



Technische Universität München

TUM School of Medicine and Health

**Einfluss eines Hämoglobinverlustes während der Hospitalisierung
nach ST-Strecken-Hebungsinfarkt auf die myokardiale Regeneration
und Langzeitmortalität**

Sophie Rebecca Charlotte Novacek

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Stefan Thorban

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Hendrik Sager
2. Priv.-Doz. Dr. Julie Cleuziou

Die Dissertation wurde am 12.06.2023 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.09.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	11
1 Hintergrund	12
1.1 Koronare Herzerkrankung (KHK).....	12
1.2 Atherosklerose	13
1.3 Akutes Koronarsyndrom (ACS)	13
1.4 Therapiemöglichkeiten	16
1.4.1 Akutversorgung des Myokardinfarktes	16
1.4.2 Langzeitbehandlung von Patienten nach Myokardinfarkt.....	17
1.5 Komplikationen des akuten Myokardinfarktes.....	18
1.6 Erythrozyten und Myokardinfarkt	19
1.7 Thrombozyten und Myokardinfarkt	21
1.8 Leukozyten und Myokardinfarkt	22
1.9 Ziel der Arbeit	23
1.9.1 Wissenschaftlicher Hintergrund	23
1.9.2 Fragestellung	23
2 Material und Methoden	25
2.1 Studiendesign.....	25
2.2 Angiographie und PCI	25
2.3 Myokardszintigraphie.....	26
2.4 Erhobene Daten	27
2.5 Endpunkte und Nachverfolgung.....	29
2.6 Statistische Analyse.....	30
3 Ergebnisse	32
3.1 Baseline Charakteristika	32
3.2 Medikation bei Aufnahme und Entlassung	34
3.3 Hämoglobinverlust und Anämie während der Hospitalisierung	38
3.3.1 Hämoglobin bei Aufnahme und Hämoglobin-Nadir	38

3.3.2	Hämoglobin- und Hämatokritverlauf während der Hospitalisierung	39
3.3.3	Anämie bei Aufnahme und während der Hospitalisierung	40
3.4	Hämoglobinverlust und Thrombozytenzahl während der Hospitalisierung...	42
3.4.1	Thrombozytenzahl bei Aufnahme	42
3.4.2	Verlauf der Thrombozytenzahl während der Hospitalisierung	42
3.5	Hämoglobinverlust und Inflammation während der Hospitalisierung	43
3.5.1	Leukozytenzahl bei Aufnahme und maximale Leukozytenzahl.....	43
3.5.2	Verlauf der Leukozyten während der Hospitalisierung.....	44
3.5.3	CRP-Verlauf während der Hospitalisierung.....	45
3.5.4	CRP bei Aufnahme und CRP nach drei Tagen.....	46
3.6	Hämoglobinverlust und Infarktareal.....	47
3.6.1	Infarktgröße und initiales Risikoareal	47
3.6.2	Myokardialer Salvage Index.....	51
3.6.3	Zusammenhang zwischen Hämoglobinverlust und Salvage Index	52
3.7	Hämoglobinverlust und LV-EF	53
3.7.1	LV-EF bei Aufnahme	53
3.7.2	LV-EF nach sechs Monaten	54
3.7.3	Vergleich zwischen LV-EF bei Aufnahme und nach sechs Monaten	54
3.8	Hämoglobinverlust und Mortalität	55
3.8.1	1-Jahres-Mortalität.....	55
3.8.2	5-Jahres-Mortalität.....	57
3.8.3	Landmark-Analyse der Mortalität nach 30 Tagen.....	58
3.8.4	Zusammenhang zwischen Hämoglobinverlust und Mortalität.....	59
3.9	Hämoglobinverlust und sonstige sekundäre Endpunkte.....	60
3.9.1	Erneuter, nicht-tödlicher Myokardinfarkt.....	60
3.9.2	MACE.....	61
4	Diskussion.....	64
4.1	Myokardinfarkt und Blutungsereignisse	65
4.2	Myokardinfarkt und Anämie	66
4.3	Transfusion im Rahmen eines Myokardinfarktes.....	69
4.4	Myokardinfarkt und Thrombozyten	69
4.5	Inflammation nach Myokardinfarkt.....	71
4.6	Myokardialer Salvage Index nach Myokardinfarkt.....	72
4.7	Langzeitüberleben von Patienten mit Myokardinfarkt.....	74

4.8	Erneuter Infarkt nach überlebtem Myokardinfarkt.....	77
4.9	MACE nach Myokardinfarkt.....	78
4.10	LV-EF bei Patienten mit Myokardinfarkt	79
4.11	Ausblick.....	80
5	Zusammenfassung	83
	Literaturverzeichnis	85
	Danksagung.....	101

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits vorab publiziert in:

“Association of In-Hospital Hemoglobin Drop With Decreased Myocardial Salvage and Increased Long-Term Mortality in Patients With Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction”

Dutsch, A., Graesser, C., Voll, F., Novacek, S., Eggerstedt, R., Armbruster, N. L., Laugwitz, K. L., Cassese, S., Schunkert, H., Ndrepepa, G., Kastrati, A., Kessler, T., Sager, H. B.

Journal of the American Heart Association 11(17): e024857 am 24. August 2022

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin converting enzyme
ACS	akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
ARC-HBR	Academic Research Consortium for High Bleeding Risk
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
ASS	Acetylsalicylsäure
AT ₁	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
AV	atrioventrikulär
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare-Metal Stent
CABG	koronararterielle Bypass-Operation
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Kreatinkinase
CK-MB	muscle-brain type Kreatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
CSE	Cholesterinsyntheseenzym
DAPT	duale antithrombozytäre Therapie
DES	Drug-Eluting Stent
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HDL	High-density Lipoprotein
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
hs-cTn	hochsensitives kardiales Troponin

iAP	instabile Angina pectoris
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
LDL	Low-density Lipoprotein
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
NSTEMI	nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
OR	Odds Ratio
PCI	perkutane Koronarintervention
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
RCA	Arteria coronaria dextra
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SD	Standardabweichung
SGLT2	Sodium-Glucose Cotransporter-2
sAP	stabile Angina pectoris
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
STEMI	ST-Strecken-Hebungsinfarkt
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TRIUMPH	Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status

VKA Vitamin-K-Antagonist

WHO World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Todesursachen nach Krankheitsarten in Deutschland 2021	12
Abbildung 2: Schematische Darstellung einer PCI mit Stentimplantation.....	16
Abbildung 3: Hämoglobinwerte bei Aufnahme und Nadir nach STEMI.....	38
Abbildung 4: Zehn-Tages-Verlauf der Hämoglobinwerte während der Hospitalisierung nach STEMI	39
Abbildung 5: Zehn-Tages-Verlauf des Hämatokrits während der Hospitalisierung nach STEMI.....	40
Abbildung 6: Vergleich zwischen Anämie bei Aufnahme und Nadir nach STEMI ..	41
Abbildung 7: Thrombozytenzahl bei Aufnahme nach STEMI.....	42
Abbildung 8: Zehn-Tages-Verlauf der Thrombozytenzahl während der Hospitalisierung nach STEMI	43
Abbildung 9: Leukozytenzahl bei Aufnahme und maximale Leukozytenzahl nach STEMI	44
Abbildung 10: Zehn-Tages-Verlauf der Leukozytenzahl während der Hospitalisierung nach STEMI	45
Abbildung 11: Zehn-Tages-Verlauf des CRP während der Hospitalisierung nach STEMI	46
Abbildung 12: CRP bei Aufnahme und CRP nach drei Tagen nach STEMI.....	47
Abbildung 13: Indikatoren der Infarktgröße nach STEMI, Aufteilung in vier Gruppen („kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust).....	48
Abbildung 14: Indikatoren der Infarktgröße nach STEMI, Aufteilung in zwei Gruppen (<3/≥3 g/dl).....	50
Abbildung 15: Myokardialer Salvage Index, Aufteilung in vier und zwei Gruppen ...	51

