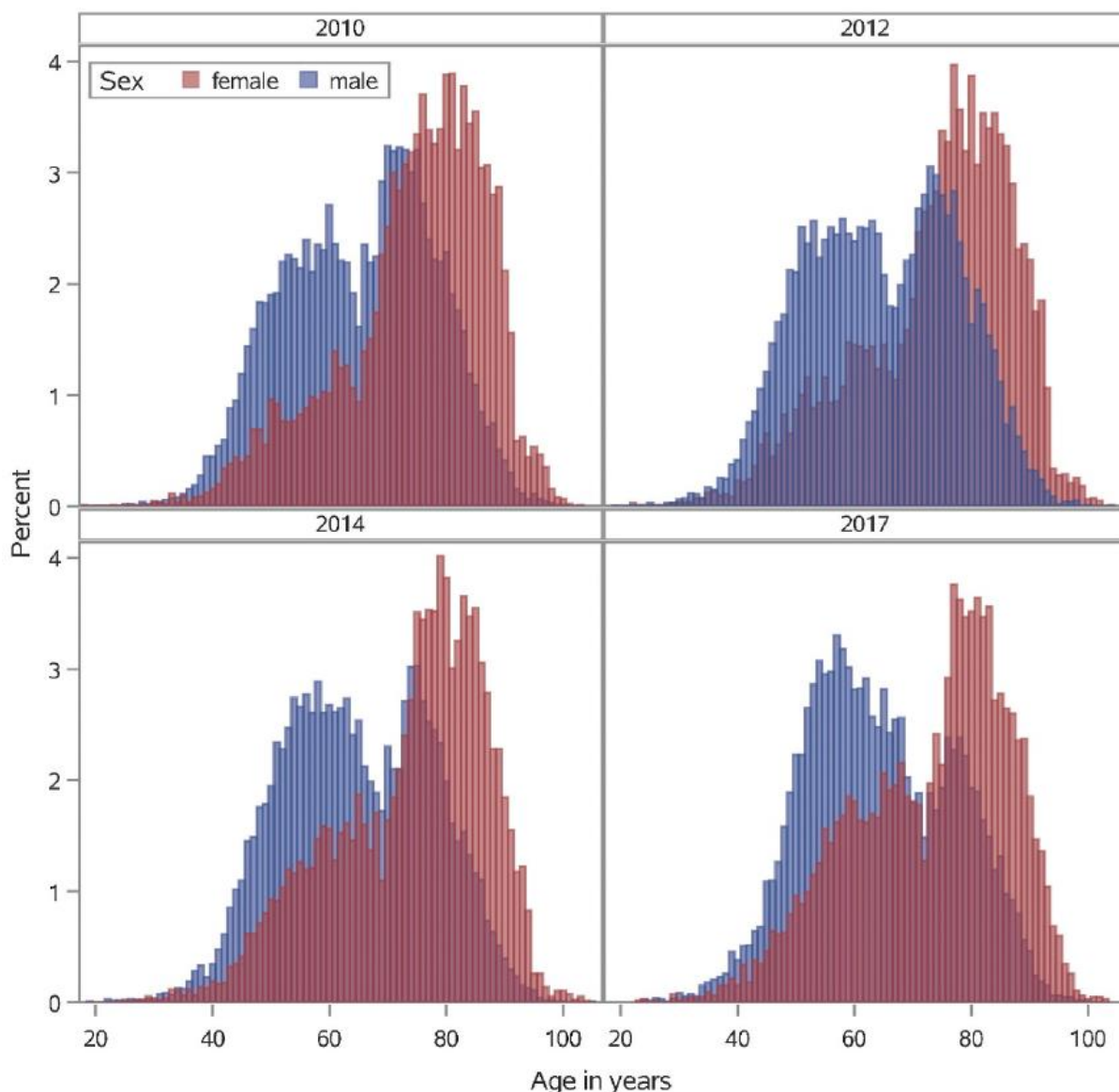


Abbildung 12: Histogramm von PatientInnen mit STEMI nach Alter und Geschlecht für verschiedene Index-Jahre (aus Ref. GV8)

Frauen waren nicht nur älter, sondern litten auch häufiger an traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren wie der chronischen Niereninsuffizienz (33,5% bei Frauen vs. 22,3% bei Männern), Diabetes mellitus (44,9% vs. 35,5%), Bluthochdruck (90,9% vs. 82,8%) und Vorhofflimmern (24,6% vs. 17,4%, alle $p < 0,001$; Tabelle 17).

Vor dem Herzinfarkt erhielten Frauen signifikant häufiger eine Behandlung mit Plättcheninhibitoren oder oraler Antikoagulation (20,8% vs. 19,3%), Beta-Blockern (44,1% vs. 31,2%) und ACE-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern (55,1% vs. 42,5%, alle $p < 0,001$).

Tabelle 17: Komorbiditäten und medikamentöse Vorbehandlung der hospitalisierten STEMI PatientInnen (aus Ref. GV8)

Baselines characteristics of patients with an index-hospitalization due to STEMI from 2010 to 2017.

Parameter	All patients	Female	Male	p-value
Frequency – N° (%)	175,187 (100.0%)	61,947 (35.4%)	113,240 (64.6%)	–
Age (median) – years (IQR)	69.2 (21.6)	76.0 (19.0)	64.0 (20.0)	<.001
Age – N° (%)				
<40 years	2,573 (1.5%)	582 (0.9%)	1,991 (1.8%)	<.001
40–49 years	15,125 (8.6%)	2,790 (4.5%)	12,335 (10.9%)	
50–59 years	35,352 (20.2%)	6,904 (11.2%)	28,448 (25.1%)	
60–69 years	36,010 (20.6%)	9,484 (15.3%)	26,526 (23.4%)	
70–79 years	46,244 (26.4%)	17,983 (29.0%)	28,261 (25.0%)	
80–89 years	33,556 (19.2%)	19,415 (31.3%)	14,141 (12.5%)	
>89 years	6,327 (3.6%)	4,709 (7.7%)	1,538 (1.4%)	
Number of coronary vessels – N° (%)				<.001
Unknown	23,633 (13.5%)	12,232 (19.8%)	11,401 (10.1%)	
1	46,061 (26.3%)	16,302 (26.3%)	29,759 (26.3%)	
2	44,230 (25.3%)	14,380 (23.2%)	29,850 (26.4%)	
3	61,255 (35.0%)	19,025 (30.7%)	42,230 (37.3%)	
PAD – N° (%)				<.001
No PAD	159,894 (91.3%)	56,830 (91.7%)	103,064 (91.0%)	
LEAD 1-3	13,261 (7.6%)	4,375 (7.1%)	8,886 (7.9%)	
LEAD 4-6	2,032 (1.2%)	742 (1.2%)	1,290 (1.1%)	
LV-CHF – N° (%)				<.001
No CHF	104,183 (59.5%)	33,991 (54.9%)	70,192 (62.0%)	
NYHA I	5,075 (2.9%)	1,494 (2.4%)	3,581 (3.2%)	
NYHA II	14,730 (8.4%)	5,103 (8.2%)	9,627 (8.5%)	
NYHA III	20,395 (11.6%)	8,058 (13.0%)	12,337 (10.9%)	
NYHA IV	30,804 (17.6%)	13,301 (21.5%)	17,503 (15.5%)	
RV-CHF – N° (%)	16,434 (9.4%)	7,719 (12.5%)	8,715 (7.7%)	<.001
CHF – N° (%)	83,536 (47.7%)	33,889 (54.7%)	49,647 (43.8%)	<.001
Previous CVD – N° (%)	16,888 (9.6%)	6,560 (10.6%)	10,328 (9.1%)	<.001
Previous CHD – N° (%)	85,572 (48.9%)	31,013 (50.1%)	54,559 (48.2%)	<.001
AfIB/AFL – N° (%)	34,917 (19.9%)	15,240 (24.6%)	19,677 (17.4%)	<.001
CKD – N° (%)	46,054 (26.3%)	20,764 (33.5%)	25,290 (22.3%)	<.001
Diabetes mellitus – N° (%)	67,923 (38.8%)	27,785 (44.9%)	40,138 (35.5%)	<.001
Dyslipidaemia – N° (%)	127,709 (72.9%)	45,032 (72.7%)	82,757 (73.1%)	0.082
Cancer – N° (%)	28,028 (16.0%)	10,583 (17.1%)	17,445 (15.4%)	<.001
Obesity – N° (%)	45,170 (25.8%)	18,464 (29.8%)	26,706 (23.6%)	<.001
Nicotine abuse – N° (%)	43,566 (24.9%)	10,153 (16.4%)	33,413 (29.5%)	<.001
Hypertension – N° (%)	150,051 (85.7%)	56,309 (90.9%)	93,742 (82.8%)	<.001
Psychiatric disorder – N° (%)	23,283 (13.3%)	11,490 (18.6%)	11,785 (10.4%)	<.001
Thyroid disorder – N° (%)	40,930 (23.4%)	23,455 (37.9%)	17,475 (15.4%)	<.001
Disorder of the skeleton – N° (%)	19,258 (11.0%)	14,751 (23.8%)	4,507 (4.0%)	<.001
Venous diseases – N° (%)	28,948 (16.5%)	16,407 (26.5%)	12,541 (11.1%)	<.001
Systemic connective tissue disease – N° (%)	9,425 (5.4%)	5,017 (8.1%)	4,408 (3.9%)	<.001
Rheumatic disease – N° (%)	21,127 (12.1%)	8,289 (13.4%)	12,838 (11.3%)	<.001
Gout – N° (%)	11,743 (6.7%)	3,018 (4.9%)	8,725 (7.7%)	<.001
Anemia – N° (%)	36,792 (21.0%)	16,855 (27.2%)	19,937 (17.6%)	<.001
Alcohol disease – N° (%)	10,843 (6.2%)	1,433 (2.3%)	9,410 (8.3%)	<.001
Previous stroke – N° (%)	17,030 (9.7%)	7,090 (11.5%)	9,940 (8.8%)	<.001
Previous AMI – N° (%)	16,343 (9.3%)	5,313 (8.6%)	11,030 (9.7%)	<.001
Previous PCI – N° (%)	6,258 (3.6%)	1,756 (2.8%)	4,502 (4.0%)	<.001
Previous CABG – N° (%)	6,955 (4.0%)	1,762 (2.8%)	5,193 (4.6%)	<.001
Previous valve replacement – N° (%)	964 (0.6%)	390 (0.6%)	574 (0.5%)	<.001
Previous statins – N° (%)	38,160 (21.8%)	13,426 (21.7%)	24,734 (21.8%)	0.413
Previous beta blockers – N° (%)	62,614 (35.7%)	27,308 (44.1%)	35,306 (31.2%)	<.001
Previous ACEIs/ARBs – N° (%)	82,326 (47.0%)	34,159 (55.1%)	48,167 (42.5%)	<.001
Previous OAC/PAI – N° (%)	34,604 (19.8%)	12,873 (20.8%)	21,731 (19.3%)	<.001
Number of previous drugs – N° (%)				<.001
0	66,660 (38.1%)	17,108 (27.6%)	49,552 (43.8%)	
1	42,941 (24.5%)	17,714 (28.6%)	25,227 (22.3%)	
2	33,462 (19.1%)	15,114 (24.4%)	18,348 (16.2%)	
3	20,577 (11.7%)	8,220 (13.3%)	12,357 (10.9%)	
4	11,547 (6.6%)	3,791 (6.1%)	7,756 (6.9%)	

ACEIs, angiotensin converting enzyme inhibitors; AfIB, atrial fibrillation; AFL, atrial flutter; AMI, acute myocardial infarction; ARBs, angiotensin receptor blockers; CABG, coronary artery bypass graft; CVD, Cerebrovascular Disease; CHD, chronic heart disease; CHF, congestive heart failure; CKD, chronic kidney disease; IQR, interquartile range; LEAD, lower-extremity arterial disease; LV, left ventricle; N°, number; OAC, oral anticoagulation; NYHA, New York Heart Association; PAI, Platelet aggregation inhibitor; PAD, peripheral arterial disease; PCI, percutaneous coronary intervention; RV = right ventricle.

Primäre Arbeitshypothesen: 2. Leitlinienadhärenz in der Therapie der Grunderkrankung

Während des stationären Krankenhausaufenthalts erhielten Frauen seltener eine PCI (75,5% vs. 85,2%) und wurden seltener mit einem Drug-eluting-Stent (51,2% vs. 61,0%, beide $p < 0,001$) versorgt. Dagegen war die Anwendungshäufigkeit bei den Bare-metal-Stents mit 19% bei beiden Geschlechtern gleich (Tabelle 18).

Primäre Arbeitshypothesen: 3. Identifikation und systematische Auswertung von Parametern der Ergebnisqualität

Komplikationen während der Krankenhausbehandlung waren unterschiedlich häufig zwischen den Geschlechtern verteilt. Während der kardiogene Schock (14,8% vs. 13,0%), Blutungskomplikationen (9,3% vs. 6,6%), die Reanimation (11,2% vs. 10,4%) und das akute Nierenversagen (7,9% vs. 6,6%) signifikant häufiger Frauen betrafen, wurden hämodynamische Unterstützungssysteme (Impella 0,3% vs. 0,4%, intraaortale Ballonpumpe 2,7% vs. 3,3%, extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) 0,7% vs. 1,1%, alle $p < 0,001$) signifikant häufiger bei Männern eingesetzt (Tabelle 18).

Die durchschnittlichen STEMI-Fallkosten waren bei Frauen geringer als bei Männern (8.657 EUR vs 9.962 EUR), obwohl die mittlere Verweildauer bei Frauen länger war (12,2 Tage vs 11,7 Tage).

Tabelle 18: In-Hospital-Komplikationen und Outcome bei STEMI-PatientInnen (aus Ref. GV8)

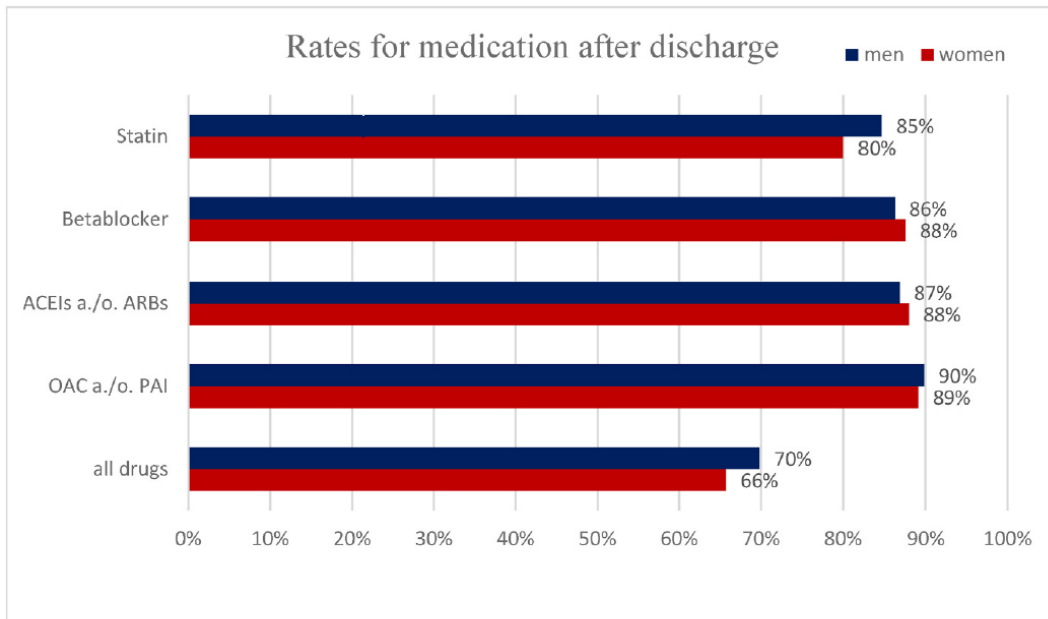
Parameter	All patients	Female	Male	p-value
Mean length of hospital stay – days (± SD)	11.2 (15.0)	12.2 (13.4)	11.7 (14.9)	<.001
Mean costs – EUR (± SD)	9,707.19 (17025.62)	8,657.02 (13,998.05)	9,962.02 (17,091.88)	<.001
PCI – N° (%)	143,200 (81.8%)	46,779 (75.5%)	96,501 (85.2%)	<.001
DES – N° (%)	100,780 (57.5%)	31,689 (51.2%)	69,091 (61.0%)	<.001
Only BMS – N° (%)	33,225 (19.0%)	11,743 (19.0%)	21,482 (19.0%)	0.944
CABG – N° (%)	8,388 (4.8%)	2,209 (3.6%)	6,179 (5.5%)	<.001
Impella® – N° (%)	629 (0.4%)	172 (0.3%)	457 (0.4%)	<.001
IABP – N° (%)	5,411 (3.1%)	1,691 (2.7%)	3,720 (3.3%)	<.001
ECMO – N° (%)	1,703 (1.0%)	433 (0.7%)	1,270 (1.1%)	<.001
Renal replacement therapy – N° (%)	6,114 (3.5%)	1,953 (3.2%)	4,161 (3.7%)	<.001
Shock – N° (%)	23,945 (13.7%)	9,195 (14.8%)	14,750 (13.0%)	<.001
Shock and/or resuscitation and/or LV-support – N° (%)	25,045 (14.8%)	9,738 (15.7%)	16,107 (14.2%)	<.001
GP IIb/IIIa inhibitors – N° (%)	41,782 (23.8%)	12,366 (20.0%)	29,416 (26.0%)	<.001
Diagnostic coronary angiography – N° (%)	154,051 (87.9%)	50,916 (82.2%)	103,135 (91.1%)	<.001
Thrombolysis – N° (%)	2,506 (1.4%)	844 (1.4%)	1,662 (1.5%)	0.076
Any intervention – N° (%)	156,106 (89.1%)	51,640 (83.4%)	104,466 (92.3%)	<.001
Hemorrhagic stroke – N° (%)	466 (0.3%)	190 (0.3%)	276 (0.2%)	0.014
Ventilation – N° (%)	33,206 (19.0%)	11,293 (18.2%)	21,913 (19.4%)	<.001
Median time of ventilation – hours (IQR)	37 (139)	25 (106)	52 (174)	<.001
Resuscitation – N° (%)	18,677 (10.7%)	6,911 (11.2%)	11,766 (10.4%)	<.001
Blood transfusion – N° (%)	17,867 (10.2%)	7,737 (12.5%)	10,130 (9.0%)	<.001
Bleeding – N° (%)	13,220 (7.5%)	5,776 (9.3%)	7,444 (6.6%)	<.001
Bleeding and/or transfusion – N° (%)	26,493 (15.1%)	11,268 (18.2%)	15,225 (13.4%)	<.001
Sepsis – N° (%)	4,377 (2.5%)	1,333 (2.2%)	3,044 (2.7%)	<.001
Acute renal failure – N° (%)	12,340 (7.0%)	4,870 (7.9%)	7,470 (6.6%)	<.001
Renal replacement and/or renal failure – N° (%)	14,293 (8.2%)	5,521 (8.9%)	8,772 (7.8%)	<.001
Ischemic stroke – N° (%)	2,871 (1.6%)	1,279 (2.1%)	1,592 (1.4%)	<.001
In-hospital death – N° (%)	27,166 (15.5%)	12,301 (19.9%)	14,865 (13.1%)	<.001
30 days mortality (193 missing)	27,855 (15.9%)	12,846 (20.8%)	15,009 (13.3%)	<.001

BMS, bare metal stent; CABG, coronary artery bypass grafting; DES, drug eluting stent; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; GP, glycoprotein; IABP, intra-aortic balloon pump; IQR, interquartile range; LV, left ventricle; PCI, percutaneous coronary intervention; N°, number.

Die In-Hospital-Sterblichkeit war mit 19,9% bei Frauen höher als bei Männern (13,1%), ebenso die 30-Tages-Mortalität (20,8% vs. 13,3%, beide $p < 0,001$). Auch nach Adjustierung auf Alter und das Risikoprofil der PatientInnen zeigte sich bei Frauen ein erhöhtes Risiko für eine 30-Tages-Mortalität (OR 1,08, 95% CI 1,05-1,12; $p < 0,001$). Innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben 60,4% (95% CI 59,2%-61,5%) der Frauen und 43,9% (95% CI 43,0%-44,8%) der Männer. Ebenso war im Langzeitverlauf das Risiko für Gesamtmortalität (HR 1,04, 95% CI 1,02-1,06; $p < 0,001$), MACE (HR 1,04, 95% CI 1,02-1,06; $p < 0,001$) und einen wiederholten Infarkt oder Tod (HR 1,04, 95% CI 1,02-1,05; $p < 0,001$) bei Frauen größer als bei Männern.

Sekundäre Arbeitshypothesen: 2. Versorgungstrends

Neunzig Tage nach dem Krankenhausaufenthalt erhielten über 80% der PatientInnen eine medikamentöse Therapie mit Plättcheninhibitoren/oraler Antikoagulation, Beta-Blockern, ACE-Inhibitoren/Angiotensin-II-Rezeptorblockern oder Statinen, wobei Frauen etwas häufiger Betablocker und ACE-Inhibitoren/Angiotensin-II-Rezeptorblocker erhielten und Männer etwas häufiger Statine und eine antithrombotische Therapie (Abb. 13). Auffällig war, dass Männer signifikant häufiger mit allen 4 Medikationsgruppen behandelt wurden als Frauen (90 Tage nach dem STEMI: 65,7% vs. 69,8%M; ein Jahr nach dem STEMI: 77,7% vs. 83,8%).



all p<0.001

Abbildung 13: Versorgung mit leitliniengerechter Medikation 90 Tage nach Krankenhausentlassung bei STEMI-PatientInnen (aus Ref. GV8)

Mittels einer adjustierten Cox-Regression wurde der Einfluss der Medikation auf das Gesamtüberleben untersucht. Es zeigte sich, dass jede Medikamentenklasse einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben sowohl von Frauen als auch von Männern hatte. Weiterhin beeinflusste eine höhere Anzahl unterschiedlicher Medikamente das Gesamtüberleben positiver als eine geringere Anzahl (Abb. 14). Besonders Männer profitierten hier von einer Versorgung mit allen 4 Medikamentenklassen (Frauen: HR 0,52, 95% CI 0,50-0,55 vs. Männer: HR 0,48, 95% CI 0,47-0,50; $p^{int}=0,041$).

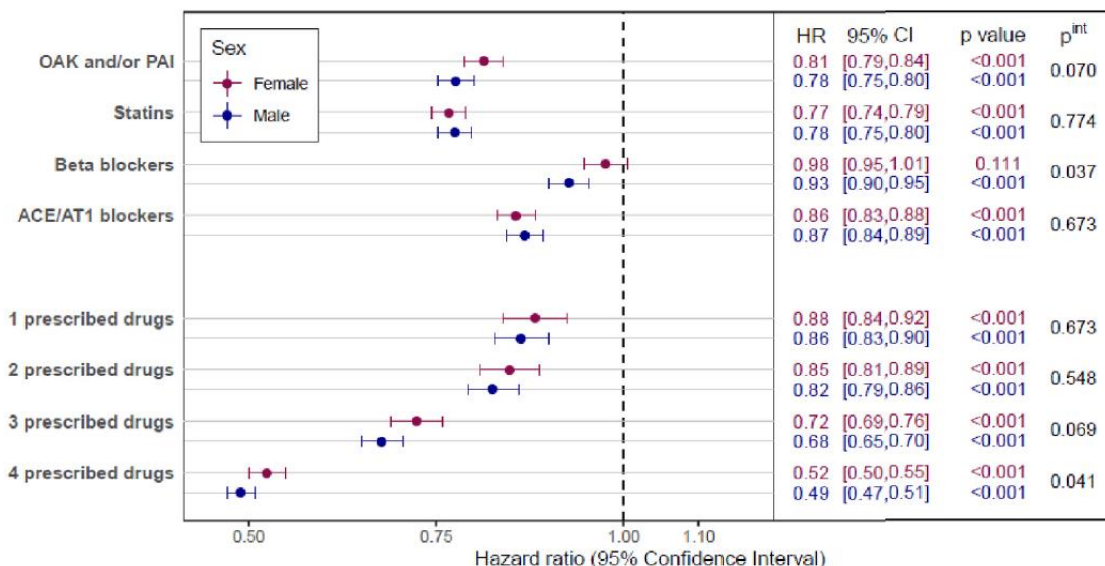


Abbildung 14: Geschlechtsabhängiger Einfluss von leitliniengerechter Medikation auf das Gesamtüberleben STEMI-PatientInnen (aus Ref. GV8)

Eine Subgruppenanalyse von STEMI-PatientInnen der AOK, die einen STEMI mindestens 90 Tage überlebt hatten, zeigte, dass im Verlauf der Behandlung die Versorgung mit vier verschiedenen Medikamentenklassen deutlich abnahm, wohingegen die Versorgung mit drei oder zwei verschiedenen Medikamentenklassen zunahm (Abb. 15, s. Ref. GV11).

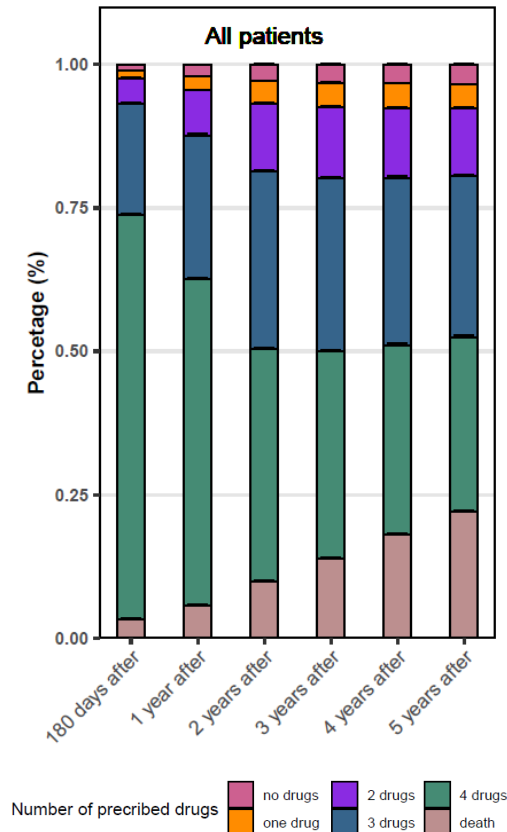


Abbildung 15: Versorgung mit leitliniengerechter Medikation bei PatientInnen, die 90 Tage nach einem STEMI gelebt haben, über einen Zeitraum von 5 Jahren (aus Ref. GV11)

Geschlechts- und Altersunterschiede bei PatientInnen mit STEMI als Erstmanifestation

Primäre Arbeitshypothesen: 1. Identifikation geschlechtsabhängiger Risikofaktoren für Komplikationen und Krankheitsprogression

Im Studienzeitraum vom 01.01.2014 - 31.12.2015 konnten 17.444 PatientInnen (67% männlich) mit einem STEMI als Erstmanifestation einer KHK identifiziert werden (s. Ref. GV9).

Das mittlere Alter der PatientInnen mit einem STEMI als Erstmanifestation einer KHK lag bei 74 Jahren für Frauen und bei 60 Jahren für Männer. Der Anteil männlicher STEMI Patienten war insbesondere in jungen Altersgruppen < 60 Jahren stark dominant (80% versus 58% der ≥60-jährigen). Die <60-jährigen litten ganz überwiegend an einer 1-Gefäßerkrankung, wohingegen dies nur auf etwa 1/4 der ≥ 60jährigen zutraf (Tabelle 19).

Die meisten klassischen Risikofaktoren waren prävalenter in der höheren Altersgruppe (Tabelle 19). So war eine chronische Herzinsuffizienz koprävalent bei knapp 30% der <60-jährigen Männer und Frauen ≥60 Jahre: 53% weiblich versus 45% männlich), eine chronische Niereninsuffizienz betraf jeden/jede 10. STEMI Patienten/Patientin <60, aber knapp jeden/jede 3. Patienten/Patientin ≥ 60 Jahre. Nikotinabusus hingegen war nach der arteriellen Hypertonie (70%) und Dyslipidämie (64%) der häufigste Risikofaktor der <60-jährigen STEMI PatientInnen (43% weibl. vs. 40% männl.), gefolgt von Diabetes (21% vs. 17%) und Übergewicht (28% vs. 18%).

Tabelle 19: Komorbiditäten und Lebensstilparameter der hospitalisierten STEMI PatientInnen (aus Ref. GV9)

Patient demographics at time of STEMI stratified by sex				
	Women	Men	Women	Men
	Age ≤ 60 years		Age ≥ 60 years	
Frequency, n (%)	1335 (19.1)	5647 (80.9)	4379 (41.9)	6083 (58.1)
Median age, years (Q1,Q3)	52 (56, 47)	52 (56, 47)	78 (84, 71)	71 (77, 64)
Number of coronary vessels involved, n (%)				
Unknown	141 (10.6)	404 (7.2)	940 (21.5)	684 (11.2)
1	627 (47.0)	2368 (41.9)	1058 (24.2)	1425 (23.4)
2	343 (25.7)	1528 (27.1)	1041 (23.8)	1670 (27.5)
3	224 (16.8)	1347 (23.9)	1340 (30.6)	2304 (37.9)
Peripheral arterial occlusive disease, n (%)				
No PAOD	1300 (97.4)	5489 (97.2)	4084 (93.3)	5564 (91.5)
PAOD 1-3	29 (2.2)	123 (2.2)	215 (4.9)	408 (6.7)
PAOD 4-6	6 (0.5)	35 (0.6)	80 (1.8)	111 (1.8)
Congestive heart failure, n (%)				
No CHF	967 (72.4)	4070 (72.1)	2422 (55.3)	3671 (60.4)
NYHA I	39 (2.9)	217 (3.8)	109 (2.5)	171 (2.8)
NYHA II	102 (7.6)	420 (7.4)	317 (7.2)	451 (7.4)
NYHA III	77 (5.8)	422 (7.5)	536 (12.2)	668 (11.0)
NYHA IV	150 (11.2)	518 (9.2)	995 (22.7)	1122 (18.4)
Right ventricular failure, n (%)	54 (4.0)	174 (3.1)	582 (13.3)	533 (8.8)
CHF (NYHA 1-4)I, n (%)	397 (29.7)	1684 (29.8)	2316 (52.9)	2704 (44.5)
Cerebrovascular disease, n (%)	36 (2.7)	102 (1.8)	340 (7.8)	428 (7.0)
Atrial fibrillation, n (%)	65 (4.9)	317 (5.6)	1066 (24.3)	1171 (19.3)
Chronic kidney disease, n (%)	108 (8.1)	353 (6.3)	1377 (31.5)	1400 (23.0)
Diabetes mellitus, unclassified, n (%)	281 (21.1)	935 (16.6)	1762 (40.2)	2019 (33.2)
Dyslipidemia, n (%)	833 (62.4)	3627 (64.2)	2891 (66.0)	3904 (64.2)
Cancer, n (%)	102 (7.6)	233 (4.1)	748 (17.1)	1137 (18.7)
Overweight, n (%)	374 (28.0)	1013 (17.9)	1060 (24.2)	1065 (17.5)
Nicotine abuse, n (%)	577 (43.2)	2242 (39.7)	486 (11.1)	1225 (20.1)
Arterial hypertension, n (%)	931 (69.7)	3619 (64.1)	3900 (89.1)	4902 (80.6)
Cerebral insult, n (%)	36 (2.7)	90 (1.6)	417 (9.5)	481 (7.9)

(CHF, Congestive heart failure; n, number; NYHA, New York Heart Association; PAOD, peripheral arterial occlusive disease; Q, quartile; STEMI, ST-elevation myocardial infarction)

Primäre Arbeitshypothesen: 2. Leitlinienadhärenz in der Therapie der Grunderkrankung

Revaskularisierende Therapiemaßnahmen wurden signifikant seltener bei weiblichen Patientinnen durchgeführt (<60: 90% vs. 92%; ≥60: 75% vs. 84%, Tabelle 20).

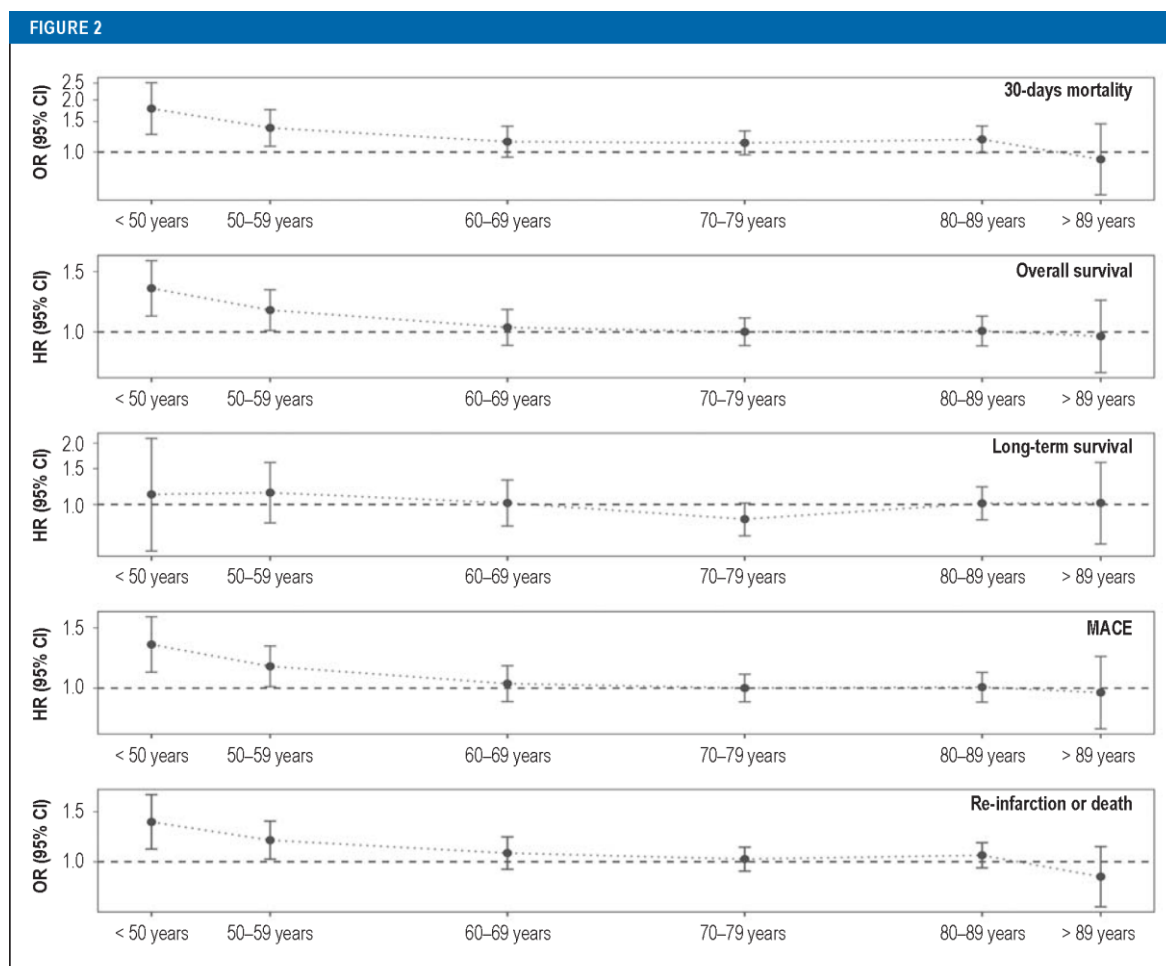
Tabelle 20: Leitliniengerechte Versorgung bei Index-Krankenhausaufenthalt der hospitalisierten STEMI PatientInnen (aus Ref. GV9)

	Women	Men	Women	Men
	Age ≤ 60 years		Age ≥ 60 years	
Average length of hospital stay, days (SD)	11.5 (16.6)	10.6 (14.5)	12.4 (14.1)	12.7 (16.6)
Average costs, EUR (SD)	10 711.21 (25 814.38)	9822.40 (18 511.83)	9500.06 (14 911.87)	11 649.68 (19 728.15)
Percutaneous coronary intervention, n (%)	1207 (90.4)	5209 (92.2)	3280 (74.9)	5130 (84.3)
Drug-eluting stent implantation, n (%)	1041 (78.0)	4590 (81.3)	2619 (59.8)	4269 (70.2)
Bare-metal stent implantation, n (%)	65 (4.9)	324 (5.7)	430 (9.8)	583 (9.6)
Balloon PCI, n (%)	95 (7.1)	275 (4.9)	222 (5.1)	271 (4.5)
Coronary artery bypass grafting (CABG), n (%)	37 (2.8)	223 (4.0)	204 (4.7)	425 (7.0)

Primäre Arbeitshypothesen: 3. Identifikation und systematische Auswertung von Parametern der Ergebnisqualität

In der adjustierten Analyse konnte ein Benefit sowohl durch diagnostische als auch intervenierende Koronarangiographie für beide Geschlechter belegt werden. Temporäre hämodynamische Unterstützungssysteme wurden in beiden Geschlechtern gleich häufig eingesetzt. Die Verschreibung leitliniengerechter medikamentöser Therapie (Thrombozytenaggregationshemmer, Statin, ACE-Inhibitoren, ARB) erfolgte bei >80% der PatientInnen, ebenfalls unabhängig vom Geschlecht.