Abbildung 16: LV-EF bei Aufnahme, Aufteilung in vier und zwei Gruppen.....	53
Abbildung 17: LV-EF nach sechs Monaten, Aufteilung in vier und zwei Gruppen. ...	54
Abbildung 18: Vergleich von LV-EF bei Aufnahme und LV-EF nach sechs Monaten, Aufteilung in vier und zwei Gruppen.....	55
Abbildung 19: Langzeitmortalität nach STEMI, Aufteilung in vier Gruppen („kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust).....	56
Abbildung 20: Langzeitmortalität nach STEMI, Aufteilung in zwei Gruppen (Hämoglobinverlust <3/≥3 g/dl).....	57
Abbildung 21: Landmark-Analyse nach 30 Tagen für die Langzeitmortalität.....	58
Abbildung 22: Ereignisfreies Überleben für das Auftreten eines erneuten, nicht- tödlichen Myokardinfarktes.....	61
Abbildung 23: Ereignisfreies Überleben für das Auftreten von MACE	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Referenzbereiche der Laborparameter.....	28
Tabelle 2:	Baseline Charakteristika	32
Tabelle 3:	Periprozedurale Charakteristika	33
Tabelle 4:	Blutverdünnende Medikation bei Aufnahme	35
Tabelle 5:	Sonstige Medikation bei Aufnahme	36
Tabelle 6:	Blutverdünnende Medikation bei Entlassung.....	36
Tabelle 7:	Sonstige Medikation bei Entlassung.....	37
Tabelle 8:	Logistische Regression zwischen Hämoglobinverlust nach STEMI und myokardialem Salvage Index	52
Tabelle 9:	Cox-Regression für die 1-Jahres-Mortalität und 5-Jahres-Mortalität nach STEMI, Aufteilung in vier Gruppen („kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust).....	59
Tabelle 10:	Cox-Regression für die 1-Jahres-Mortalität und 5-Jahres-Mortalität nach STEMI, Aufteilung in zwei Gruppen (Hämoglobinverlust <3/≥3 g/dl).....	60

1 Hintergrund

1.1 Koronare Herzerkrankung (KHK)

Die koronare Herzerkrankung (KHK), die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen, stellt eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland sowie weltweit dar (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022). Im Jahr 2019 war sie für rund 8,9 Millionen Todesfälle verantwortlich, was einem Anteil von circa 16 Prozent entspricht (World Health Organisation 2020). Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und der akute Myokardinfarkt sind bedeutende Folgen der KHK und gehen ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität einher. Im Jahr 2021 waren circa ein Drittel aller Todesfälle in Deutschland auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen; damit stellten sie vor den bösartigen Neubildungen (ca. 22 Prozent) und Covid-19 (ca. sieben Prozent) die größte Gruppe unter den Todesursachen dar (vergleiche Abbildung 1) (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023).

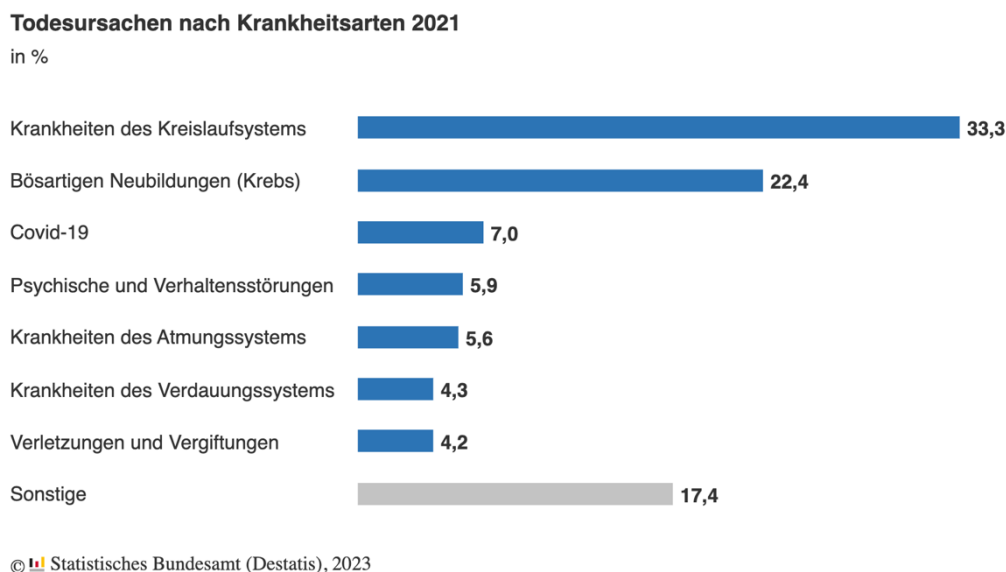


Abbildung 1: Todesursachen nach Krankheitsarten in Deutschland 2021 (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023)

Während in Deutschland in den letzten Jahrzehnten die Letalität der KHK durch verbesserte Therapiemöglichkeiten gesunken ist, blieb die Prävalenz weitestgehend auf einem stabilen Niveau. Sie beträgt bei Frauen circa vier Prozent, bei Männern sechs Prozent, wobei diese Rate mit höherem Lebensalter noch deutlich ansteigt. So liegt die Prävalenz in der Altersgruppe über 75 Jahre bei Frauen bei circa 16 Prozent, von den Männern ist sogar knapp jeder Vierte betroffen (Busch and Kuhnert 2017). Auch aus gesundheitsökonomischer Perspektive spielen die KHK und ihre Folgeerkrankungen eine

herausragende Rolle. Mit 56,7 Milliarden Euro entfielen 2020 rund 13 Prozent der Krankheitskosten in Deutschland auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Damit verursachten sie die höchsten Kosten unter allen Krankheitsgruppen (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022).

1.2 Atherosklerose

Die KHK ist ein Ausdruck der Atherosklerose an den Koronararterien. Diese ist gekennzeichnet durch eine chronisch entzündliche Veränderung der Gefäßwand multifaktorieller Genese (Libby 2021). Begünstigt durch eine lokale Endotheldysfunktion kommt es zur Ablagerung von Lipoproteinen in der Gefäßwand. Dies verursacht eine Entzündungsreaktion; Leukozyten wandern in die Gefäßwand ein. Dies fördert wiederum die Rekrutierung von weiteren Leukozyten, was die Entzündungsreaktion noch verstärkt (Mauersberger, Hinterdobler et al. 2021). Durch verschiedene Vorgänge wie die Proliferation von glatten Muskelzellen und einen Umbau der extrazellulären Matrix kommt es zur Ausbildung von atherosklerotischen Plaques (Badimon and Vilahur 2014).

Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose werden in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren unterteilt. Zu den nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen neben dem männlichen Geschlecht auch ein fortgeschrittenes Lebensalter sowie eine familiäre Prädisposition. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählt allen voran der Nikotinkonsum. Aber auch Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, arterielle Hypertonie und erhöhte Low-density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin Werte steigern das Risiko für die Entstehung einer Arteriosklerose deutlich (Fruchart, Nierman et al. 2004).

1.3 Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Durch eine Verengung oder einen akuten Verschluss von Koronararterien kommt es zu einer nachgeschalteten Minderversorgung des myokardialen Gewebes. Ursächlich hierfür kann zum Beispiel eine KHK sein, die einen reduzierten koronaren Blutfluss verursacht oder die Ruptur einer atherosklerotischen Plaque mit darauffolgender Ausbildung eines Thrombus. Das hierdurch entstehende Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf führt zur Ischämie und Schädigung des Myokards (Lu, Liu et al. 2015). Diese Ischämie kann asymptomatisch bleiben (stumme Ischämie), sich aber auch in Form einer stabilen Angina pectoris (sAP) oder einer instabilen Angina pectoris (iAP) manifestieren.

Klassische Symptome der Angina pectoris (AP) umfassen einen retrosternalen/linksthorakalen Schmerz oder Druckgefühl mit Ausstrahlung in den linken Arm bei Belastung (sAP) oder in Ruhe (iAP). Atypische Beschwerden in Lokalisationen wie Hals, Kiefer und Rücken werden insbesondere bei Frauen beobachtet (Foreman, Garrett et al. 2015). Eine AP zählt dann als stabil, wenn die Schmerzen reproduzierbar sind und bei Belastung oder emotionalem Stress auftreten. Typischerweise vergehen die Schmerzen in Ruhe oder durch Gabe von Nitroglycerin (Rousan, Mathew et al. 2017, Gillen and Goyal 2021). Eingeteilt wird die AP anhand der individuellen Belastungstoleranz nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS) in vier Schweregrade. Hierbei wird zwischen Angina außerhalb der Alltagsbelastung (Grad I), bei starker körperlicher oder psychischer Belastung (Grad II) und leichter Belastung (Grad III) unterschieden. Grad IV bezeichnet typische Schmerzen schon in Ruhe oder geringster körperlicher Belastung (Campeau 1976).

Unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms (ACS) werden verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst, die mit typischen thorakalen Schmerzen einhergehen und denen eine Koronarischämie zugrunde liegen kann. Hierzu zählen die iAP, der nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) ohne wegweisende Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) und der ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) mit typischen Veränderungen im EKG (Smith, Negrelli et al. 2015).

Im Rahmen der klinischen Präsentation sehen die aktuellen Leitlinien vor, dass innerhalb der ersten zehn Minuten nach Patientenkontakt ein EKG geschrieben werden sollte (Collet, Thiele et al. 2020). Darüber hinaus sollen zur genaueren Einordnung bei Patienten mit ACS Laborparameter bestimmt werden, die eine ischämische Schädigung von Kardiomyozyten anzeigen. Dazu gehört allen voran die Bestimmung des kardialen Troponins T oder I, wobei vorzugsweise ein hochsensitiver Test verwendet werden sollte (hs-cTn) (Collet, Thiele et al. 2020). Aber auch die Kreatinkinase (CK) sowie die muscle-brain type CK (CK-MB) sind gängige, in der klinischen Praxis verwendete Parameter und Verlaufparameter. Die Blutentnahme sollte möglichst nach einer Stunde wiederholt werden, um über die Dynamik ein akutes von einem chronischen Geschehen (acute vs. chronic ischemia) unterscheiden zu können (Collet, Thiele et al. 2020).

Die iAP ist durch infarkttypische Symptomatik schon in Ruhe oder bei geringster Belastung charakterisiert. Darüber hinaus gilt jede neu aufgetretene AP als instabil,

ebenso wie eine zunehmende Form der Beschwerden (sogenannte crescendo Angina) (Hamm and Bleifeld 1988). Die Laborparameter, die eine Myokardischämie anzeigen, sind im Gegensatz zum akuten Myokardinfarkt nicht erhöht. Im EKG können transiente ST-Strecken-Hebungen, ST-Strecken-Senkungen und andere Veränderungen auffällig sein (Braunwald, Antman et al. 2000).

Der akute Myokardinfarkt ist durch einen Anstieg oder Abfall kardialer Marker, zum Beispiel einen Anstieg des kardialen Troponins bis über die 99. Perzentile, gekennzeichnet (Collet, Thiele et al. 2020). Ursächlich ist der Zelltod von Myokardzellen, verursacht durch eine Ischämie. Des Weiteren muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: Symptome einer Ischämie, neue ischämische EKG-Veränderungen (zum Beispiel ST-Strecken-Hebungen, ST-Strecken-Senkungen, neue T-Negativierungen), Entwicklung pathologischer Q-Zacken im EKG, Hinweise in der Bildgebung auf neuen oder mutmaßlich neuen Verlust von vitalem Myokard oder regionale Wandbewegungsstörungen sowie ein intrakoronarer Thrombus, welcher bei einer Koronarangiographie oder post mortem im Rahmen einer Autopsie festgestellt wird (Collet, Thiele et al. 2020).

Abhängig von der Ätiologie des Myokardinfarktes werden fünf Typen unterschieden (Thygesen, Alpert et al. 2018). Typ eins beschreibt einen Myokardinfarkt, der aufgrund der akuten Instabilität einer atherosklerotischen Plaque entsteht. Typ zwei dahingegen liegt in einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf begründet. Dieses kann beispielsweise durch eine Arrhythmie, einen Koronarspasmus oder eine Hypotonie bedingt sein. Typ drei beschreibt einen Myokardinfarkt mit Todesfolge, bei dem keine Aussage über eine Erhöhung der Biomarker getroffen werden kann. Im Gegensatz zu Typ eins und zwei, die spontan auftreten, sind Typ vier und fünf assoziiert mit einer Intervention. Der Myokardinfarkt tritt hier im Zusammenhang mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) (Typ vier) oder einer koronararteriellen Bypass-Operation (CABG) (Typ fünf) auf (Thygesen, Alpert et al. 2018).

Je nachdem, ob eine persistierende ST-Strecken-Hebung vorliegt, wird zwischen einem STEMI und dem NSTEMI unterschieden. Dabei kommt es bei einem STEMI durch eine sehr schwerwiegende oder totale Unterbrechung des koronaren Blutflusses zu einer transmuralen Schädigung des Myokards (Turgut and Bates 2000).

1.4 Therapiemöglichkeiten

1.4.1 Akutversorgung des Myokardinfarktes

Besteht der Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt, steht eine Revaskularisation der verengten beziehungsweise verschlossenen Koronararterie im Vordergrund, um das Infarktareal möglichst klein zu halten (Antman, Anbe et al. 2004).

Zu den revaskularisierenden Therapiemöglichkeiten zählen neben der PCI auch die systemische Fibrinolyse und die CABG. Bei der PCI wird über einen Führungsdraht ein Ballonkatheter bis in die Stenose in das Zielgefäß vorgeschoben. Durch den Ballon kann die verengte Stelle aufgedehnt und nachfolgend ein Stent implantiert werden (vergleiche Abbildung 2).

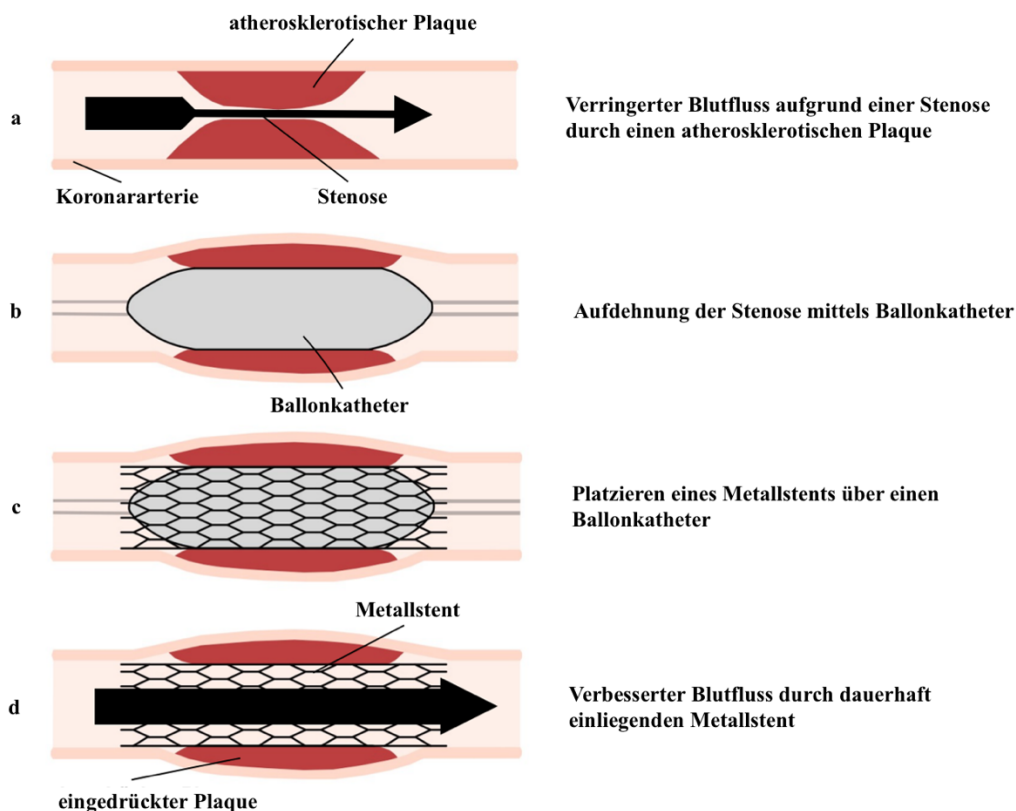


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer PCI mit Stentimplantation (adaptiert nach Thannheimer 2022)

Es konnte gezeigt werden, dass die PCI der Fibrinolyse in der Wiederherstellung des koronaren Blutflusses überlegen ist (Keeley, Boura et al. 2003). Daher ist eine PCI der Goldstandard in der Therapie, wenn sie durch ein erfahrenes Team innerhalb der ersten

120 Minuten nach Diagnosestellung des STEMI durchgeführt werden kann (Ibanez, James et al. 2018).

Im Anschluss an die PCI benötigen Patienten eine duale antithrombozytäre Therapie (DAPT), bestehend aus Acetylsalicylsäure (ASS) und einem P2Y₁₂-Inhibitor wie beispielsweise Prasugrel. Darüber hinaus werden die Patienten periprozedural antikoaguliert, wobei standardmäßig unfraktioniertes Heparin verwendet wird (Ibanez, James et al. 2018).

Ist eine PCI nicht rechtzeitig verfügbar, wird eine Fibrinolyse, zum Beispiel mittels der intravenösen Gabe von Tenecteplase, durchgeführt. Bei Patienten, die anatomisch für eine PCI ungeeignet sind und bei denen entweder ein großer Bereich des Myokards gefährdet ist oder ein kardiogener Schock vorliegt, kann als weitere Therapieoption eine CABG erwogen werden (Ibanez, James et al. 2018).

1.4.2 Langzeitbehandlung von Patienten nach Myokardinfarkt

Neben einer medikamentösen Therapie steht bei der Langzeitbehandlung von Patienten mit STEMI vor allem eine Lebensstiländerung im Vordergrund (Janion and Bakowski 2000). Hierbei sollen die kardiovaskulären Risikofaktoren möglichst reduziert werden. Dazu gehört neben einer absoluten Nikotinkarenz auch eine optimale Blutdruckeinstellung, Diätberatung sowie eine Ermutigung zu körperlicher Bewegung und Gewichtsreduktion. Dies kann beispielsweise im Rahmen eines Herzrehabilitationsprogrammes erfolgen, das die Morbidität und Mortalität nach Myokardinfarkt verringern kann (McMahon, Ades et al. 2017).

Die medikamentöse Langzeittherapie beinhaltet unter anderem eine DAPT, bestehend aus niedrigdosiertem ASS und einem P2Y₁₂-Inhibitor. Die Dauer der Behandlung beträgt zwölf Monate, wenn eine PCI durchgeführt wurde (Ibanez, James et al. 2018). Im Sinne einer Sekundärprophylaxe sollte ASS nach dem Myokardinfarkt lebenslang eingenommen werden. Des Weiteren wird, es sei denn es liegen Kontraindikationen vor, eine hochdosierte Therapie mit einem Cholesterinsyntheseenzym (CSE)-Hemmer eingeleitet. Besonders, wenn eine Herzinsuffizienz vorliegt, kann die Gabe von β -Blockern, Angiotensin converting enzyme (ACE)-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1 (AT₁)-Antagonisten erwogen werden (Ibanez, James et al. 2018). Neuere Substanzen in der Herzinsuffizienztherapie umfassen zudem Aldosteron-

Antagonisten, Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren (ARNI) sowie Natrium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) -Inhibitoren (Heidenreich, Bozkurt et al. 2022).

1.5 Komplikationen des akuten Myokardinfarktes

Der akute Myokardinfarkt kann mit einer Vielzahl an Komplikationen einhergehen, welche die Mortalität und Morbidität der Patienten noch erhöhen. Dabei können mechanische, rhythmogene, thrombotische und entzündliche Komplikationen unterschieden werden (Mullasari, Balaji et al. 2011).

Zu den mechanischen Komplikationen, die meist innerhalb der ersten Woche nach Myokardinfarkt auftreten, zählen unter anderem die Ruptur des linken Ventrikels, des Ventrikelseptums oder eines Papillarmuskels und ein Aneurysma des linken Ventrikels durch Ausdünnung der Ventrikelwände im Rahmen des Muskeluntergangs. Diese Komplikationen treten nur bei circa einem von tausend Patienten auf, erfordern aber durch das Auftreten eines kardiogenen Schocks oder eines akuten Lungenödems häufig eine schnelle Behandlung in Form von medikamentöser und chirurgischer Therapie (Gong, Vaitenas et al. 2021).