Frauen erlitten vermehrt Akutkomplikationen in der Frühphase mit einem STEMI als Erstmanifestation einer KHK (u.a. kardiogener Schock, akutes Nierenversagen, kardiopulmonale Reanimation). Die beobachtete Krankenhaussterblichkeit lag bei 12% vs. 8% der <60 jährigen und 30% vs. 22% der ≥60 jährigen STEMI PatientInnen. Insbesondere junge Frauen <50 Jahren hatten danach ein besonders erhöhtes Risiko für eine schlechte Prognose (reduziertes Überleben; schwerwiegende kardiale Ereignisse; Re-Infarkt; siehe Abb. 16)



Adjusted odds/hazard ratios presenting the association of sex with different endpoints depending on age after first event of STEMI, determined by multivariable logistic regression model (30-day mortality) and Cox Regression model including age, sex and patient risk factors. Therefore, age was categorized into six groups (<50, 50 – 59, 50 – 69, 70 – 79, 80 – 89, >89 years) and the interaction between age group and sex was also included to the models (CI=confidence interval, MACE=cardiovascular and cerebrovascular events, OR, Odds Ratio, HR, Hazard Ratio).

Abbildung 16: Einfluss des Geschlechts im adjustierten Modell auf die klinische Prognose nach Erstereignis eines STEMI (aus Ref. GV9)

Subgruppenanalysen von STEMI-PatientInnen

Weitere Analysen wurden durchgeführt in bestimmten Subgruppen von PatientInnen, die einen STEMI erlitten (s. Ref. GV10-GV12). Exemplarisch sollen hier aus Platzgründen die bereits hochkarätig publizierten Ergebnisse über PatientInnen mit STEMI und mit vorstehenden Krebserkrankungen dargestellt werden (s. Ref. GV12).

Primäre Arbeitshypothesen: 1. Identifikation geschlechtsabhängiger Risikofaktoren für Komplikationen und Krankheitsprogression

Im Studienzeitraum vom 01.01.2010 - 31.12.2017 konnten 175.262 PatientInnen mit STEMI identifiziert werden. Hiervon hatten 15,5% eine begleitende Krebserkrankung (s. Ref. GV12). Am häufigsten waren hierunter: Tumoren der Haut (25%), der Prostata (17%), des Colons (11%), der Mamma (11%), des harnableitenden Systems (11%), sowie der Lunge (5%). STEMI PatientInnen mit begleitender Krebserkrankung waren auch insgesamt älter und multimorbider. Auch hinsichtlich ihrer koronaren Herzkrankheit hatten sie gehäuft vorausgehende Herzinfarkte oder Koronarinterventionen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Komorbiditäten und Lebensstilparameter der hospitalisierten STEMI PatientInnen mit und ohne Krebs (aus Ref. GV12)

	No Cancer	Prostate	Breast	Lung	Colon	Urinary	Skin	Other Cancers	p-Value
Total, N°	148,049	4621	2974	1416	2992	2871	6787	5552	-
Male, N°	96,351	4620	39	1074	1866	2106	4168	3083	<0.001
%	65.08	100	1.31	75.85	62.37	73.35	61.41	55.53	
Female, N°	51,698	0	2935	342	1126	765	2619	2469	<0.001
%	34.92	-	98.69	24.15	37.63	26.65	38.59	44.47	
Median age, years	66.88	77.09	77.93	71.41	77.90	76.10	78.08	72.85	<0.001
Age IQR, years	21.83	9.98	13.43	13.54	12.40	14.47	12.73	18.57	
No of diseased CV: 3, N°	29,849	1342	649	357	811	742	2261	1442	<0.001
%	42.94	51.44	38.54	41.75	46.00	45.19	45.99	42.46	
No of diseased CV: 2, N°	17,643	630	383	208	415	411	1216	413	-
%	25.38	24.15	22.74	24.33	23.54	25.03	24.74	23.94	-
No of diseased CV: 1, N°	15,278	381	370	170	291	286	811	670	-
%	21.98	14.60	21.97	19.88	16.51	17.42	16.50	19.73	-
Hypertension, N°	125,398	4280	2788	1233	2793	2682	6313	4978	<0.001
%	84.70	92.62	93.75	87.08	93.35	93.42	93.02	89.66	
Diabetes, N°	55,549	2000	1364	574	1426	1371	2950	2438	<0.001
%	37.52	43.28	45.86	40.54	47.66	47.75	43.47	43.91	
Dyslipidemia, N°	107,820	3526	2215	1021	2207	2144	5213	4083	<0.001
%	72.83	76.30	74.48	72.10	73.76	74.68	76.81	73.54	
Obesity, N°	37,555	1064	865	331	786	800	1587	1465	<0.001
%	25.37	23.03	29.09	23.38	26.27	27.86	23.38	26.39	
History of smoking, N°	38,682	615	356	604	399	658	916	1276	<0.001
%	26.13	13.31	11.97	42.66	13.34	22.92	13.50	12.76	
CKD, N°	35,588	1838	1096	489	1223	1486	2468	1871	<0.001
%	24.04	39.77	36.85	34.53	40.88	51.76	36.36	33.70	
Previous MI, N°	43,699	1676	986	525	1078	1019	2351	1931	<0.001
%	29.52	36.27	33.15	37.08	36.03	35.49	34.64	34.78	
Previous PCI, N°	5584	273	107	101	175	178	327	290	<0.001
%	3.77	5.91	3.60	7.13	5.85	6.20	4.82	5.22	
Previous CABG, N°	5430	331	81	88	165	208	390	229	<0.001
%	3.67	7.16	2.72	6.21	5.51	7.24	5.75	4.12	
Previous valve replacement, N°	670	42	22	14	27	27	52	40	<0.001
%	0.45	0.91	0.74	0.99	0.90	0.94	0.77	0.72	
Chronic heart failure, N°	69,503	2591	1726	784	1759	1647	3788	2895	<0.001
%	46.95	56.07	58.04	55.37	58.79	57.37	55.81	52.14	
Previous stroke, N°	12,994	607	377	210	428	407	903	658	<0.001
%	8.78	13.14	12.68	14.83	14.31	14.18	13.31	11.85	
Atrial flutter/fibrillation, N°	28,114	1357	862	373	885	831	1967	1343	<0.001
%	18.99	29.37	28.98	26.34	29.58	28.94	28.98	24.19	
Cerebrovascular disease, N°	12,293	627	326	215	374	393	934	760	<0.001
%	8.30	13.57	10.96	15.18	12.50	13.69	13.76	13.69	
PAD RF stage 1-3, N°	8623	416	175	203	210	297	501	483	<0.001
%	5.82	9.00	5.88	14.34	7.02	10.34	7.38	8.70	
PAD RF stage 4-6, N°	4295	132	68	93	140	141	222	233	<0.001
%	2.90	2.86	2.29	6.57	4.68	4.91	3.27	4.20	
Metastasis, N°	0	473	402	568	419	202	135	743	-
%	0	10.24	13.52	40.11	14.00	7.04	1.99	13.38	-

Abbreviations: CABG, coronary artery bypass grafting; CKD, chronic kidney disease; CV coronary vessel; MI, myocardial infarction; PAD, peripheral artery disease; PCI, percutaneous coronary intervention; RF, Rutherford.

Primäre Arbeitshypothesen: 2. Leitlinienadhärenz in der Therapie der Grunderkrankung

PatientInnen mit begleitender Krebserkrankung erhielten zu 2,2-8,3% seltener eine PCI nach STEMI als PatientInnen ohne Krebserkrankung ($p < 0,001$). Auch wurden medikamentenbeschichtete Stents seltener eingesetzt (zu Gunsten der gehäuft eingesetzten konventionellen bare-metal stents, Tabelle 22).

Tabelle 22: Leitliniengerechte Versorgung hospitalisierten STEMI PatientInnen mit und ohne Krebs (aus Ref. GV12)

	No Cancer	Prostate	Breast	Lung	Colon	Urinary	Skin	Other Cancers	p-Value
In-hospital PCI, N°	124,058	3769	2291	1069	2284	2266	5345	4405	<0.001
%	83.80	81.56	77.03	75.49	76.34	78.93	78.75	79.34	
With DES, N°	88,571	2395	1477	587	1381	1455	3497	2804	<0.001
%	59.83	51.83	49.66	41.46	46.16	50.68	51.53	50.50	
Only with BMS, N°	27,649	1072	625	386	710	638	1449	1275	<0.001
%	18.68	23.20	21.02	27.26	23.73	22.22	21.35	22.97	
In-hospital CABG, N°	11,797	516	175	99	241	277	566	397	<0.001
%	7.97	11.17	5.88	6.99	8.06	9.65	8.34	7.15	

CABG: Koronararterielle Bypass-Operation; BMS: bare-metal stent, DES: drug-eluting stent (Medikamenten-beschichteter Stent), PCI: perkutane Koronarintervention

Primäre Arbeitshypothesen: 3. Identifikation und systematische Auswertung von Parametern der Ergebnisqualität

Die 8-Jahres-Überlebensrate von STEMI-PatientInnen mit Krebserkrankung rangierte zwischen 19% - 41% in starker Abhängigkeit vom Tumortyp - im Vergleich zu 57% bei PatientInnen ohne begleitende Krebserkrankung (siehe Abb. 17).

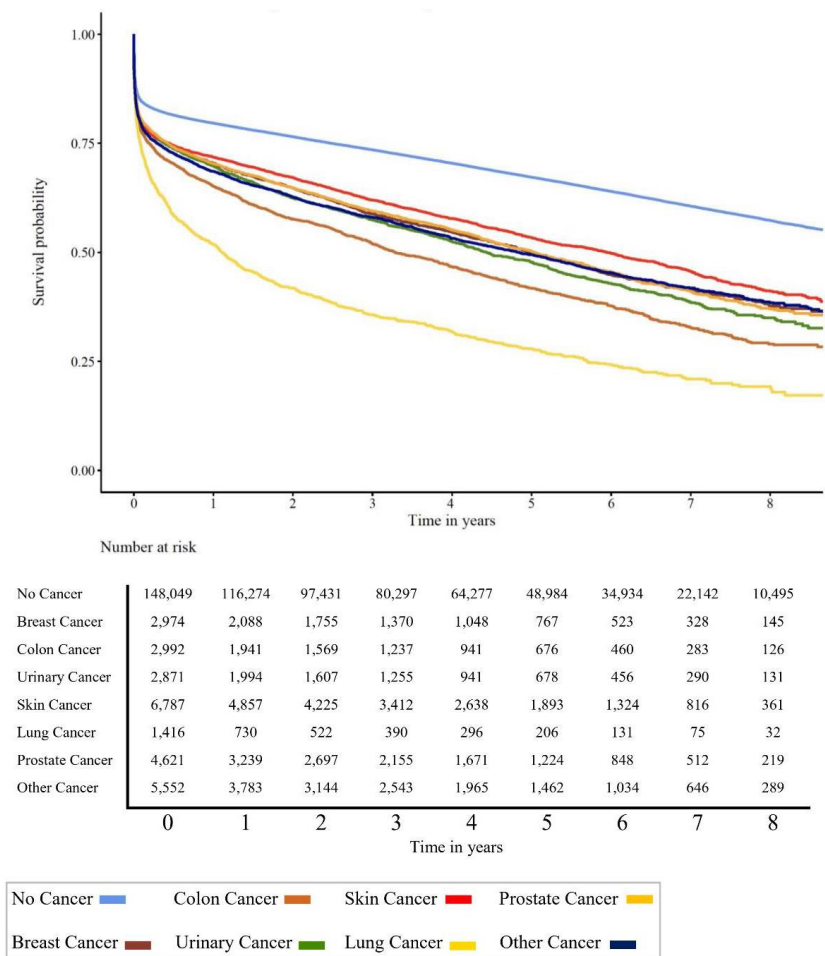


Abbildung 17: Langzeitüberleben nach STEMI mit bestimmten Krebserkrankungen (aus Ref. GV12)

Publikationen aus GenderVasc zur Entität KHK und akuter Myokardinfarkt:

- GV7 Kuehnemund L, Koeppel J, Feld J, Wiederhold A, Illner J, Makowski L, Gerß J, Reinecke H, Freisinger E. Gender differences in acute myocardial infarction-A nationwide German real-life analysis from 2014 to 2017. Clin Cardiol. 2021;44(7):890-898. doi: 10.1002/clc.23662.
- GV8 Kuehnemund L, Lange SA, Feld J, Padberg J-S, Fischer AJ, Makowski L, Engelbertz C, Dröge P, Ruhnke T, Guenster C, Gerß J, Freisinger E, Reinecke H, Koeppel J. Sex Disparities in Guideline-recommended Therapies and Outcomes After ST-Elevation Myocardial Infarction. Atherosclerosis. 2023;375:30-37. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.05.007.
- GV9 Fischer AF, Feld J, Makowski L, Engelbertz C, Kühnemund L, Günster C, Dröge P, Ruhnke T, Gerß J, Freisinger E, Reinecke H, Köppe J. ST- Elevation Myocardial Infarction as the Primary Manifestation of Coronary Artery Disease – New Insights on Sex- and Age-Related Mortality. Dtsch Arztebl Int 2022.119(16):284-292. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0161.
- GV10 Engelbertz C, Feld J, Makowski L, Kühnemund L, Fischer AJ, Lange SA, Günster C, Dröge P, Ruhnke T, Gerß J, Freisinger E, Reinecke H, Köppe J. Contemporary in-hospital and long-term prognosis of patients with acute ST-elevation myocardial infarction depending on renal function: a retrospective analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2023;23(1):62. doi: 10.1186/s12872-023-03084-3.
- GV11 Engelbertz C, Feld J, Makowski L, Kühnemund L, Fischer AJ, Lange SA, Günster C, Dröge P, Ruhnke T, Gerß J, Freisinger E, Reinecke H, Köppe J. Contemporary secondary prevention of survivors of ST-elevation myocardial infarction with and without chronic kidney disease : a retrospective analysis. Clin Kidney J. 2023;16(11):1947-1956. doi: 10.1093/ckj/sfad219.
- GV12 Lange SA, Feld J, Kühnemund L, Köppe J, Makowski L, Engelbertz CM, Gerß J, Dröge P, Ruhnke T, Günster C, Freisinger E, Reinecke H. Acute and Long-Term Outcomes of ST-Elevation Myocardial Infarction in Cancer Patients, a 'Real World' Analysis with 175,000 Patients. Cancers (Basel). 2021;13(24):6203. doi: 10.3390/cancers13246203.

6.3. Zerebrovaskuläre arterielle Verschlusskrankheit und akuter Schlaganfall

6.3.1. Bundesweite Analysen der Versorgungsepidemiologie

Eine Analyse der DESTATIS-Daten von allen Hospitalisierungen in Deutschland der Jahre zwischen 2014 und 2019 ergab, dass es zu 1.882.930 Hospitalisierungen wegen eines akuten Schlaganfalls in dieser Zeit gekommen ist. Diese stellten insgesamt 1,62 % aller Hospitalisierungen in Deutschland in diesem Zeitfenster dar (s. Ref. GV13).

- Die Gesamtzahl von Fällen mit ischämischen Schlaganfall stieg dabei von 255.276 Fällen im Jahre 2014 ständig bis zum Jahr 2017 auf insgesamt 267.375, um dann bis zum Jahre 2019 auf 264.264 leicht wieder abzunehmen.
- Die ebenfalls mit analysierten hämorrhagischen Schlaganfälle blieben in diesem Zeitfenster nahezu konstant um die 50.000 Fälle pro Jahr.

Primäre Arbeitshypothesen: 2. Leitlinienadhärenz in der Therapie der Grunderkrankung

Über den gesamten Studienzeitraum erhielten 12,9% der PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall eine systemische Thrombolyse, 4,1% eine mechanische Thrombektomie, 1,7% eine Karotisendartherektomie, 1,0% ein Karotisstenting und 0,4% eine Hemikraniektomie. Von den PatientInnen mit hämorrhagischem Schlaganfall wurde bei 10,0% eine operative Entleerung des subduralen Hämatoms und bei 1,9% eine Hemikraniektomie durchgeführt. Blutungen bzw. Bluttransfusionen wurden bei 6,6% dieser Patienten verzeichnet.

Primäre Arbeitshypothesen: 3. Identifikation und systematische Auswertung von Parametern der Ergebnisqualität

- Mit Blick auf die In-Hospitalsterblichkeit liegt diese bei den ischämischen Schlaganfällen mit 6,6-6,8 % relativ konstant, so wie sie auch bei den PatientInnen mit hämorrhagischem Schlaganfall mit 18,0 % relativ konstant blieb, aber fast 3mal so hoch lag (Tabelle 23).