Bedingt durch einen akuten Myokardinfarkt können außerdem eine Vielzahl an tachy- und bradykarden Herzrhythmusstörungen auftreten, die meist durch einen Re-Entry-Mechanismus des beschädigten Myokards verursacht werden (Mullasari, Balaji et al. 2011). Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern werden hierbei zu den tachykarden Herzrhythmusstörungen gerechnet. Dem gegenüber stehen die bradykarden Herzrhythmusstörungen, zu denen beispielsweise eine Sinusbradykardie (meist durch einen erhöhten Vagotonus bedingt) und die verschiedenen Grade eines atrioventrikulären (AV)-Blocks zählen (Mullasari, Balaji et al. 2011).

Das Auftreten eines linksventrikulären Thrombus gilt ebenfalls als ernstzunehmende Komplikation nach Myokardinfarkt, da es das Risiko einer systemischen arteriellen Embolisation mit Auslösung eines Apoplexes birgt (Hudec, Hutyra et al. 2020).

Zudem kann es als entzündliche Komplikation nach Myokardinfarkt zu einer Perikarditis kommen. Diese kann entweder früh nach Myokardinfarkt auftreten (sogenannte

Perikarditis epistenocardica) oder sich erst nach einer Woche bis mehrere Monate später manifestieren, was als Dressler-Syndrom bezeichnet wird (Maisch, Seferovic et al. 2004).

Viele dieser Komplikationen gehen mit einer hämodynamischen Instabilität einher. Diese kann durch einen kardiogenen Schock, eine Hypovolämie (zum Beispiel durch Blutungskomplikationen) oder direkt durch Herzrhythmusstörungen bedingt sein (Makki, Brennan et al. 2015). Der kardiogene Schock tritt bei circa zehn Prozent aller Patienten mit akutem Myokardinfarkt auf und geht dabei mit einer Mortalität von rund 50 Prozent einher (Kapur, Thayer et al. 2020).

1.6 Erythrozyten und Myokardinfarkt

Die Hauptaufgabe der Erythrozyten besteht in dem Transport von Sauerstoff über die Bindung an Hämoglobin (Sen Gupta 2019). Ein manifester Mangel an Hämoglobin – der Trägersubstanz des Sauerstoffs in Erythrozyten – ist definiert als eine Anämie. Diese liegt nach Definition der World Health Organization (WHO) bei Männern bei einem Hämoglobin unter 13 g/dl vor, bei nicht schwangeren Frauen bei einem Hämoglobin unter 12 g/dl (World Health Organisation 2011).

Dabei kann zwischen einer akuten und einer chronischen Form unterschieden werden. Eine akute Anämie kann zum Beispiel durch einen akuten Blutverlust oder eine Hämolyse verursacht werden. Eine chronische Anämie kann unter anderem durch chronischen Blutverlust, Malnutrition (vor allem Eisenmangel) oder auch hereditär bedingt sein (Chaparro and Suchdev 2019).

Zur Diagnostik einer Anämie kann alternativ neben dem Hämoglobin auch der Hämatokrit bestimmt werden (Cho, Lee et al. 2021). Dieser stellt eine Messgröße für den Anteil der Erythrozyten am gesamten Blutvolumen dar. Ein Hämatokrit unterhalb des Normwertes von 0,4 l/l bei Männern bzw. 0,37 l/l bei Frauen (vergleiche Tabelle 1) kann somit als Anämie gewertet werden. Die direkte Bestimmung der Erythrozytenzahl wird in der klinischen Praxis dahingegen seltener verwendet, da diese bei der Detektion einer Anämie weniger zuverlässig ist und bei manchen Formen einer Anämie (zum Beispiel einer Thalassämie) sogar erhöht sein kann (Brancaleoni, Di Pierro et al. 2016).

Eine Anämie kann bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt häufig beobachtet werden (Anker, Voors et al. 2009). Sie kann dabei entweder schon zum Zeitpunkt der Aufnahme vorliegen oder erst während der Hospitalisierung auftreten. Die Prävalenz einer Anämie zum Zeitpunkt der Aufnahme bei Patienten mit ACS variiert von zehn bis 43 Prozent, abhängig von den verwendeten Referenzbereichen und dem untersuchten Patientenkollektiv (Stucchi, Cantoni et al. 2018). So ist der Hämoglobinwert nicht nur vom Geschlecht, sondern unter anderem auch von dem Alter der Patienten abhängig (Beutler and Waalen 2006).

Eine Anämie während der Hospitalisierung tritt häufig aufgrund von Blutungskomplikationen auf. Diese stehen oft im Zusammenhang mit invasiven Prozeduren wie der PCI oder der standardmäßig durchgeführten Thrombozytenaggregationshemmung, die das Blutungsrisiko erhöhen (Makki, Brennan et al. 2015). Ein Blutverlust kann dabei, über ein kompensatorisch erhöhtes Herzminutenvolumen, das bei einem Myokardinfarkt bestehende Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf noch verstärken und damit den ischämischen Schaden des Myokards vergrößern (Metivier, Marchais et al. 2000). Es konnte gezeigt werden, dass eine Anämie sowohl zum Zeitpunkt der Aufnahme, als auch während der Hospitalisierung und nach Myokardinfarkt mit einem schlechten Outcome assoziiert ist (Hasin, Sorkin et al. 2009).

Während eine chronische Anämie durch Kompensationsmechanismen wie eine Erhöhung von Plasma- und Herzminutenvolumen oft gut toleriert wird, werden Patienten mit einer akuten Anämie häufiger in Form von Abgeschlagenheit, Blässe und Luftnot symptomatisch (Goodnough and Panigrahi 2017).

Chronische Formen können häufig kausal über einen längeren Zeitraum behandelt werden (abhängig von der Ätiologie, beispielsweise mittels Eisensubstitution bei Eisenmangel). Bei der akuten Anämie steht therapeutisch dahingegen die schnell wirksame Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) im Vordergrund (Stucchi, Cantoni et al. 2018). Eine Transfusion von EKs bietet aber nicht nur Vorteile, sondern auch einige Gefahren und sollte daher überlegt eingesetzt werden. So birgt sie unter anderem das Risiko einer Transfusionsreaktion, einer Transfusions-assoziierten akuten Lungenschädigung sowie einer Volumenüberladung (Goodnough 2013). Die früher noch weit verbreitete Gefahr der Übertragung einer Infektion, beispielsweise des Hepatitis

C-Virus oder des humanen Immundefizienz-Virus (HIV), ist in den letzten Jahren durch verbesserte Test-Möglichkeiten sehr selten geworden (Perkins and Busch 2010). Obwohl bis zu zehn Prozent der Patienten mit ACS eine Transfusion von EKs erhalten, gibt es für diese Patientengruppe bisher keine standardisierten Richtwerte, ab wann transfundiert werden sollte (Collet, Thiele et al. 2020).

1.7 Thrombozyten und Myokardinfarkt

Die Hauptaufgabe der Thrombozyten besteht in der Initiierung der Blutgerinnung. Sie spielen eine zentrale Rolle in der Pathogenese von arteriellen Thrombosen und damit in der eines akuten Myokardinfarktes (Fuster, Badimon et al. 1988). Eine arterielle Thrombose kann entstehen, wenn, zum Beispiel bei Ruptur einer atherosklerotischen Plaque, subendotheliale Strukturen freigelegt werden. Dadurch kommt es zu einer Adhäsion von Thrombozyten an die Gefäßwand; über Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten bildet sich ein Thrombus (Falk 1991).