- Möglicherweise infolge der Anstiege der Therapien mit systemischer Lyse und mechanischer Thrombektomie stiegen auch die mittleren Behandlungskosten bis auf ein Maximum von 7.634 € im Jahre 2019 an.
- In einem Multivariantenmodell aller stationären Schlaganfälle war der stärkste Prädiktor für die In-Hospitalsterblichkeit das Auftreten einer Hirnblutung als Ursache des Schlaganfalls (Adjusted OR [aOR] = 3,06, 95% CI 3,02 - 3,10; p<0,001), einer begleitenden Krebserkrankung (aOR = 2,11, 2,06 - 2,16; p<0,001), einer Herzinsuffizienz (aOR = 1,70, 1,67-1,73; p<0,001) sowie einer pAVK (aOR=1,76, 1,67 - 1,84; p<0,001; Abb. 18)

Tabelle 23: Ergebnisqualität bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall (aus Ref. GV13)

Table 3 Acute Therapies Received by Patients Hospitalized With Acute Ischemic Stroke in Germany According to Year of Event

Year	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total	P for trend
Carotid EA-n (%)	4,061 (1.6%)	4,265 (1.6%)	4,338 (1.6%)	4,691 (1.8%)	4,911 (1.9%)	4,831 (1.8%)	27,097 (1.7%)	<0.001
Carotid stent-n (%)	1,790 (0.7%)	2,271 (0.9%)	2,577 (1.0%)	2,800 (1.0%)	3,514 (1.3%)	3,527 (1.3%)	16,479 (1.0%)	<0.001
Carotid interposition graft n (%)	49 (0.0%)	37 (0.0%)	a	32 (0.0%)	a	34 (0.0%)	a	n.a.
Decompressive hemicraniectomy, n (%)	897 (0.4%)	897 (0.4%)	966 (0.4%)	1,020 (0.4%)	950 (0.4%)	954 (0.4%)	5,684 (0.4%)	0.270
Evacuation of extracranial hemorrhage, n (%)	380 (0.2%)	392 (0.2%)	431 (0.2%)	423 (0.2%)	405 (0.2%)	388 (0.2%)	2,419 (0.2%)	0.901
Evacuation of ICH, n (%)	4 (0.0%)	6 (0.0%)	4 (0.0%)	12 (0.0%)	a	5 (0.0%)	a (0.0%)	n.a.
Thrombectomy, extracranial, n (%)	156 (0.1%)	268 (0.1%)	317 (0.1%)	360 (0.1%)	462 (0.2%)	478 (0.2%)	2,041 (0.1%)	<0.001
Thrombectomy, intracranial-n (%)	4,919 (1.9%)	7,174 (2.8%)	9,837 (3.7%)	12,203 (4.6%)	14,837 (5.6%)	16,217 (6.1%)	65,187 (4.1%)	<0.001
Systemic thrombolysis, n (%)	28,658 (11.2%)	30,785 (11.9%)	34,036 (12.8%)	36,354 (13.6%)	37,201 (14.1%)	37,121 (14.1%)	204,155 (12.9%)	<0.001
Selective thrombolysis, n (%)	934 (0.4%)	934 (0.4%)	982 (0.4%)	936 (0.4%)	867 (0.3%)	772 (0.3%)	5,425 (0.3%)	<0.001
Intra-arterial thrombolysis, n (%)	55 (0.0%)	63 (0.0%)	47 (0.0%)	57 (0.0%)	53 (0.0%)	57 (0.0%)	332 (0.0%)	0.715
GpIIb/IIIa inhibitor, n (%)	259 (0.1%)	238 (0.1%)	286 (0.1%)	404 (0.2%)	504 (0.2%)	484 (0.2%)	2,175 (0.1%)	<0.001
Mean length of hospital stay, days (SD)	12.3 (13.2)	12.1 (13.3)	11.9 (13.1)	12.0 (13.6)	12.0 (13.8)	11.9 (14.2)	12.0 (13.5)	<0.001
Mean charges per case, EUR (SD)	6,352.35 (8,870.30)	6,352.35 (8,870.30)	6,726.25 (9,354.69)	7,062.29 (10,217.47)	7,358.41 (10,431.05)	7,634.42 (10,843.74)	6,946.17 (9,921.42)	<0.001
In-hospital death, n (%)	17,032 (6.7%)	17,578 (6.8%)	17,624 (6.6%)	17,908 (6.7%)	17,890 (6.8%)	17,975 (6.8%)	106,007 (6.7%)	0.074

EA: Endarterektomie; ICH: intracerebrale Blutung

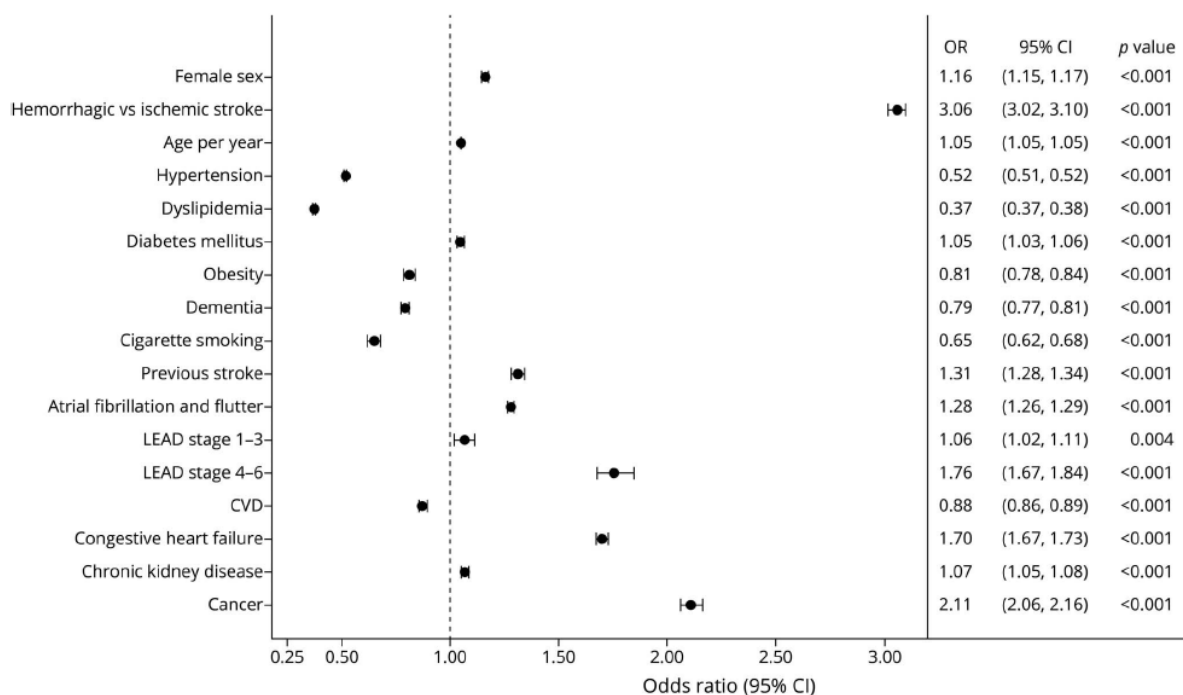
Sekundäre Arbeitshypothesen: 2. Versorgungstrends

- Der größte Fortschritt in diesen Jahren war die Einführung der intrakraniellen mechanischen Thrombektomie, die die Prognose der PatientInnen in zahlreichen klinischen prospektiven Studien dramatisch positiv beeinflusst hat. So zeigte sich auch in diesen bundesweiten Daten, dass die mechanische Thrombektomie (*thrombectomy intracranial*) kontinuierlich von 1,9 % im Jahre 2014 auf 6,1 % im Jahre 2019 angestiegen ist (Tabelle 23). Insgesamt stellt dies aber doch eine relativ niedrige Frequenz dar, was andeutete, dass in der Bundesrepublik doch noch relativ wenig PatientInnen Zugang zu dieser effektiven

Therapie bekommen, die vor allem mit einer deutlich besseren klinischen Funktionalität nach einem Schlaganfall und verringerter Pflegebedürftigkeit einhergeht.

- Im Vergleich dazu wurde die intravenöse systemische Thrombolyse (*systemic thrombolysis*), die zwar auch eine effektive Therapie darstellt aber der mechanischen Thrombektomie unterlegen war in den genannten Studien, mit 11,2% in 2014 und 14,1 % in 2019 immer noch deutlich häufiger als Behandlung durchgeführt (Tabelle 23).

In der Zusammenfassung zeigte die sehr umfangreiche Auswertung dieser bundesweiten Daten, dass es durchaus positive Trends im Sinne abnehmender Hospitalisierungsraten in den letzten Jahren von 2017 bis 2019 gegeben hat. Sie zeigen aber auch, dass Schlaganfälle immer noch mit hohen In-Hospital-Sterblichkeiten verbunden sind, insbesondere bei PatientInnen mit intrakranieller Blutung als Ursache des Schlaganfalls. Hier erscheint dringend weitere präklinische und klinische Forschung erforderlich, um sowohl neue therapeutische Ansätze wie auch optimale Strategien zur Vorbeugung und verbesserten Behandlung zu initiieren. Insbesondere die in Deutschland beobachtete, sehr geringe Rate an mechanischen Thrombektomien legt nahe, dass die Versorgungsstrukturen in Deutschland noch dringend ausgebaut werden müssen, um PatientInnen wie Kostenträgern die Folgen einer schweren Pflegebedürftigkeit zu ersparen. Spezifische Daten über die Pflegebedürftigkeit nach einem Schlaganfall, die gerade bei dieser Krankheitsentität eine besondere Rolle sowohl für die betroffenen Menschen wie auch die sozialen und Sicherungssysteme spielen, konnten in dieser Auswertung nicht erfasst werden, da sie beim statistischen Bundesamt nicht vorliegen. Darauf haben wir uns bei Auswertung der AOK-Daten vom WIdO konzentriert (siehe 6.3.2. und Abb. 21).



Multivariate-adjusted ORs presented with final model including all other variables. CI = confidence interval; CVD, cardiovascular disease; LEAD, lower extremity arterial disease*; OR, odds ratio. *LEAD 1-3 represents Rutherford stage 1-3 and indicates intermittent claudication; LEAD 4-6 represents for Rutherford stage 4-6 and indicates critical limb ischemia.

Abbildung 18: Einfluss des Geschlechts und von Erkrankungen auf die Krankenhaussterblichkeit bei stationären Schlaganfallpatienten (aus Ref. GV13)

Analyse von ischämischen Schlaganfällen

Die ischämischen Schlaganfälle wurden in einer gesonderten, geschlechtsspezifischen Analyse näher untersucht (s. Ref. GV14).

Primäre Arbeitshypothesen: 1. Identifikation geschlechtsabhängiger Risikofaktoren für Komplikationen und Krankheitsprogression

Insgesamt wurden in den Jahren 2014 bis 2019 deutschlandweit 1.577.884 ischämische Schlaganfälle identifiziert. Frauen waren mit 48,3% etwas seltener betroffen als Männer. Das durchschnittliche Alter betrug 76 Jahre, wobei Frauen im Schnitt sechs Jahre älter waren als Männer (79 Jahre vs. 73 Jahre, $p < 0,001$). Entsprechend litten Frauen häufiger an Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie (77,0% vs. 74,7%), Herzinsuffizienz (12,3% vs. 9,7%), chronischer Nierenerkrankung (15,6% vs. 12,9%) und Vorhofflimmern (33,3% vs. 25,6%, alle $P < 0,001$). Andere Erkrankungen waren jedoch seltener bei Frauen wie Krebs (2,5% vs. 3,1%), koronare Herzkrankheit (11,7% vs. 18,8%) und Diabetes mellitus (26,4% vs. 29,6%, alle $p < 0,001$, Tabelle 24).

Tabelle 24: Komorbiditäten und Lebensstilparameter der hospitalisierten PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall (s. Ref. GV14)

	Male Sex	Female Sex	Total	p Value
Number of cases— <i>n</i> (%)	816,347 (51.7)	761,537 (48.3)	1,577,884 (100.0)	n.a.
Median age—Yr (Q1,Q3)	73 (63,80)	79 (70,85)	76 (66,83)	<0.001
Co-Diagnosis				
LEAD Stages— <i>n</i> (%):				
LEAD RF 1-3	20,585 (2.5)	11,035 (1.5)	31,620 (2.0)	<0.001
LEAD RF 4-6	8502 (1.0)	5730 (0.8)	14,232 (0.9)	<0.001
Arterial hypertension— <i>n</i> (%)	610,053 (74.7)	586,667 (77.0)	1,196,720 (75.8)	<0.001
Atrial fibrillation and/or flutter— <i>n</i> (%)	208,734 (25.6)	253,865 (33.3)	462,599 (29.3)	<0.001
Acute myocardial infarction— <i>n</i> (%)	10,392 (1.3)	9493 (1.3)	19,885 (1.3)	0.137
Cancer— <i>n</i> (%)	25,631 (3.1)	19,353 (2.5)	44,984 (2.9)	<0.001
Cerebrovascular disease— <i>n</i> (%)	123,392 (15.1)	89,418 (11.7)	212,810 (13.5)	<0.001
Coronary heart disease— <i>n</i> (%)	153,713 (18.8)	88,768 (11.7)	242,481 (15.4)	<0.001
Chronic heart failure— <i>n</i> (%)	79,261 (9.7)	93,264 (12.3)	172,525 (10.9)	<0.001
RV-CHF— <i>n</i> (%)	15,958 (2.0)	21,624 (2.8)	37,582 (2.4)	<0.001
LV-CHF— <i>n</i> (%)				
NYHA I	7486 (0.9)	7367 (1.0)	14,853 (0.9)	
NYHA II	19,090 (2.3)	22,237 (2.9)	41,327 (2.6)	<0.001
NYHA III	19,331 (2.4)	22,219 (2.9)	41,550 (2.6)	
NYHA IV	14,012 (1.7)	16,241 (2.1)	30,253 (1.9)	
Chronic kidney disease— <i>n</i> (%)	105,035 (12.9)	118,463 (15.6)	223,498 (14.2)	<0.001
Diabetes mellitus— <i>n</i> (%)	241,587 (29.6)	200,635 (26.4)	442,222 (28.0)	<0.001
Dyslipidemia— <i>n</i> (%)	343,071 (42.0)	290,487 (38.1)	633,558 (40.2)	<0.001
Obesity— <i>n</i> (%)	38,809 (4.8)	37,922 (5.0)	76,731 (4.9)	<0.001
Current smoking— <i>n</i> (%)	49,429 (6.1)	21,128 (2.8)	70,557 (4.5)	<0.001
Prev. Ischemic stroke— <i>n</i> (%)	61,288 (7.5)	49,590 (6.5)	110,878 (7.0)	<0.001
Prev. Intracranial bleeding— <i>n</i> (%)	4421 (0.5)	3589 (0.5)	8010 (0.5)	<0.001
Ischemic heart disease— <i>n</i> (%)	157,713 (19.3)	93,694 (12.3)	251,407 (15.9)	<0.001
Dementia— <i>n</i> (%)	33,086 (4.1)	50,080 (6.6)	83,166 (5.3)	<0.001
Prev. CABG— <i>n</i> (%)	25,930 (3.2)	8663 (1.1)	34,593 (2.2)	<0.001
Prev. Valve replacement— <i>n</i> (%)	6701 (0.8)	4400 (0.6)	11,101 (0.7)	<0.001

n.a. denotes not applicable; LEAD—lower extremity arterial disease; RF—Rutherford; RV-CHF—right ventricular chronic heart failure; LV-CHF—left ventricular chronic heart failure; NYHA—New York Heart Association; CABG—coronary artery bypass grafting; Yr—year; prev.—previous.

Primäre Arbeitshypothesen: 2. Leitlinienadhärenz in der Therapie der Grunderkrankung

Frauen erhielten seltener eine Karotidendartherektomie (1,1% vs. 2,3%) oder ein Karotisstenting (0,7% vs. 1,4%). Dagegen wurde die mechanische Thrombektomie bei Frauen häufiger durchgeführt (4,6% vs. 3,8%, alle $p < 0,001$, Tabelle 25). Die systemische Thrombolyse wurde gleich häufig bei Frauen (12,9%) und Männern (13,0%) angewandt, ebenso die Hemikraniektomie (0,3% vs. 0,4%).

Tabelle 25: Geschlechtsspezifische In-Hospital-Versorgung und Komplikationen nach ischämischem Schlaganfall (s. Ref. GV14)

	Male Sex	Female Sex	Total	p Value
Carotid EA—n (%)	18,496 (2.3)	8601 (1.1)	27,097 (1.7)	<0.001
Carotid stent—n (%)	11,353 (1.4)	5126 (0.7)	16,479 (1.0)	<0.001
Carotid Interposition graft n (%)	162 (0.0)	59 (0.0)	221 (0.0)	<0.001
Decompressive hemicraniectomy—n (%)	3121 (0.4)	2563 (0.3)	5684 (0.4)	<0.001
Evacuation of extracranial hemorrhage—n (%)	1504 (0.2)	915 (0.1)	2419 (0.2)	<0.001
Evacuation of ICH—n (%)	17 (0.0)	15 (0.0)	32 (0.0)	0.875
Thrombectomy extra/intra cranial	30,905 (3.8)	34,919 (4.6)	65,824 (4.2)	<0.001
PCI—n (%)	3378 (0.4)	1707 (0.2)	5085 (0.3)	<0.001
DES—n (%)	2419 (0.3)	1147 (0.2)	3566 (0.2)	<0.001
BMS, only—n (%)	211 (0.0)	108 (0.0)	319 (0.0)	
CABG—n (%)	88 (0.0)	25 (0.0)	113 (0.0)	<0.001
Renal replacement therapy—n (%)	4937 (0.6)	3126 (0.4)	8063 (0.5)	<0.001
Systemic thrombolysis—n (%)	106,291 (13.0)	97,864 (12.9)	204,155 (12.9)	<0.002
Selective thrombolysis—n (%)	2737 (0.3)	2688 (0.4)	5425 (0.3)	0.058
Intra-arterial thrombolysis—n (%)	193 (0.0)	139 (0.0)	332 (0.0)	0.020
GpIIb/IIIa inhibitor—n (%)	1352 (0.2)	823 (0.1)	2175 (0.1)	<0.001
Hemorrhagic transformation—n (%)	27,715 (3.4)	26,977 (3.5)	54,692 (3.5)	<0.001
Bleeding—n (%)	12,558 (1.5)	10,899 (1.4)	23,457 (1.5)	<0.001
Blood transfusion—n (%)	15,389 (1.9)	17,321 (2.3)	32,710 (2.1)	<0.001
Blood transfusion or bleeding event—n (%)	25,094 (3.1)	25,406 (3.3)	50,500 (3.2)	<0.001
AKI—n (%)	18,580 (2.3)	15,661 (2.1)	34,241 (2.2)	<0.001
Sepsis—n (%)	12,927 (1.6)	8251 (1.1)	21,178 (1.3)	<0.001
AKI or need for dialysis—n (%)	21,849 (2.7)	17,931 (2.4)	39,780 (2.5)	<0.001
Cardiac arrest—n (%)	4742 (0.6)	3354 (0.4)	8096 (0.5)	<0.001
Mechanical ventilation—n (%)	43,385 (5.3)	35,996 (4.7)	79,381 (5.0)	<0.001
Median duration of ventilation—h (IQR)	115 (308)	72 (242)	93 (280)	<0.001
In-Hospital Death—n (%)	44,518 (5.5)	61,489 (8.1)	106,007 (6.7)	<0.001
Mean length of hospital stay—days (SD)	12.0 (14.3)	12.1 (12.7)	12.0 (13.5)	<0.001
Mean charges per case—EUR (SD)	7145.00 (10,816.93)	6733.49 (8858.98)	6946.17 (9921.42)	<0.001

EA denotes endarterectomy; ICH—intracerebral hemorrhage; PCI—percutaneous coronary intervention; DES—drug-eluting stent; BMS—bare-metal stent; CABG—coronary artery bypass grafting; Glycoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) inhibitors; AKI—acute kidney injury; h—hours; IQR—interquartile range; SD—standard deviation.

Primäre Arbeitshypothesen: 3. Identifikation und systematische Auswertung von Parametern der Ergebnisqualität

Komplikationsraten nach einem ischämischen Schlaganfall waren bei Frauen meist etwas niedriger als bei Männern (akutes Nierenversagen 2,1% vs. 2,3%; Herzstillstand 0,4% vs. 0,6%, Sepsis 1,1% vs. 1,6%, Beatmung 4,7% vs. 5,3%, Beatmungsdauer 72 Stunden vs. 115 Stunden). Dennoch verstarben Frauen In-Hospital häufiger als Männer (8,1% vs. 5,5%, Tabelle 25). Auch nach Adjustierung auf Alter und das Risikoprofil der PatientInnen hatten Frauen ein um 12 % höheres Risiko für In-Hospital-Mortalität (OR 1,12, 95% CI 1,11-1,14, p<0,001, Abb. 19). Andere starke Prädiktoren waren die kritische Extremitätenischämie (Frauen OR 1,74, 95% CI 1,61-1,88; Männer OR 1,77, 95% CI 1,64-1,90, p^{int}=0,775), die Herzinsuffizienz (Frauen OR 1,63, 95% CI 1,59-1,67; Männer OR 2,10, 95% CI 2,04-2,15, p^{int}<0,001) und Krebs (Frauen OR 2,11, 95% CI 2,02-2,20; Männer OR 2,52, 95% CI 2,43-2,62, p^{int}<0,001).

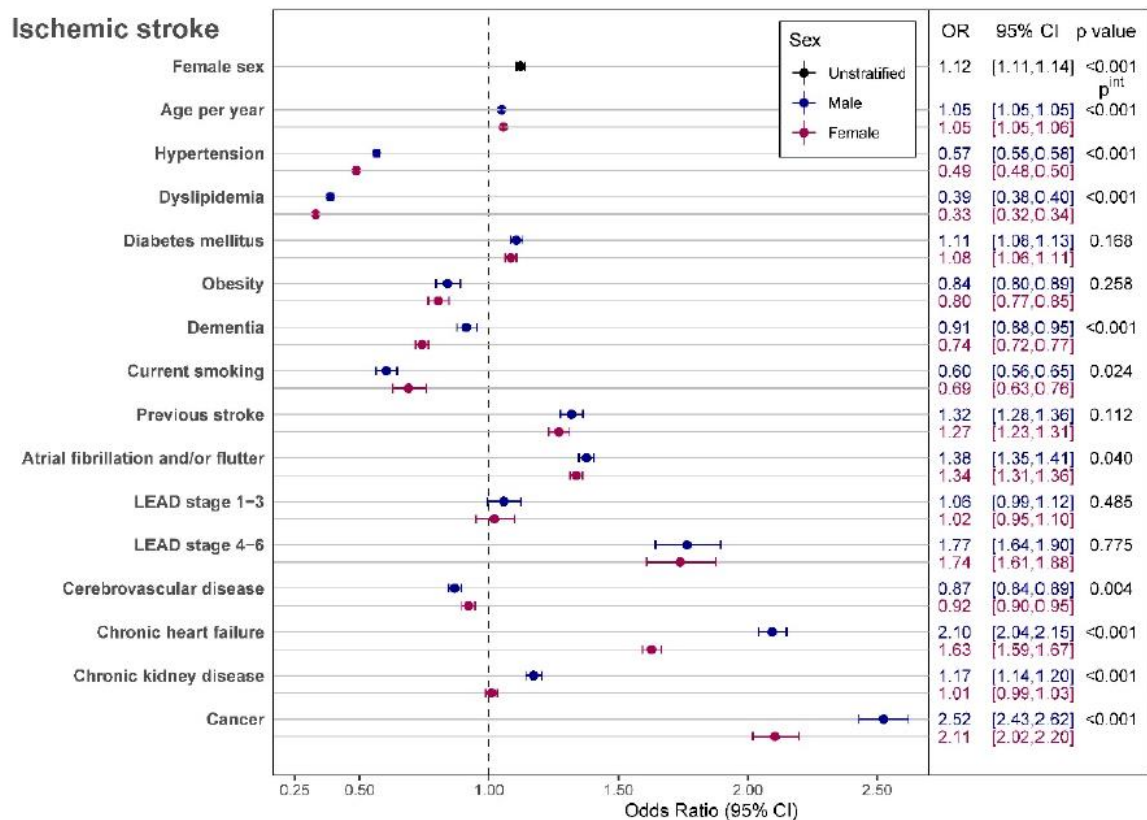


Abbildung 19: Einfluss des Geschlechts und von Erkrankungen auf die Krankenhaussterblichkeit bei ischämischem Schlaganfall (aus Ref. GV14)

6.3.2. Patientenzentrierte Longitudinalanalysen mit Daten des WIdO

Im Studienzeitraum vom 01.01.2010 - 31.12.2018 konnten rund 785.000 PatientInnen der AOK-Versicherten mit akutem ischämischen Schlaganfall identifiziert werden (s. Ref. GV15). Für die nachfolgend aufgeführte Arbeit wurden alle Patienten, die mit einer mechanischen Thrombektomie behandelt wurden, identifiziert. Diese Subgruppe bestand aus 18.506 PatientInnen.

Primäre Arbeitshypothesen: 1. Identifikation geschlechtsabhängiger Risikofaktoren für Komplikationen und Krankheitsprogression

Der Anteil von weiblichen PatientInnen lag bei 55,8%, wobei mit zunehmendem Alter der Anteil von 40,5% bei den 60- bis 69-jährigen auf 80,8% bei den über 90-jährigen PatientInnen stieg. Im Mittel waren die PatientInnen 76 Jahr alt und gut ein Drittel der PatientInnen waren 80 Jahre oder älter (Abb. 20).

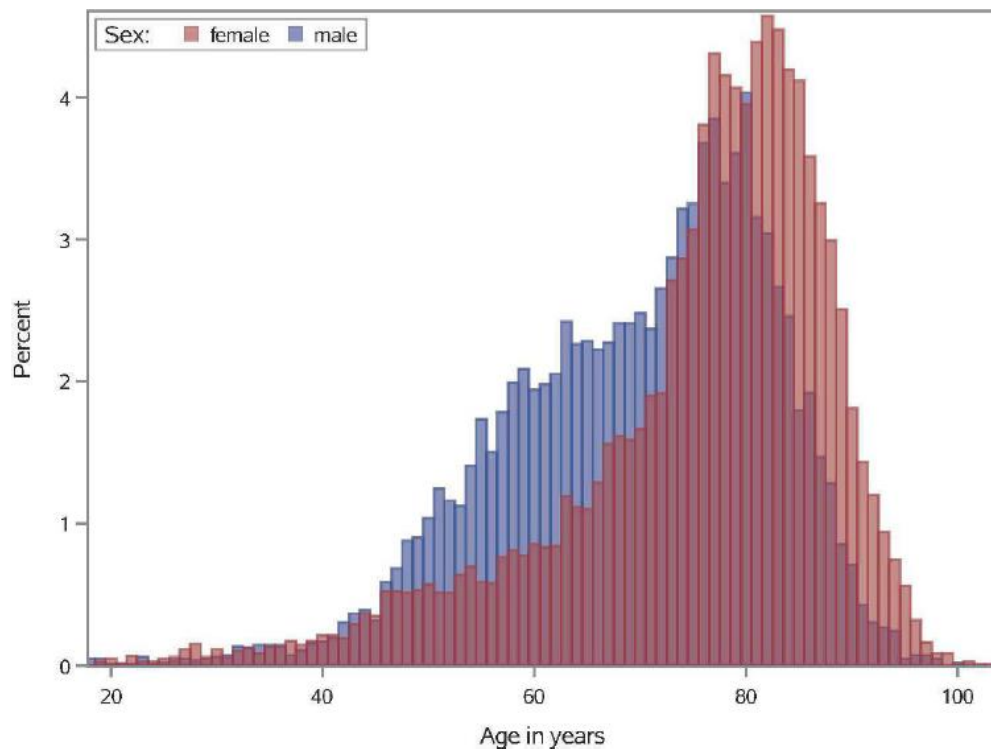


Abbildung 20: Histogramm von PatientInnen mit ischämischem Schlaganfall und Thrombektomie nach Alter und Geschlecht (aus Ref. GV15)

Primäre Arbeitshypothesen: 3. Identifikation und systematische Auswertung von Parametern der Ergebnisqualität

- Die jährliche Rate an Thrombektomien nahm über den Studienzeitraum stetig zu (2010: 521 PatientInnen auf 2018: 4.119 PatientInnen).
- Nach einem Jahr waren 53% der PatientInnen verstorben, 36% trugen schwere und 18% allenfalls geringfügige Beeinträchtigungen nach Schlaganfall davon. Nur 1/4 der PatientInnen lebten nach stattgehabtem Schlaganfall weiter in der eigenen Häuslichkeit (Abb. 21).
- Nach stationärem Aufenthalt wegen eines akuten Schlaganfalls war steigendes Alter ein Haupt-Prädiktor für ein reduziertes Überleben, ebenso Diabetes (HR 1,28), Demenz (HR 1,15), vorausgehender Herzinfarkt (HR 1,21), kritische Extremitätenischämie (HR 1,40), chronische Herzinsuffizienz (HR 1,24), chronischer Niereninsuffizienz (HR 1,12) und begleitende Krebserkrankung (HR 1,20; alle $p < 0,001$). Auch vorbestehende Heimunterbringung (HR 1,65) und Beatmungsdauer > 48 Stunden (HR 2,56; beide $p < 0,001$) waren prognostisch ungünstig für das Gesamtüberleben (Abb. 22). Weibliches Geschlecht hingegen war zumindest marginal günstig mit dem Langzeit-Überleben assoziiert (HR 0,94; $p = 0,02$).

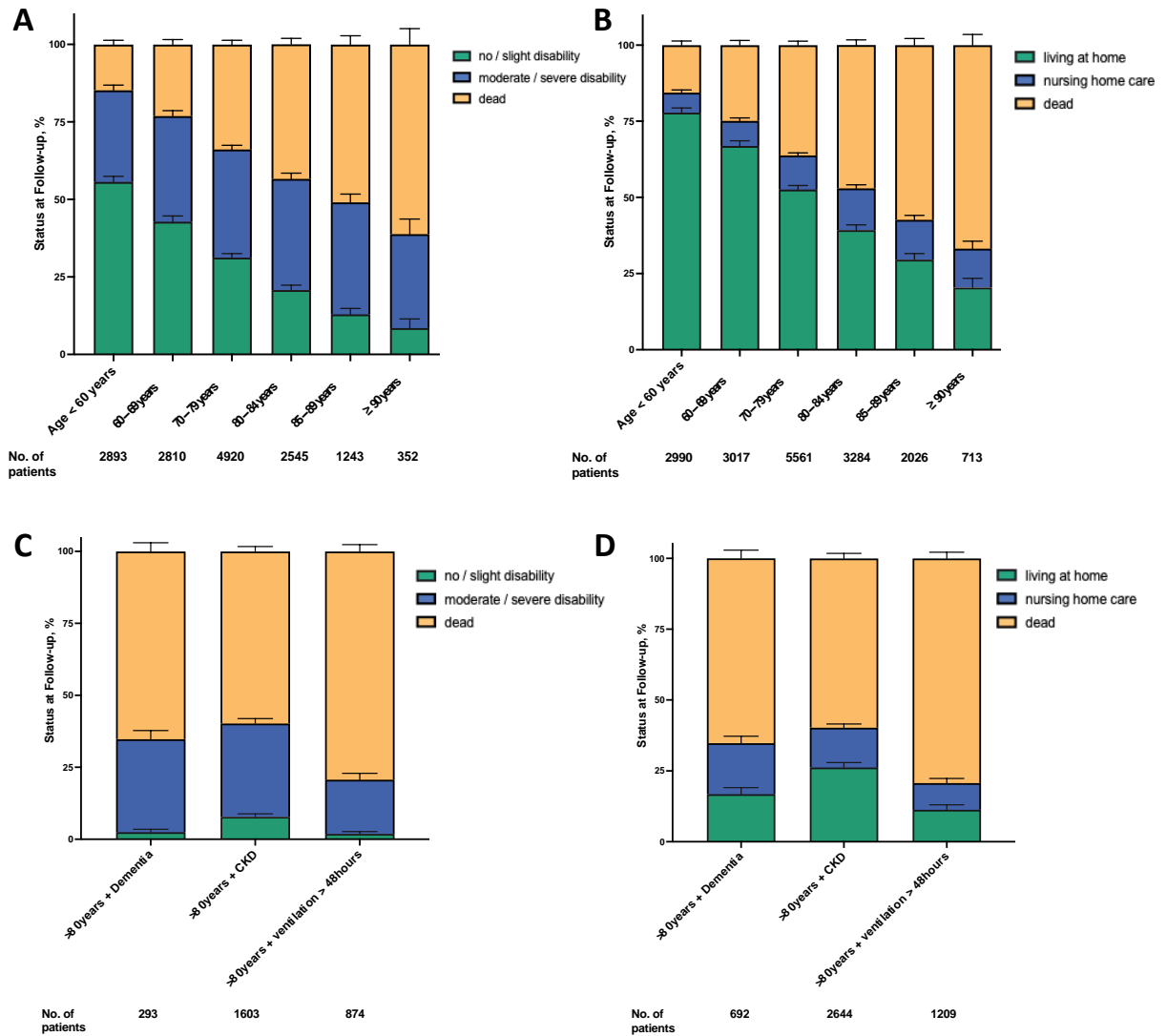


Abbildung 21: Pflegebedürftigkeit nach Schlaganfall in Abhängigkeit von Alter und Co-Morbiditäten (aus Ref. GV15).

Panel A zeigt dabei die Pflegebedürftigkeit und Panel B die Lebenssituation für alle PatientInnen nach Altersgruppen. Panel C zeigt die Pflegebedürftigkeit und Panel D die Lebenssituation nur für PatientInnen über 80 Jahre mit vorbestehenden schweren Co-Morbiditäten (Demenz; Nierenschwäche, Beatmung im Krankenhaus > 48 Stunden)

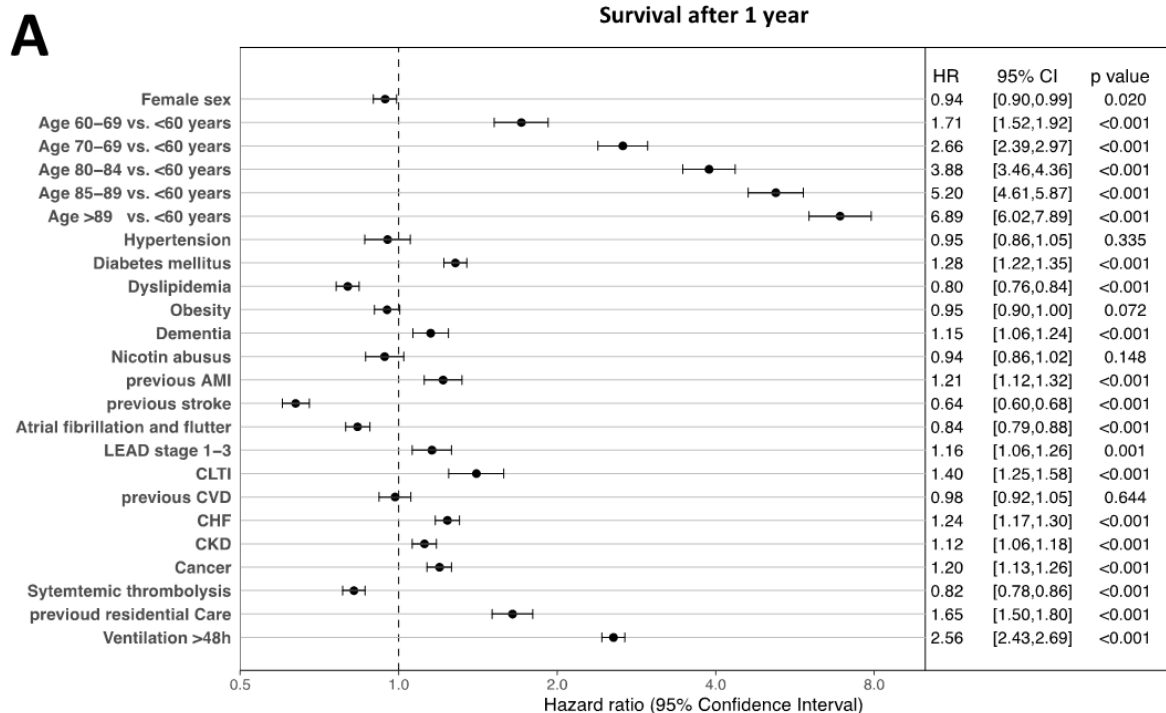


Abbildung 22: Einfluss von Geschlecht, Erkrankungen und Krankenhausbehandlung auf die Ein-Jahres-Sterblichkeit nach ischämischem Schlaganfall (aus Ref. GV15).