Der Umstand, dass die prothrombotisch wirkende Aktivierung der Thrombozyten noch über das Infarktereignis hinaus anhält, begründet die Gabe einer DAPT nach Myokardinfarkt (vergleiche 1.4.1) (Braunwald, Angiolillo et al. 2008). Es konnte gezeigt werden, dass eine DAPT das Auftreten von Reinfarkten reduziert und die kardiovaskuläre Mortalität der Patienten senkt, andererseits aber auch das Blutungsrisiko erhöht (Udell, Bonaca et al. 2016).

Am häufigsten kommt es unter DAPT zu Blutungen im Gastrointestinaltrakt; hiervon sind circa ein bis zwei Prozent der Patienten betroffen, die eine PCI erhalten haben (Deshpande, Admane et al. 2018). Ob im Falle einer Blutung die DAPT pausiert werden muss, ist abhängig von der Stärke der Blutung, da diese einen starken Prädiktor für Morbidität und Mortalität der Patienten darstellt (Rao, O'Grady et al. 2005). Ist die Blutung nur leicht und bedarf keiner weiteren Therapie, kann die DAPT in der Regel fortgeführt werden (Valgimigli, Bueno et al. 2018). Wird bei stärkeren Blutungen eine Pausierung der DAPT erwogen, muss beachtet werden, dass neben Wirkstoffen, die die Thrombozytenaggregation reversibel hemmen (zum Beispiel Ticagrelor), häufig auch Stoffe verwendet werden, die sie irreversibel hemmen (zum Beispiel ASS und Clopidogrel) (Goel 2013). Werden die Patienten mit solch einem Thrombozytenaggregationshemmer behandelt, hält die Wirkung daher auch nach

Absetzen der Medikation noch an, bis neue Thrombozyten gebildet sind. Das entspricht in etwa einem Zeitraum von sieben bis zehn Tagen (Josefsson, Vainchenker et al. 2020). Im Falle einer lebensbedrohlichen Blutung unter DAPT muss deshalb neben der kausalen Behandlung der Blutungsquelle auch die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten erwogen werden, um durch einen Ersatz der nicht funktionsfähigen Thrombozyten schnell die Hämostase zu verbessern (Valgimigli, Bueno et al. 2018).

1.8 Leukozyten und Myokardinfarkt

Erhöhte Entzündungsparameter werden bei Patienten, die sich mit einem akuten Myokardinfarkt vorstellen, häufig beobachtet (Gogo, Schneider et al. 2005). Zu den gängigen, in der klinischen Praxis bestimmten, Entzündungsparametern zählen neben der Leukozytenzahl auch das C-reaktive Protein (CRP). Dies ist ein Akute-Phase-Protein, das von der Leber synthetisiert wird und circa sechs Stunden nach dem Auftreten eines inflammatorischen Prozesses ansteigt (Pepys and Hirschfield 2003).

Lange Zeit war unklar, ob erhöhte Entzündungsparameter die Ursache oder Folge von atherosklerotischen Veränderungen an der Gefäßwand darstellen. Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass inflammatorische Prozesse den Progress der Atherosklerose und das Risiko einer Plaqueruptur verstärken können (Hansson, Robertson et al. 2006). So erwies sich in der Vergangenheit ein erhöhtes CRP sowohl bei Patienten mit als auch ohne vorbekannter Atherosklerose als Risikofaktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Ridker, Cushman et al. 1997, Ridker, Rifai et al. 1998).

Darüber hinaus stellen inflammatorische Prozesse einen wichtigen Bestandteil des Heilungsprozesses im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes dar (Frangogiannis 2008).

Die myokardiale Wundheilung durchläuft verschiedene Phasen: Durch die Unterversorgung von Kardiomyozyten mit Sauerstoff während des Infarktgeschehens kommt es zur Nekrose dieser Zellen. Dies induziert neben einer lokalen auch eine systemische Entzündungsreaktion, bei der Immunzellen aus dem Knochenmark mobilisiert werden. Leukozyten wandern in das Infarktgebiet ein und phagozytieren das nekrotische Material, es bildet sich eine sterile Wunde aus (Huang and Frangogiannis 2018, Swirski and Nahrendorf 2018). Im Anschluss an diese erste proinflammatorische Phase dominieren antiinflammatorische Prozesse. In dem Granulationsgewebe, das sich

nun entwickelt, finden reparative Vorgänge und Umbauprozesse (Remodeling) statt (Cleutjens, Blankesteyn et al. 1999, Swirski and Nahrendorf 2018). Diese Vorgänge führen zur Ausbildung einer Narbe, mit der die myokardiale Wundheilung abgeschlossen ist.

Das Zusammenspiel zwischen pro- und antiinflammatorischen Prozessen ist dabei essenziell für eine optimale Wundheilung. So konnte gezeigt werden, dass eine überschießende oder prolongierte Entzündungsreaktion ungünstiges kardiales Remodeling begünstigt und somit das Risiko einer Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt vergrößern kann (Sager, Kessler et al. 2017, Huang and Frangogiannis 2018).

1.9 Ziel der Arbeit

1.9.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

In dieser Arbeit werden die Auswirkungen eines intrahospitalen Hämoglobinverlustes nach STEMI auf das Outcome nach Myokardinfarkt näher betrachtet. Verschiedene Studien haben sich bereits mit diesem Thema auseinandergesetzt und Hinweise darauf gefunden, dass sich eine Anämie nach Myokardinfarkt negativ auf die Kurz- und Langzeitprognose auswirkt (Archbold, Balami et al. 2006, Tsujita, Nikolsky et al. 2010, Lee, Fang et al. 2017, Colombo, Kirchberger et al. 2018). Zwei Studien wiesen außerdem darauf hin, dass ein Hämoglobinverlust während der Hospitalisierung nach ACS mit einer höheren 1-Jahres-Mortalität einhergeht (Leonardi, Gragnano et al. 2021, Ndrepepa, Neumann et al. 2021). Studien über den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß eines Hämoglobinverlustes während der Hospitalisierung nach STEMI und der myokardialen Regeneration liegen derzeit allerdings noch nicht vor.

1.9.2 Fragestellung

Es wird angenommen, dass Patienten mit STEMI, die einen Hämoglobinverlust während der Hospitalisierung erleben, eine schlechtere myokardiale Regeneration aufweisen und dass sich dies negativ auf die Langzeitprognose auswirkt.

Ziel dieser Dissertation ist es daher, zu überprüfen, ob bei Patienten, die bei STEMI mit einer primären PCI behandelt wurden, ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Hämoglobinverlustes während der darauffolgenden Hospitalisierung und dem myokardialen Salvage Index (als Maß für die myokardiale Regeneration) sowie der 5-

Jahres-Mortalität besteht. Außerdem wird der Einfluss eines Hämoglobinverlustes auf die 1-Jahres-Mortalität, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) nach sechs Monaten sowie das Auftreten eines erneuten, nicht-tödlichen Myokardinfarktes und Major Adverse Cardiovascular Events (MACE; jeweils nach einem und nach fünf Jahren) betrachtet.