Sekundäre Arbeitshypothesen: 1. Geschlechtsspezifische Unterschiede in hohen Altersgruppen

- Über den gesamten Follow-up-Zeitraum von 10 Jahren war die Überlebenswahrscheinlichkeit für Frauen höher als für Männer (HR 0,94, 95% CI 0,90-0,99, p=0,020). Jedoch zeigte sich besonders bei PatientInnen in hohen Altersgruppen (≥ 80 Jahre) eine dramatisch hohe Mortalität von über 50% innerhalb des ersten Jahres nach einem ischämischen Schlaganfall und einer mechanischen Thrombektomie (Abb. 23).

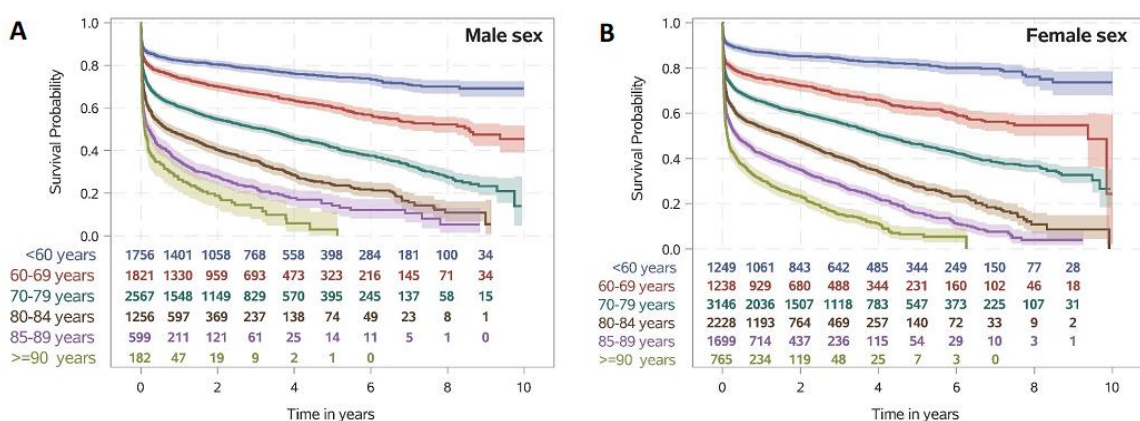


Abbildung 23: Geschlechtsabhängiges Langzeitüberleben in unterschiedlichen Altersgruppen nach einem ischämischen Schlaganfall und mechanischer Thrombektomie (aus Ref. GV15)

In der Zusammenfassung zeigten die Auswertungen dieser Longitudinaldaten, dass die Ergebnisse nach mechanischer Thrombektomie sehr stark abhängen vom Lebensalter der PatientInnen: Wenn die PatientInnen beim Eintreten eines Schlaganfalls 80 Jahre oder älter waren und eine mechanische Thrombektomie bekamen, dann waren innerhalb von einem Jahr nach dem Eingriff mehr als 50 % von ihnen verstorben und weniger als 20% waren in der

Lage, sich selber zu versorgen. Bestimmte Komorbiditäten und eine notwendige Beatmung im Krankenhaus von mehr als 48 Stunden waren dabei mit besonders schlechten Langzeitergebnissen assoziiert.

Publikationen aus GenderVasc zur Entität cAVK und Schlaganfall

GV13 Kelly DM, Feld J, Rothwell PM, Reinecke H, Koeppel J. Admission Rates, Time-Trends, Risk Factors and Outcomes of Ischaemic and Haemorrhagic Stroke from German Nationwide Data. *Neurology*. 2022;99(23):e2593-e2604. doi: 10.1212/WNL.0000000000201259.

GV14 Lappe C, Reinecke H, Feld J, Köppe, J. Sex differences in Ischemic Cerebral Infarction: A nationwide German real-life analysis from 2014-2017. *Clin. Transl. Neurosci*. 2022;6(3):23. doi.org/10.3390/ctn6030023.

GV15 Beuker C, Köppe J, Dröge P, Günster C, Reinecke H, Minnerup J. Association of age with 1-year outcome in patients with acute ischemic stroke treated with thrombectomy – real world analysis in 18,506 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;jnnp-2022-330506. doi: 10.1136/jnnp-2022-330506.

7. Diskussion der Projektergebnisse

Die retrospektive Analyse von Abrechnungsdaten birgt natürlicherweise einige grundsätzliche Limitationen. Zum einen fehlen Informationen über klinische Parameter (z.B. Dauer von Beschwerden bis Behandlungsbeginn, Laborwerte, Fragebögen über Lebensqualität, ABI-Werte), Informationen über Erfolg oder Misserfolg von Interventionen oder die Adhärenz der PatientInnen. Darüber hinaus wurden die Daten primär zu Abrechnungszwecken und nicht zu Forschungszwecken gesammelt, was dazu führt, dass nicht-abrechnungsrelevante Codes fehlen könnten und somit für die statistische Analyse nicht zur Verfügung stehen. Zudem deckt die AOK zwar einen großen Anteil der deutschen Bevölkerung ab, jedoch wird diskutiert, dass Versicherte der AOK häufiger einen geringeren sozioökonomischen Status und einen höheren Migrationshintergrund haben könnten als der Bundesdurchschnitt, was die Präsenz von kardiovaskulären Risikofaktoren begünstigen könnte. Dieser Faktor und die generelle Heterogenität von *Real-World*-Daten erfordern eine sorgsame Interpretation der Ergebnisse. Generell sollten zudem Ergebnisse aus univariaten Analysen als rein deskriptiv (die Kohorte beschreibend) interpretiert werden. Die in allen Untersuchungen gewählten multivariablen Analysen haben aber schon das Potential, generelle Inhomogenitäten in den Gruppen (z.B. unterschiedliche Komorbiditätsprofile der Geschlechter), aber auch Abweichungen der AOK-Kohorte zum Bundesdurchschnitt, auszugleichen. Eine Hypothesengenerierung bzw. Rückschlüsse auf die Gesamtbevölkerung sollten dennoch aber nur auf Grundlage der multivariaten (adjustierten) Ergebnisse erfolgen.

Nachfolgend diskutieren wir die Projektergebnisse getrennt nach Gefäßmanifestationen.

7.1. Periphere arterielle Verschlusskrankheit und kritische Extremitätenischämie

Sowohl die bundesweite Analyse stationärer Behandlungsfälle als auch die Versichertenkohorten belegen im stationären Gesundheitssektor einen deutlich größeren Anteil männlicher Patienten (DESTATIS 64%; AOK IC 68%; AOK CLTI 57%; AOK Amputierte 64%). Dies ist insofern bemerkenswert, als dass rezente epidemiologische Studien eine ähnlich hohe Prävalenz der pAVK in der Allgemeinbevölkerung erwarten lassen, wobei Frauen zwar später, dann aber in höheren Krankheitsstadien, behandelt werden. Die DESTATIS Analysen bestätigen dann auch einen erhöhten Anteil der CLTI bei den weiblichen Fällen (55% versus 50% der männlichen Behandlungsfälle) auf Bundesebene.

- GenderVasc zeigte eine deutlich männlich dominierte Krankenhauskohorte mit pAVK. Es bleibt angesichts ähnlich hoher Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung und höherer Krankheitsschwere der pAVK offen, warum erkrankte Frauen seltener in eine stationäre Behandlung fanden.

Weibliche Patientinnen mit pAVK waren den Ergebnissen zu Folge älter und leiden etwas häufiger unter begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, chron. Herz- und Niereninsuffizienz. Männliche Patienten hingegen waren öfter mit Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus sowie weiteren arteriosklerotischen Co-Morbiditäten (KHK, cAVK) diagnostiziert. Zu berücksichtigen in der Interpretation der Ergebnisse ist zum einen, dass viele dieser Risikofaktoren in ihrer Manifestation selbst stark altersabhängig sind, und Patientinnen angesichts ihres höheren Lebensalters eine erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, daran erkrankt zu sein. Zum anderen steigt mit dem Lebensalter und den potenziellen Arztkontakten die Wahrscheinlichkeit, dass eine solche Erkrankung diagnostiziert wird. Insbesondere der Faktor Nikotinabusus hingegen ist mit zunehmendem Alter einer Patientenkohorte seltener präsent, da er das Risiko (frühzeitig) zu versterben dramatisch erhöht.

Vor dem Hintergrund einer generellen Unterversorgung mit invasiven therapeutischen Maßnahmen im Stadium der kritischen Extremitätenischämie, wo leitliniengemäß ein Revaskularisationsversuch als wichtigste Therapie überhaupt dringlichst indiziert ist, zeigt sich eine Minderversorgung insbesondere weiblicher Patienten. Selbiges gilt für die Verordnung von leitlinien-empfohlender sekundärpräventiver Medikamente (u.a. Statin, Thrombozytenaggregationshemmer).

- GenderVasc legt vor dem Hintergrund einer generellen therapeutischen Unterversorgung bei PatientInnen mit CLTI vor allem eine Minderversorgung weiblicher pAVK Patientinnen offen.

Ogleich sich nach Adjustierung auf die Krankheitsschwere und Komplexität ein leichter (amputationsfreier) Überlebensvorteil in Zusammenhang mit dem weiblichen Geschlecht ergibt, zeigten die Auswertungen der ischämiebedingt amputierten Frauen einen um +10% höheren Anteil an Majoramputationen im Vergleich zu männlichen Patienten. Insbesondere in diesem kritisch kranken Patientenkollektiv war die Prognose der pAVK dramatisch, sodass eine Unterversorgung hier besonders schwerwiegende Auswirkungen hat. Im Falle der Amputierten waren innerhalb von 2 Jahren die Hälfte der PatientInnen verstorben, ohne vorherige Revaskularisation lag die 2-Jahres-Überlebensrate sogar nur bei 38%. Auch wenn die Analysen ex post keinen Rückschluss auf den Grund der nicht-Revaskularisation (z.B. ungeeignete/ nicht aussichtsreiche Anatomie/Läsion; Komplexität der Begleiterkrankungen oder fehlende Einwilligung(sfähigkeit)) erlauben, so ist aus aktuellen Interventionsstudien selbst bei komplexesten Läsionen mit technischen Erfolgsraten von >80% zu rechnen. Sicher spiegelt dies nur den Therapiestandard in gefäßmedizinischen Zentren mit entsprechender Expertise wider, und ist nicht flächendeckend auf die nationale Versorgungssituation übertragbar. Dennoch sollte grundsätzlich immer zumindest der Versuch einer Revaskularisation vor Amputation in nahezu allen Fällen erfolgen, und nicht, wie hier gezeigt, nur in 2/3 der PatientInnen innerhalb von 2 Jahren vor Amputation. Da die Versichertendaten keinen Aufschluss über den Erfolg der Prozedur liefern, wird der mit einer HR von 0,86 (0,83 - 0,89; $p < 0,001$) angegebene benefizielle Effekt im Falle einer erfolgreichen Prozedur wahrscheinlich sogar noch unterschätzt; und das auch von der pessimistischen Überlegung ausgehend, dass eine nicht-erfolgreiche Revaskularisation dem Patienten/der Patientin keinen Überlebensvorteil bringen wird – was auch anders sein könnte.

- GenderVasc zeigt eine Unterversorgung mit invasiven und medikamentösen Therapien bei kritischer Ischämie und Amputationen in mindestens 1/3 aller PatientInnen. Insbesondere das weibliche Geschlecht ist hiervon betroffen.

- Aber auch schon früh im Krankheitsverlauf, im Stadium der IC, weisen die entsprechenden Analysen auf die Malignität der Erkrankung im Langzeitverlauf hin (innerhalb von 2 Jahren: 1/3 Re-Interventionsbedürftig; 1/4 Progress zur CLTI!), welche angesichts der vergleichsweise niedrigen In-Hospital-Komplikationen von Behandlern wie PatientInnen gleichermaßen oft unterschätzt werden. Es ist daher unabdingbar, bereits im Frühstadium der progressiv verlaufenden pAVK die Adhärenz zur medikamentösen Sekundärprophylaxe in beiden Geschlechtern zu steigern und darüber hinaus das Risikoprofil individuell zu optimieren.

7.2. Koronare Herzkrankheit und akuter Herzinfarkt

Auf Bundesebene lässt sich die Bedeutung des akuten Myokardinfarktes (AMI) angesichts jährlicher Fallzahlen von >68.000 STEMI und ca. 150.000 NSTEMI Fällen für die Realversorgung eindrücklich ablesen. Bedeutsam in diesem Zusammenhang ist, dass ca. 70% aller AMIs auf Patienten männlichen Geschlechts entfallen. Die beobachtete reale Krankenhaussterblichkeit ist mit bis zu 15% beim STEMI bedeutsam höher als dies durch prospektiv randomisierte Studien zu erwarten wäre (lt. Literatur mit klinischen Studien nur 3-5%). Die beobachteten Trends reflektieren auf Fallebene allerdings nur die stationäre Behandlung von den PatientInnen, die das Krankenhaus überhaupt lebend erreichen. Damit bleibt offen, in wieweit PatientInnen mit AMI ambulant oder auf dem Weg ins Krankenhaus versterben. Darüber hinaus bildet die annuelle Querschnittsanalyse die Gesamtzahl aller Behandlungsfälle ab, ohne dabei jedoch stationäre Wiederaufnahmen derselben PatientInnen innerhalb eines Behandlungsjahres zu unterscheiden. Diese Limitation lässt sich jedoch in den Analysen der Versichertenkohorte des WIdO beheben, wo sich auf Patientenebene Langzeitverläufe einschließlich ambulanter Arztkontakte und (stationärer) Wieder-Aufnahmen oder Re-Infarkte identifizieren ließen. Hierbei bestätigte sich der erhöhte Anteil männlicher Patienten mit STEMI, wobei dieser in den jüngeren Altersgruppen besonders ausgeprägt war (80% der <60 jährigen und 58% der ≥60 jährigen mit Erstinfarkt). Hier scheint hinsichtlich des Risikoprofils der PatientInnen der Nikotinabusus eine überragende Bedeutung zu spielen, vermutlich noch unterschätzt da auf Grund der fehlenden Vergütungsrelevanz untercodiert. Insbesondere bei jungen Frauen <60 Jahre, die als spezielles Risikokollektiv für adverse Verläufe identifiziert werden konnten, spielen Dyslipidämie, Diabetes, und Übergewicht eine führende Rolle.

- GenderVasc zeigt, dass weiterhin Männer vermehrt von einem akuten Myokardinfarkt betroffen sind und gut 2/3 der stationären Behandlungsfälle ausmachen. Der Anteil männlicher Patienten ist insbesondere in jungen Altersgruppen stark ausgeprägt.
- Bei jungen PatientInnen mit Erstereignis eines STEMI scheint die Dyslipidämie und Hypertonie in beiden Geschlechtern bedeutsam, bei Frauen <60 Jahre darüber hinaus Diabetes und Übergewicht, bei Männern prädominant ein Nikotinabusus. Es scheint aber auch gerade bei den sehr jungen Frauen <40 Jahre noch andere, mit unserer Datenbasis nicht identifizierbare Ursachen für einen Myokardinfarkt zu geben, die zu einer besonders schlechten Prognose führen. Hier könnten seltene rheumatische und hämostaseologische Erkrankungen, Gefäßentzündungen und auch noch unbekannte Faktoren eine Rolle zu spielen, die in Zukunft noch weiter abgeklärt werden müssen.

Trotz eindeutiger Indikation zur unverzüglichen Koronarangiographie beim STEMI erfolgt diese in der Realität nur in 86% der männlichen und 80% der weiblichen Behandlungsfälle. Dies entspricht einer Unterversorgung bei jedem 5. Patienten mit STEMI auf Bundesebene! Auch beim NSTEMI (Indikation zur zeitnahen Koronarangiographie bei Risikokonstellationen) werden 30-40% der PatientInnen nicht invasiv untersucht. Auf Patientenebene zeigte sich hier

insbesondere ein Nachteil (hoch-)betagter und vornehmlich weiblicher Patientinnen, wenngleich der rechnerische Benefit einer invasiven Therapie in beiden Geschlechtern gleich war und unabhängig vom Alter nachgewiesen werden konnte. Hinsichtlich der medikamentösen Sekundärprophylaxe konnte ein Abweichen von der in Leitlinien empfohlenen Verschreibung in 20% aller PatientInnen identifiziert werden. Dies war aber - im Gegensatz zur pAVK - unabhängig vom Geschlecht.

- GenderVasc identifiziert eine Unterversorgung mit leitliniengerechter invasiver Therapiestrategie beim STEMI bei jedem 5. Patienten, bei NSTEMI sogar bei jedem 3. Patienten. Auch erhalten 20% der PatientInnen nicht die empfohlene medikamentöse Sekundärprophylaxe (Thrombozytenaggregationshemmung, Statin, ACE-Inhibitor und Angiotensin-Rezeptorblocker).