Zusätzlich fließen neben dem Hämoglobinwert auch andere seriell erhobenen Blutwerte in die Betrachtung mit ein. Dazu gehören neben den übrigen Parametern des kleinen Blutbilds auch kardiale Marker, Werte zur Nierenfunktion und Entzündungsparameter. Darüber hinaus wird auch das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren und die Medikation bei Aufnahme und bei Entlassung berücksichtigt.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese Arbeit basiert auf Patientendaten, die zwischen 2002 und 2007 prospektiv im Rahmen zweier Studien von Ndrepepa et al. erhoben wurden (Ndrepepa, Tiroch et al. 2010, Ndrepepa, Alger et al. 2011). Damit stellt diese Studie eine retrospektive Analyse dar. Adaptiert dazu wurden in einer 2019 von Sager et al. durchgeführten Studie, die den Zusammenhang zwischen dem Tageszeitpunkt des Symptombeginns bei STEMI und der Infarktgröße sowie der Langzeitprognose untersuchte, zusätzlich Informationen über den Schmerzbeginn der Patienten berücksichtigt (Sager, Husser et al. 2019). Hierfür wurden zunächst 1406 Patienten des ursprünglichen Patientenkollektivs eingeschlossen. 200 Patienten mussten jedoch wieder ausgeschlossen werden, da keine Informationen über den Schmerzbeginn vorlagen (Sager, Husser et al. 2019).

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit umfasst die 1206 Patienten, welche in die Studie von Sager et al. inkludiert wurden. Diese Patienten wurden zwischen Januar 2002 und Dezember 2007 im Klinikum rechts der Isar und am Deutschen Herzzentrum München innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten von Symptomen mit einem STEMI durch eine primäre PCI behandelt (Sager, Husser et al. 2019). Zwei Patienten wurden ausgeschlossen, da keine Daten bezüglich des Hämoglobinwertes bei Aufnahme verfügbar waren. Die Diagnose STEMI wurde bei mindestens 20 Minuten anhaltenden Brustschmerzen in Verbindung mit infarkttypischen EKG-Veränderungen gestellt (Sager, Husser et al. 2019). Dazu zählten neben ST-Strecken-Hebungen ≥ 1 mm in mindestens zwei Extremitätenableitungen oder ≥ 2 mm in mindestens zwei Brustwandableitungen auch ein neu aufgetretener Linksschenkelblock (Sager, Husser et al. 2019). Alle Patienten willigten schriftlich in die durchgeführten Prozeduren ein. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Technischen Universität (454/21 SKH) genehmigt und steht in Einklang mit der Deklaration von Helsinki.

2.2 Angiographie und PCI

Die Koronarangiographie, primäre PCI und die periprozedurale Versorgung wurden gemäß den zu dieser Zeit geltenden Standardverfahren durchgeführt (Ndrepepa, Tiroch et al. 2010, Ndrepepa, Alger et al. 2011, Sager, Husser et al. 2019). Die PCI erfolgte hauptsächlich mittels Stentimplantation, hierbei wurden vor allem Bare-Metal Stents

(BMS) verwendet, also unbeschichtete Metallgefäßstützen, die zu dieser Zeit den Goldstandard in der Therapie darstellten (Ndrepepa, Tiroch et al. 2010). Periinterventionell wurde unfraktioniertes Heparin zur Antikoagulation verwendet (Sager, Husser et al. 2019). Die Thrombozytenaggregationshemmung bestand standardmäßig aus 325-500 mg ASS und einer initialen Loading-Dosis von 600 mg Clopidogrel (Sager, Husser et al. 2019). Die weitere Behandlung sah die lebenslange Gabe von ASS mit einer Dosis von 200 mg pro Tag sowie der Gabe von Clopidogrel mit einer Dosis von 75 mg pro Tag für mindestens vier Wochen bis zu sechs Monate vor (Sager, Husser et al. 2019). Wenige Patienten nahmen statt Clopidogrel zwei Mal täglich 250 mg Ticlopidin ein (die Einnahme von Ticlopidin wird aufgrund von ausgeprägten hämatologischen Nebenwirkungen heutzutage nicht mehr empfohlen (Kaul and Mansoor 2012)). Patienten mit Indikation zur oralen Antikoagulation, zum Beispiel in Falle von Vorhofflimmern, wurden entweder zusätzlich zu ASS und P2Y₁₂-Inhibitor (Clopidogrel oder Ticlopidin) mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wie beispielsweise Marcumar behandelt oder durch eine Kombination von ASS und VKA.

2.3 Myokardszintigraphie

Alle Patienten erhielten zur Visualisierung von myokardialen Defekten zu zwei zuvor definierten Zeitpunkten eine Untersuchung mittels Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Als Tracer wurde dafür ^{99m}Tc-sestamibi verwendet (Ndrepepa, Tiroch et al. 2010, Ndrepepa, Alger et al. 2011, Sager, Husser et al. 2019). ^{99m}Tc-sestamibi ist ein Radiopharmakon, das vor allem verwendet wird, um Pathologien in Herz-, Brust- und Nebenschilddrüsengewebe sichtbar zu machen. Da es sich in Gewebe mit einer hohen Dichte an Mitochondrien anreichert, kann eine mangelnde Anreicherung mit ^{99m}Tc-sestamibi während einer SPECT als mangelnde mitochondriale Aktivität und damit als mangelnde Perfusion interpretiert werden (Rizk and Nagalli 2022).

Den Patienten wurde intravenös 27 mCi (1000 MBq) ^{99m}Tc-sestambibi verabreicht und sechs bis acht Stunden später eine SPECT-Untersuchung durchgeführt (Sager, Husser et al. 2019). Die intravenöse Injektion erfolgte jeweils vor der initialen PCI (1. Messung) und 7-14 Tage danach (2. Messung) (Sager, Husser et al. 2019). Dadurch konnte das initiale Risikoareal (1. Messung) und die letztendlich tatsächliche Infarktgröße (2. Messung) abgeschätzt werden (Sager, Husser et al. 2019). Das Infarktareal war als Areal mit weniger als 50 Prozent Aufnahme von ^{99m}Tc-sestamibi definiert und wurde prozentual anteilig zur Größe des gesamten linken Ventrikels angegeben (Sager, Husser

et al. 2019). Die Variable von größtem Interesse war der sogenannte myokardiale Salvage Index. Dieser wurde folgendermaßen berechnet:

$$\text{myokardialer Salvage Index} = \frac{\text{initiales Risikoareal} - \text{tatsächliche Infarktgröße}}{\text{initiales Risikoareal}}$$

Der myokardiale Salvage Index zeigt somit den Anteil des initialen Risikoareals an, der durch die Therapie des Myokardinfarktes (hier PCI) gerettet werden konnte. Er wird bestimmt, um die Effektivität dieser Therapie zu beurteilen (Sager, Husser et al. 2019).

Alle Messungen wurden von Personen durchgeführt, die bezüglich klinischen und angiographischen Daten verblindet waren (Sager, Husser et al. 2019).

2.4 Erhobene Daten

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Patientendaten wurden den klinikinternen Datenbanken und Patientenakten des Klinikums rechts der Isar und des Deutschen Herzzentrums München entnommen. Beide Kliniken sind tertiäre Versorgungszentren und Lehrkrankenhäuser der Technischen Universität München.