7.3. Cerebrovaskuläre Verschlusskrankheit und akuter Schlaganfall

In der Realversorgung des Schlaganfalls konnte die Etablierung der mechanischen Thrombektomie (TE) als moderne Therapiemaßnahme über den Zeitraum von 2010 - 2018 in der Versorgungswirklichkeit nachgezeichnet werden. Wurden anfänglich nur wenige hundert PatientInnen mit einer TE behandelt, so waren es im Jahr 2018 >4.000 PatientInnen. Angesichts der oft fatalen Prognose hinsichtlich Überleben und Hilfsbedürftigkeit nach Schlaganfall ist die verstärkte Implementierung dieser gemäß RCTs hochwirksamen Therapie in der Realversorgung auch künftig von besonderem Interesse.

- Trotz des durch randomisierte, prospektive Studien eindeutig belegten, überragenden Nutzens einer mechanischen Thrombektomie wird dieses Verfahren in Deutschland immer noch nur in einer Minderheit von Fällen (4% in 2019) eingesetzt. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass geeignete Versorgungsstrukturen mit Vernetzung zwischen den Krankenhäusern und entsprechenden geschulten Experten noch viel zu selten sind. Dennoch zeigen die Daten auch, dass selbst im optimalen Fall einer Thrombektomie gerade sehr alte Menschen über 80 Jahre, insbesondere wenn sie auch noch von relevanten Komorbiditäten vor dem Schlaganfall betroffen sind, nur einen minimalen bis keinen Nutzen von einer solchen aufwändigen Therapie haben
- GenderVasc identifizierte als Haupt-Prädiktoren für ein reduziertes Überleben nach Schlaganfall neben einem hohen Patientenalter insbesondere die Risikofaktoren lange Beatmungsdauer und Heimunterbringung, darüber hinaus die klassischen kardiovaskulären Risikokonstellationen. Das weibliche Geschlecht war mit einem leichten Überlebensvorteil assoziiert.

Die Ergebnisse deuten in dem vornehmlich hochbetagten Patientenkollektiv auf eine besondere Bedeutung des „Frailty-Syndroms“ hin, sowie mutmaßlich auch sozioökonomische Faktoren. Diese müssen gesondert, z.B. im Rahmen von Registerstudien, zukünftig untersucht werden.

8. Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Die Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung wird in mehreren Kategorien bzw. auf mehreren Ebenen erfolgen.

Information des Fachpersonals

Es gibt einen dringlichen Bedarf, die Gesundheitsberufe (insbesondere ÄrztInnen, aber auch Pflege und MFAs etc.) über die Besonderheiten der einzelnen Krankheitsentitäten akuter Myokardinfarkt, kritische Extremitätenischämie und Schlaganfall zu informieren und auf die doch in einigen Aspekten bestehende Unterversorgung gerade dieser kritisch erkrankten PatientInnen hinzuweisen. Dieser dringende Informationsbedarf gilt dabei umso mehr für die Tatsache, dass Frauen bei allen drei Krankheitsentitäten doch anders und z.T. auch unterversorgt werden, in dem leitlinien-belegte Standardtherapien ihnen nicht im selben Umfang zugänglich gemacht werden wie den männlichen Patienten.

Neben diesem rein informativen oder edukatorischen Aspekt, der aber sicherlich schon mal für sich alleine sehr wichtig ist, gibt es darüber hinaus auch inhaltliche Therapiekonsequenzen. So wird hoffentlich die aktuelle Unterversorgung mit Standard-Medikamenten, die bei den großen kardiovaskulären Erkrankungen gleichermaßen als effektiv und protektiv belegt sind, deutlich ansteigen. Die von uns erarbeiteten Ergebnisse belegen ja dabei die Unterversorgung von allen PatientInnen, aber insbesondere auch nochmal mehr von den weiblichen Patientinnen. Entsprechend werden unsere Ergebnisse auch in den nationalen und internationalen Leitlinien der einzelnen Fachgesellschaften zu den entsprechenden Krankheitsentitäten erscheinen und somit mutmaßlich die Versorgung der PatientInnen im Alltag verbessern. Angesicht der zahlreichen und zum Teil sehr hochkarätigen (= damit international gut sichtbaren) Publikationen aus diesem Forschungsprojekt ist davon auszugehen, dass dies auch erreicht werden kann.

Information der Bevölkerung bzw. von PatientInnen

Weiterhin ist geplant, mit den großen Patienten-orientierten Gesellschaften (der Deutschen Herzstiftung und der Deutschen Gefäßliga, aber auch der AOK) Informationsmaterialien zu erstellen und diese zum Beispiel über die Krankenkasse den betroffenen PatientInnen zur Verfügung zu stellen. Dies verbleibt aus verschiedenen Gründen als einziger Punkt aus dem umfangreichen Arbeitsprogramm von GenderVasc nach Ablauf der Förderperiode noch offen. Es ist zu erwarten, dass durch eine bessere Information und direkte Aufklärung der PatientInnen ebenfalls eine deutlich bessere Information dieser schwer kranken und vital-bedrohten PatientInnen erreicht werden kann - und somit langfristig auch hierüber eine Prognoseverbesserung.

Wissenschaftliche Verwendung

Schließlich ist auch eine wissenschaftliche Fortführung des Projektes über das Ende der Förderperiode hinaus äußerst sinnvoll. Grundsätzlich wird eine Fortführung der wissenschaftlichen Aktivitäten und Analysen unserer Forschergruppe – gerne auch zukünftig in Kooperation mit dem WIdO der AOK – erfolgen. Diese hat auch nicht mit dem Ende der öffentlichen Förderung von GenderVasc gestoppt, sondern geht ununterbrochen weiter. Die bei dem Projekt gewonnenen methodischen Ergebnisse und Erfahrungen, gerade auch hinsichtlich von Problemen bei der Auswertung und Limitationen der Aussagekraft, sind hierbei auch für andere Forschergruppen sehr hilfreich, um zukünftige Projekte konsequent und erfolgreich voranzubringen und abzuschließen.

Interessant ist unter anderem, dass unsere Analysen gezeigt haben, dass insbesondere bestimmte Subpopulationen (z.B. die sehr jungen Frauen <40 Jahre mit akuten Herzinfarkt, Frauen mit einer pAVK der oberen Extremität, oder auch die multimorbiden PatientInnen mit akuten Schlaganfällen) besonders bedroht sind und bei ihnen möglicherweise besondere Therapien nützlich sein könnten. Diese generierten Hypothesen könnten nun zum einen von uns in weiteren Analysen von Sekundärdaten überprüft und unterstützt werden; zum anderen

ist eine Überführung in randomisierte klinische Studien zur Überprüfung dieser Hypothesen denkbar und sinnvoll. Alle diese Ziele werden von uns weiterverfolgt werden. Dies erfolgt auch über die Distribution unserer zahlreichen internationalen und nationalen Publikationen, die von einer breiten wissenschaftlichen Gemeinschaft gelesen, vervielfältigt und weitergetragen werden.

Besonderen Forschungsbedarf sehen wir auch in der intensivierten Betreuung von den vorgenannten Hochrisikogruppen, was die medikamentöse Basis-Therapie angeht. Hier stößt man mit den verfügbaren Sekundärdaten zugegebenermaßen an Limitationen, die so nicht überwunden werden können: Z.B. können eingelöste Verschreibungen von Medikamenten zwar sorgfältig erfasst und auch analysiert werden, es bleibt aber offen, welche Dosen von Medikamenten die PatientInnen eingenommen haben, was teilweise recht lange Intervalle zwischen dem Einlösen der vereinzelt Verordnungen erklären würde. Dabei ist die Dosis für einige dieser Medikamente aber entscheidend, um auch über die Wirksamkeit Aussagen zu treffen. Auch nach intensiven Diskussionen und Gesprächen mit unserem Kooperationspartner, dem WIdO, der jährlich den renommierten Arzneimittelkompass herausgibt und sehr erfahren in der Auswertung dieser Medikamentenverschreibungen ist, bleibt festzuhalten, dass hier mit Sekundärdaten eine exakte Analyse, insbesondere von Dosis-Wirkungs-Zusammenhängen, nicht möglich sein wird. Dies können nur zukünftige klinische randomisierte Studien erfassen.

9. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Die mit den Daten von GenderVasc erschienenen oder eingereichten Publikationen wurden zur leichteren Erkennbarkeit im Text im Ergebnis- und Schlussbericht einheitlich mit dem Präfix „GV...“ versehen.

<u>Erfolgte Publikationen</u>	Impact Factor (2021)
GV1 Block A, Köppe J, Feld J, Kühnemund L, Engelbertz C, Makowski L, Malyar N, Gerß J, Reinecke H, Freisinger E. In-patient characteristics of peripheral artery disease in Germany - A nationwide descriptive healthcare analysis. <i>Vasa</i> 2023. doi:10.1024/0301-1526/a001099.	2,336
GV2 Makowski L, Feld J, Köppe J, Illner J, Kühnemund L, Wiederhold A, Dröge P, Günster C, Gerß J, Reinecke H, Freisinger E. Sex related differences in therapy and outcome of patients with intermittent claudication in a real-world cohort. <i>Atherosclerosis</i> . 2021;325:75-82. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.019. (open access)	6,851
GV3 Makowski L, Feld J, Engelbertz C, Köppe J, Dröge P, Ruhnke T, Günster C, Gerß J, Malyar N, Freisinger E, Reinecke H. Vorteile und Herausforderungen in der Sekundärdatenanalyse – Wie die Analysen von Sekundärdaten die Behandlung von pAVK Patienten beeinflussen können. <i>Das Gesundheitswesen</i> . 2023;85(S 02):S127-S134. doi: 10.1055/a-1916-9717.	1,199
GV4 Makowski L, Köppe J, Engelbertz C, Kühnemund L, Fischer A, Lange SA, Dröge P, Ruhnke T, Günster C, Malyar N, Gerß J, Freisinger E, Reinecke H, Feld J. Sex-related differences in treatment and outcome of chronic limb-threatening ischemia: a real-world cohort. <i>Eur Heart J</i> . 2022;43(18):1759-1770. doi: 10.1093/eurheartj/ehac016 (open access)	35,855
GV5 Makowski L, Engelbertz C, Köppe J, Dröge P, Ruhnke T, Günster C, Gerß J, Freisinger E, Malyar N, Reinecke H, Feld J. Contemporary Treatment and Outcome of Patients with Ischaemic Lower Limb Amputation: A Focus on Sex	6,427

Differences. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2023;66(4):550-559. doi: 10.1016/j.ejvs.2023.06.018.	
GV7 Kuehnemund L, Koeppe J, Feld J, Wiederhold A, Illner J, Makowski L, Gerß J, Reinecke H, Freisinger E. Gender differences in acute myocardial infarction-A nationwide German real-life analysis from 2014 to 2017. Clin Cardiol. 2021;44(7):890-898. doi: 10.1002/clc.23662. (open access)	3,287
GV8 Kuehnemund L, Lange SA, Feld J, Padberg J-S, Fischer AJ, Makowski L, Engelbertz C, Dröge P, Ruhnke T, Guenster C, Gerß J, Freisinger E, Reinecke H, Koeppe J. Sex Disparities in Guideline-recommended Therapies and Outcomes After ST-Elevation Myocardial Infarction. Atherosclerosis. 2023;375:30-37. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.05.007. (open access)	6,851
GV9 Fischer AJ, Feld J, Makowski L, Engelbertz C, Kühnemund L, Günster C, Dröge P, Ruhnke T, Gerß J, Freisinger E, Reinecke H, Köppe J. ST- Elevation Myocardial Infarction as a First Event. Dtsch Arztebl Int. 2022;119(16):284-292. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0161. (open access)	8,251
GV10 Engelbertz C, Feld J, Makowski L, Kühnemund L, Fischer AJ, Lange SA, Günster C, Dröge P, Ruhnke T, Gerß J, Freisinger E, Reinecke H, Köppe J. Contemporary in-hospital and long-term prognosis of patients with acute ST-elevation myocardial infarction depending on renal function: a retrospective analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2023; 23(1):62. doi: 10.1186/s12872-023-03084-3. (open access)	2,174
GV11 Engelbertz C, Feld J, Makowski L, Lange SA, Günster C, Dröge P, Ruhnke T, Gerß J, Reinecke H, Köppe J. Contemporary secondary prevention of survivors of ST-elevation myocardial infarction with and without chronic kidney disease: a retrospective analysis. Clin Kidney J. 2023;16(11):1947-1956. doi: 10.1093/ckj/sfad219. (open access)	5,860
GV12 Lange SA, Feld J, Kühnemund L, Köppe J, Makowski L, Engelbertz CM, Gerß J, Dröge P, Ruhnke T, Günster C, Freisinger E, Reinecke H. Acute and Long-Term Outcomes of ST-Elevation Myocardial Infarction in Cancer Patients, a 'Real World' Analysis with 175,000 Patients. Cancers (Basel). 2021;13(24):6203. doi: 10.3390/cancers13246203. (open access)	6,921
GV13 Kelly DM, Feld J, Rothwell PM, Reinecke H, Koeppe J. Admission Rates, Time-Trends, Risk Factors and Outcomes of Ischaemic and Haemorrhagic Stroke from German Nationwide Data. Neurology 2022;99(23):e2593-e2604. doi: 10.1212/WNL.0000000000201259. (open access)	12,258
GV14 Lappe C, Reinecke H, Feld, J, Köppe, J. Sex differences in Ischemic Cerebral Infarction: A nationwide German real-life analysis from 2014-2017. Clin. Transl. Neurosci. 2022;6(3):23. doi.org/10.3390/ctn6030023. (open access)	n.a.
GV15 Beuker C, Köppe J, Dröge P, Günster C, Reinecke H, Minnerup J. Association of age with 1-year outcome in patients with acute ischemic stroke treated with thrombectomy – real world analysis in 18,506 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023;jnnp-2022-330506. doi: 10.1136/jnnp-2022-330506. (open access)	29,907
GV16 Alyaydin E, Sindermann JR, Köppe J, Gerß J, Dröge P, Ruhnke T, Günster C, Reinecke H, Feld J. Depression and Anxiety in Heart Transplantation: Prevalence and Impact on Post-Transplant Outcome. J Pers Med. 2023;13(5):844. doi: 10.3390/jpm13050844	3,508

<u>Eingereichte bzw. in Revision befindliche Publikationen</u>	Impact Factor (2021)
GV6 Makowski L, Engelbertz C, Koeppel J, Droege P, Ruhnke T, Günster C, Gerß J, Freisinger E, Malyar N, Reinecke H, Feld J. Treatment pattern and long-term outcome of hospitalized upper extremity artery disease patients - a real world-cohort analysis with distinct focus on sex disparities. In Revision (European Heart Journal)	35,855
GV17 Padberg SJ, Feld J, Padberg L, Köppe J, Makowski L, Gerß J, Dröge P, Ruhnke T, Günster C, Lange SA, Reinecke H. Complications and outcomes in 39,864 patients receiving standard care plus mechanical circulatory support or standard care alone for infarct-associated cardiogenic shock. Submitted (JACC– Cardiovascular Interventions).	11,195
GV18 Kelly DM, Engelbertz C, Rothwell P, Anderson CD, Reinecke H, Koeppel J. Age- and sex-specific differences in hospitalization rates, risk factors and outcomes of ischaemic and haemorrhagic stroke from German nationwide data. Submitted (Circulation)	39,922

In Vorbereitung befindliche Publikationen:

Fischer AJ, Feld J, Makowski L, Engelbertz C, Kühnemund L, Günster C, Dröge P, Ruhnke T, Gerß J, Lange SA, Freisinger E, Reinecke H, Köppe J. Frequency, mortality, and predictors of adverse outcomes for ST-elevation myocardial infarction in young women: results of a nationwide analysis.

Makowski L, Köppe J, Engelbertz C, Kühnemund L, Fischer AJ, Lange SA, Dröge P, Ruhnke T, Günster C, Malyar N, Gerß J, Freisinger E, Reinecke H, Feld J. Sex differences in medical treatment of patients with LEAD: a real-world cohort.

Vortrags- und Posterbeiträge auf Kongressen:

International Stroke Conference (ISC) 2022, New Orleans

Kelly DM, Koeppel J, Rothwell PM, Reinecke H. Sex Differences In Incidence, Risk Factors And Outcomes Of Ischaemic And Haemorrhagic Stroke In German Nationwide Data.

Jahrestagung der American Academy of Neurology (AAN) 2022, Seattle

Kelly DM, Koeppel J, Rothwell PM, Reinecke H. Admission rates, time-trends, risk factors and outcomes of ischaemic and haemorrhagic stroke in German nationwide data.

8th European Stroke Organisation Conference (ESOC) 2022, Lyon

Beuker C, Köppe J, Wiendl H, Günster C, Dröge P, Ruhnke T, Reinecke H, Minnerup J. Outcome in elderly patients with acute ischemic stroke treated with thrombectomy - real world analysis.

Jahrestagung der European Society of Cardiology (ESC) 2021, virtuell

Engelbertz C, Koeppel J, Feld J, Makowski L, Kuehnemund L, Fischer AJ, Lange SA, Guenster C, Droege P, Ruhnke T, Gerss J, Freisinger E, Reinecke H. Contemporary in-hospital and long-term prognosis of patients with acute ST-elevation myocardial infarction and chronic kidney disease in Germany. Eur Heart J 2021;42(Supplement_1):ehab724.2918

Fischer AJ, Feld J, Kuehnemund L, Makowski L, Engelbertz CM, Guenster C, Gerss J, Droege P, Ruhnke T, Lange SA, Reinecke H, Freisinger E, Koeppel J. Sex-specific differences in first event of st- elevation

Akronym: GenderVasc
Förderkennzeichen: 01VSF18051

myocardial infarction; new insights on age-related mortality. Eur Heart J 2021;42(Supplement_1):ehab724.1110

Kuehnemund L, Koeppe J, Fischer AJ, Feld J, Illner J, Makowski L, Engelbertz C, Gerss J, Droege P, Guenster CH, Reinecke H, Freisinger E, GenderVasc. Sex-specific differences in management and treatment in ST-elevation myocardial infarction – a German nationwide real-life analysis. Eur Heart J 2021;42(Supplement_1):ehab724.2779

Lange SA, Feld J, Kuehnemund L, Koeppe J, Makowski L, Engelbertz CH, Gerß J, Droege P, Ruhnke TH, Guenster C, Freisinger E, Reinecke H. Acute and long-term outcomes of ST-elevation myocardial infarction in cancer patients. Eur Heart J 2021; 42(Supplement_1):ehab724.1119

Makowski L, Feld J, Koeppe J, Engelbertz C, Illner J, Kuehnemund L, Fischer A, Lange SA, Droege P, Guenster C, Gerss J, Reinecke H, Freisinger E, Gender Vasc. Sex related differences in vascular interventions and outcome of patients with critical limb threatening ischemia in a real-world cohort Eur Heart J 2021;42(Supplement_1):ehab724.2038

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) 2021, Mannheim

Kühnemund L, Köppe J, Feld J, Wiederhold A, Illner J, Makowski L, Gerss J, Reinecke H, Freisinger E, für die Studiengruppe: GenderVasc. Gender disparities in management and treatment in acute myocardial infarction - a German nationwide real-life analysis. Clin Res Cardiol 2021;110:1350. P187. Abrufbar unter https://dgk.org/kongress_programme/jt2021/abstracts/aP187.html?q=p187

Makowski L, Feld J, Köppe J, Illner J, Kühnemund L, Wiederhold A, Dröge P, Günster C, Gerß J, Reinecke H, Freisinger E. Sex related differences in therapy and outcome of patients with intermittent claudication in a real-world cohort. Clin Res Cardiol 2021;110:1350. P1473. Abrufbar unter https://dgk.org/kongress_programme/jt2021/abstracts/aP1473.html?q=p1473

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2021, Berlin

Engelbertz C, Köppe J, Feld J, Makowski L, Kühnemund L, Fischer AJ, Lange SA, Günster C, Dröge P, Ruhnke T, Gerß J, Freisinger E, Reinecke H. Contemporary in-hospital and overall prognosis of patients with acute ST-elevation myocardial infarction and chronic kidney disease in Germany. Vasa 2021;50(Supplement 106):A-131

Fischer AJ, Feld J, Kühnemund L, Makowski L, Engelbertz C, Günster C, Gerß J, Dröge P, Reinecke H, Freisinger e, Köppe J. Sex-specific differences in ST-segment elevation myocardial infarction as the primary manifestation of coronary artery disease. Vasa 2021;50(Supplement 106):A-124

Kühnemund L, Köppe J, Feld Y, Fischer AJ, Makowski L, Engelbertz C, Lange SA, Gerss J, Dröge P, Günster C, Ruhnke T, Reinecke H, Freisinger E. Sex-specific differences in management and treatment in ST-elevation myocardial infarction – a German nationwide real-life analysis. Vasa 2021;50(Supplement 106):A-129

Lange SA, Feld J, Kühnemund L, Koeppe J, Makowski L, Engelbertz C, Gerß J, Dröge P, Guenster C, Freisinger E, Reinecke H. Acute and long-term outcomes of ST-elevation myocardial infarction in cancer patients – A ‘real world’ analysis with 175,000 patients from Germany. Vasa 2021;50(Supplement 106):A-127

Makowski L, Feld J, Köppe J, Engelbertz C, Kuehnemund L, Fischer AJ, Dröge P, Lange SA, Günster C, Gerß J, Reinecke H, Freisinger E. Sex related differences in therapy and outcome in patients with critical limb threatening ischemia in a real-world cohort. Vasa 2021;50(Supplement 106):A-126

Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (DKFV) 2021, Berlin

Köppe J, Kühnemund L, Feld J, Engelbertz C, Makowski L, Dröge P, Ruhnke T, Günster C, Gerß J, Reinecke H, Freisinger E, Fischer AJ. Decreased overall survival and higher risk for major adverse cardiovascular events in young woman after first event of ST-elevation myocardial infarction - new insights on age-related mortality. doi 10.3205/21dkvf055. Abrufbar unter <https://www.egms.de/static/en/meetings/dkfv2021/21dkvf055.shtml>

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2021, Berlin

Lange SA, Feld J, Kühnemund L, Köppe J, Makowski L, Engelbertz C, Gerß J, Dröge P, Günster C, Freisinger E, Reinecke H. Acute and long-term Outcomes of ST-Elevation Myocardial Infarction in Cancer patients. A 'real world' analysis with 175,000 patients from Germany. *Oncol Res Treat* 2021;44(suppl 2):1-335, ep367

Jahrestagung der European Society of Cardiology (ESC) 2020, virtuell

Kuehnemund L, Koeppel J, Feld J, Wiederhold A, Illner J, Makowski L, Gerss J, Reinecke H, Freisinger E. GenderVasc. Gender disparities in management and treatment in acute myocardial infarction – a German nationwide real-life analysis. *Eur Heart J* 2020;41(Supplement_2):ehaa946.3192

Makowski L-M, Feld J, Koeppel J, Illner J, Kuehnemund L, Wiederhold A, Gerss J, Reinecke H, Freisinger E. GenderVasc. Sex related differences in therapy and outcome of patients with low-stage LEAD in a real-world cohort. *Eur Heart J* 2020;41(Supplement_2):ehaa946.2399

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) 2020, Mannheim

Kühnemund L, Köppe J, Feld J, Wiederhold A, Illner J, Gerß J, Reinecke H, Freisinger E. Gender differences in acute myocardial infarction – a German nationwide real-life analysis. *Clin Res Cardiol* 2020;109(Suppl 1), P1213. Abrufbar unter <https://www.abstractserver.com/dgk2020/jt/abstracts/P1213.HTM>

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2020, Kempten

Freisinger E. Versorgungsforschung mit Routinedaten am Beispiel des GenderVasc-Projektes. Vortrag. 49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V., Kempten, 10. - 12.09.2020.

Deutscher Kongress für Versorgungsforschung (DKFV) 2020, Berlin

Feld J, Makowski L, Köppe J, Illner J, Kühnemund L, Wiederhold A, Gerß J, Reinecke H, Freisinger E. Geschlechtsspezifische Unterschiede in Versorgung und Krankheitsverlauf von Patienten mit niedrigstufiger pAVK in einer "real-world" Kohorte. doi: 10.3205/20dkvf310. Abrufbar unter <https://www.egms.de/static/de/meetings/dkfv2020/20dkvf310.shtml>

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie (DGA) 2018, Münster

Freisinger E. Gender-Aspekte in der gefäßmedizinischen Versorgungsforschung. Vortrag. 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. und 13. Münsteraner Gefäßtage, Münster, 12. – 15.09.2018.

10. Literaturverzeichnis

1. Freisinger E et al. German Nationwide Data on Current Trends and Management of Acute Myocardial Infarction – Discrepancies between Trials and Real-life. *Eur Heart J* 2014;35:979-88
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Diagnosedaten der Krankenhäuser. www.gbe-bund.de/gbe10/ (last accessed on 05 January 2018).
3. Melloni C et al. Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010 Mar;3(2):135-42.

4. Prugger C, et al. Trends in cardiovascular risk factors among patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE I, II, and III surveys in the Münster region. *Dtsch Arztebl int* 2012 Apr;109(17):303-10.
5. Lawall H et al. German guideline on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease - a comprehensive update 2016. *Vasa*. 2017 Mar;46(2):79-86.
6. Freisinger E et al. Impact of Diabetes on Outcome in Critical Limb Ischemia with tissue loss - a large-scaled Routine Data Analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2017 Apr 4;16(1):41.
7. Freisinger E et al. Peripheral artery disease is associated with high in-hospital mortality particularly in males with acute myocardial infarction in a nationwide real-world setting. *Vasa* 2016 Apr 45(2):169-174
8. Reinecke H, et al. „Peripheral Arterial Disease and critical limb ischemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J* 2015;36:932-8
9. Freisinger E, et al. Low rate of revascularization procedures and poor prognosis particularly in male patients with peripheral artery disease — A propensity score matched analysis. *Int J Cardiol* 2017
10. Heuschmann PU, et al. Frequency and Care of Stroke in Germany. *Akt Neurol*2010;37:333–340
11. Diederichs C, et al. Regional differences in the prevalence of cardiovascular risk factors in men and women in Germany. *Bundesgesundheitsblatt* 2017 Feb;60(2):151-162.
12. Jneid H, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;118:2803-10.
13. Maynard C, et al. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction. Results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry. *Arch Intern Med* 1992;152:972-6.
14. Mehta LS, et al. Acute Myocardial Infarction in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:916-47.
15. Malyar N, et al. Impact of Secondary Prevention on Outcome in Patients with Peripheral Artery Disease. under review
16. Saarinen et al. The benefit of revascularization in nonagenarians with lower limb ischemia is limited by high mortality. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Apr;49(4):420-5.
17. Vogel el al. Functional status of elderly adults before and after interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2014 Feb;59(2):350-8.
18. Skonetzki S, et al. Aging and outcome in patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia. *J Am Med Dir Assoc*. 2016; Oct 1;17(10):927-32
19. Reinöhl J, et al. Effect of Availability of Transcatheter Aortic-Valve Replacement on Clinical Practice. *N Engl J Med*. 2015 Dec 17;373(25):2438-47
20. Malyar N, et al. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(34):2706-14.
21. Miksch A, et al. Is there a survival benefit within a German primary care-based disease management program? *Am J Manag Care* 2010 Jan;16(1):49-54.
22. Bensilal S, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Aug 23;68(8):789-801.
23. Malyar N, et al. Low Rates of Revascularization and High In-Hospital Mortality in Patients with Ischemic Lower Limb Amputation. *Angiology* 2016; Oct;67(9):860-9
24. Lüders F, et al. Association of chronic kidney disease with outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *CJASN* 2017
25. Wasmer K, et al. Atrial fibrillation is a risk marker for worse in-hospital and long-term outcome in patients with peripheral artery disease. *Int J Cardiol* 2015;199:223-8

Akronym: GenderVasc

Förderkennzeichen: 01VSF18051

26. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. www.gbe-bund.de/gbe10/ (last accessed on 05 January 2018).
27. Deutsche Herzstiftung e. V.: Deutscher Herzbericht 2016. Frankfurt am Main: 2016. <https://www.herzstiftung.de/herzbericht> (last accessed on 05 January 2018).
28. Gebauer K, et al. Medikamentöse Sekundärprävention bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Eine sekundärdatenbasierte Analyse. *Herz* 2020;46, 280–286.

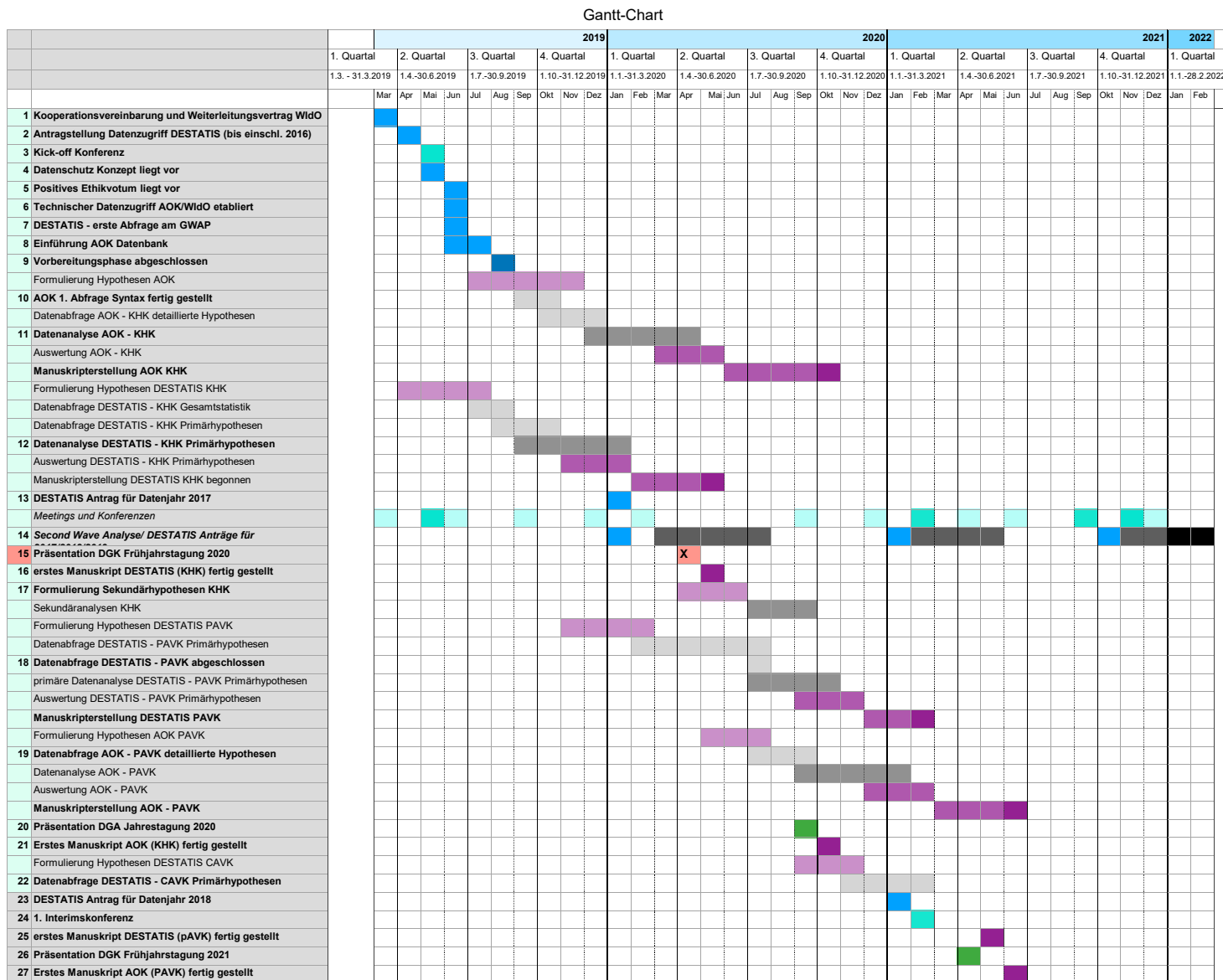
11. Anhang

Anhang 1: Meilensteinplan als Gant-Chart in der aktuellsten und letzten Version vom 27.4.2022.

12. Anlagen

Nicht zutreffend.

Anhang 1: Meilensteinplan als Gant-Chart in der aktuellsten und letzten Version vom 27.4.2022.



X	15. Präsentation der ersten Ergebnisse auf der DGK Frühjahrstagung 2020		Freisinger/KF	30.04.2020	2. Förderjahr Q2 (2020)					
✓	16. Erstes Manuskript DESTATIS (KHK) fertig gestellt	Q2	Freisinger/KF	31.05.2020	2. Förderjahr Q2 (2020)					2
✓	17. Formulierung Sekundärhypothesen		Freisinger/ KF	30.06.2020	2. Förderjahr Q2 (2020)					0
✓	18. primäre Datenabfrage DESTATIS (PAVK) abgeschlossen		Gerß KF	31.07.2020	2. Förderjahr Q3 (2020)					2
✓	19. AOK Datenabfrage (PAVK) begonnen	Q3	Gerß KF/WidO KP	15.07.2020	2. Förderjahr Q3 (2020)					0
✓	20. Präsentation erste Ergebnisse DGA Jahrestagung 2020		Freisinger/KF	15.09.2020	2. Förderjahr Q3 (2020)					
✓	21. Erstes Manuskript AOK (KHK) fertig gestellt		Freisinger/KF	31.10.2020	2. Förderjahr Q4 (2020)					
✓	22. DESTATIS Datenabfrage (cAVK) begonnen	Q4	Gerß KF	01.11.2020	2. Förderjahr Q4 (2020)					
	23. DESTATIS Antrag für Datenjahr 2018 gestellt		Freisinger/KF	15.01.2021	3. Förderjahr Q1 (2021)					
	24. 1. Interimskonferenz	Q1	Freisinger/KF	24.02.2021	3. Förderjahr Q1 (2021)					
	25. Erstes Manuskript DESTATIS (PAVK) fertig gestellt		Freisinger/KF	28.02.2021	3. Förderjahr Q1 (2021)					
	26. Implementation Fachkreise: DGK Frühjahrstagung 2021		Freisinger/KF	30.04.2021	3. Förderjahr Q2 (2021)					
	27. Erstes Manuskript AOK (PAVK) fertig gestellt		Freisinger/KF	30.04.2021	3. Förderjahr Q2 (2021)					
	28. Start Implementierung Patienteninformationen (DGA, Gefäßliga, Dt. Herzstiftung) und Abschluss der Kooperationsvereinbarungen	Q2	KF/kooperierende Gesellschaft	30.06.2021	3. Förderjahr Q2 (2021)					2
	29. Datenabfrage AOK (cAVK) begonnen		Gerß KF/WidO KP	15.07.2021	3. Förderjahr Q3 (2021)					2
	30. Datenanalyse DESTATIS (cAVK) abgeschlossen		Gerß KF	31.07.2021	3. Förderjahr Q3 (2021)					1
	31. Implementation Fachkreise: DGA Jahrestagung 2021	Q3	Freisinger/KF	15.9.2021	3. Förderjahr Q3 (2021)					
	32. 2. Interimskonferenz		Freisinger/KF	30.9.2021	3. Förderjahr Q3 (2021)					
	33. DESTATIS Antrag für Datenjahr 2019 gestellt		Freisinger/KF	31.10.2021	3. Förderjahr Q4 (2021)					
	34. Erstes Manuskript DESTATIS (cAVK) fertig gestellt	Q4	Freisinger/KF	01.11.2021	3. Förderjahr Q4 (2021)					
	35. Abschlusskonferenz		Freisinger/KF	31.11.2021	3. Förderjahr Q4 (2021)					
	36. Abschluss Second Wave Analyse DESTATIS		Gerß KF	31.01.2022	4. Förderjahr Q1 (2022)					
	37. Manuskripte AOK (cAVK) und Sekundärhypothesen	Q1	KF/WidO KP/ on-site Kooperationspartner	28.02.2022	4. Förderjahr Q1 (2022)					2
	38. Implementierung - Patientencheckliste und Ratgeber abgeschlossen		KF/kooperierende Gesellschaft	28.02.2022	4. Förderjahr Q1 (2022)					2
										2