Erhoben wurde neben dem Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht der Patienten auch das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren. Dazu zählen Nikotinkonsum (aktiv oder ehemalig), arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Adipositas (definiert als Body-Mass-Index (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$), familiäre Prädisposition für kardiovaskuläre Ereignisse und ein vorausgegangener Myokardinfarkt. Zusätzlich wurden folgende Informationen aus den vorherigen, an diesem Patientenkollektiv durchgeführten Studien entnommen und für die Auswertung der Daten verwendet (vergleiche statistische Analyse): Hypercholesterinämie, Herzfrequenz und systolischer Blutdruck bei Aufnahme, vorherige CABG, Anzahl der erkrankten Koronargefäße, Killip-Klassifikation bei Aufnahme, Zeitspanne zwischen Krankenhausvorstellung und Revaskularisation sowie no-reflow-Phänomen nach PCI (Ndrepepa, Tiroch et al. 2010, Ndrepepa, Alger et al. 2011, Sager, Husser et al. 2019).

Des Weiteren wurden Blutwerte im Zehn-Tages-Verlauf der Hospitalisierung betrachtet. Die Daten wurden, sofern vorhanden, zu zwei Zeitpunkten am Aufnahmetag bis zum zehnten Tag nach Aufnahme aus den Patientenakten extrahiert. Ermittelt wurden

Parameter des kleinen Blutbildes (Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit), unspezifische und spezifische kardiale Marker (Troponin T bzw. Troponin I, CK, CK-MB, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Lactatdehydrogenase (LDH), N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-proBNP)), Werte zur Nierenfunktion (Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate (GFR)) und Entzündungsparameter (CRP) erhoben. Die CK-MB wurde als enzymatischer Marker zur Abschätzung der Infarktgröße verwendet (Sager, Husser et al. 2019). Die GFR wurde unter Verwendung des Kreatinins über die Cockcroft-Gault-Formel ermittelt. In Bezug auf die Fragestellung waren nur die Parameter Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Troponin T und I, CK-MB, GFR und CRP von Interesse. Die derzeit gültigen Referenzbereiche dieser Laborparameter sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Referenzbereiche der Laborparameter

	Referenzbereich Männer	Referenzbereich Frauen
Hämoglobin	13,0-16,5 g/dl	11,0-14,0 g/dl
Hämatokrit	0,4-0,46 l/l	0,37-0,50 l/l
Leukozytenzahl	3,5-10,0 x 10 ⁹ /l	3,5-10,0 x 10 ⁹ /l
Thrombozytenzahl	140-400 x 10 ⁹ /l	140-400 x 10 ⁹ /l
Troponin T	<0,014 ng/ml	<0,014 ng/ml
Troponin I	<0,5 ng/ml	<0,5 ng/ml
CK-MB	<24 U/l	<24 U/l
GFR	60-140 ml/min/1,73 m ²	60-140 ml/min/1,73 m ²
CRP	<0,5 mg/dl	<0,5 mg/dl

In Hinblick auf die vorliegende Arbeit war der Hämoglobinverlauf besonders relevant.

Das Hämoglobin bei Aufnahme stellte den ersten verfügbaren Hämoglobinwert und das Hämoglobin-Nadir den niedrigsten während der Hospitalisierung dokumentierten Hämoglobinwert dar. Der sog. Hämoglobinverlust wurde als Differenz zwischen dem Hämoglobin bei Aufnahme und dem Hämoglobin-Nadir definiert. Ausgehend davon wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt:

1. „Kein“ Hämoglobinverlust (keine Differenz zwischen Hämoglobin bei Aufnahme und Hämoglobin-Nadir)
2. „Minimaler“ Hämoglobinverlust (Differenz <3 g/dl)
3. „Minor“ Hämoglobinverlust (Differenz ≥ 3 bis <5 g/dl)
4. „Major“ Hämoglobinverlust (Differenz ≥ 5 g/dl)

Diese Einteilung orientiert sich an zwei 2021 erschienenen Studien, die den prognostischen Wert eines Hämoglobinverlustes bei Patienten mit ACS untersuchten (Leonardi, Gragnano et al. 2021, Ndrepepa, Neumann et al. 2021).

Des Weiteren wurden den Aufnahmebögen und den Entlassbriefen der Patienten Informationen über die Einnahme bestimmter Medikamente und deren Dosierung zum Zeitpunkt der Aufnahme und der Entlassung entnommen. Betrachtet wurden Medikamente zur Blutverdünnung (Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulation), Antihypertensiva (β -Blocker, ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten, Aldosteron-Antagonisten) und Medikamente zur Senkung des Cholesterinspiegels (CSE-Hemmer, NPC1L1-Hemmer).

2.5 Endpunkte und Nachverfolgung

Als primäre Endpunkte wurden der myokardiale Salvage Index und die 5-Jahres-Mortalität festgelegt. Sekundäre Endpunkte stellten 1-Jahres-Mortalität, die LV-EF nach sechs Monaten, das erneute Auftreten eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts und MACE dar. Zu den MACE zählten neben dem Todesfall der Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums auch ein erneuter, nicht tödlicher Myokardinfarkt sowie eine Revaskularisation der initialen Läsion (Sager, Husser et al. 2019).

Das Auftreten eines erneuten, nicht-tödlichen Myokardinfarktes sowie von MACE wurde im Rahmen der Nachverfolgung sowohl nach einem Jahr als auch fünf Jahre nach PCI erhoben. Da sich die Patienten standardmäßig sechs Monate nach primärer PCI (bei Auftreten von Symptomen auch früher) zur erneuten Angiographie vorstellen sollten, konnte dies zur Erfassung der LV-EF nach sechs Monaten verwendet werden (Sager, Husser et al. 2019). Die LV-Funktion wurde angiographisch mit der „area-length-method“ ermittelt. Hierbei wird davon ausgegangen, dass der linke Ventrikel eine elliptische Form hat. Über die endsystolisch und enddiastolisch gemessene Fläche und

Länge des linken Ventrikels kann daraufhin die LV-EF abgeschätzt werden (Sandler and Dodge 1968). Ein erneuter Myokardinfarkt wurde bei Patienten mit ischämietypischen Symptomen und dem gleichzeitigen Vorliegen einer abnormalen Q Zacke in mindestens zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen bzw. benachbarten Extremitätenableitungen oder alternativ bei einer mehr als zweifach über die obere Norm erhöhten CK-MB diagnostiziert (Sager, Husser et al. 2019). Als Revaskularisation der initialen Läsion wurde eine erneute PCI oder CABG an dieser Arterie während dem Beobachtungszeitraum gewertet (Sager, Husser et al. 2019).

Die Nachverfolgung wurde über Telefoninterviews 30 Tage nach PCI und in Abständen von je einem Jahr jährlich nach PCI erhoben (Sager, Husser et al. 2019). Informationen über eventuelle Todesfälle der Patienten wurden durch Telefoninterviews mit Angehörigen oder des einweisenden Arztes, Krankhausaufzeichnungen oder Sterbeurkunden erfasst (Sager, Husser et al. 2019). Sämtliche Nachverfolgungsinformationen wurden von Personal erhoben, welches bezüglich der klinischen Patientendaten verblindet war (Sager, Husser et al. 2019).

Die Daten zu den Endpunkten und der Nachverfolgung, auf die sich im Rahmen dieser Studie bezogen wurde, wurden dabei den drei zuvor genannten Studien entnommen (Ndrepepa, Tiroch et al. 2010, Ndrepepa, Alger et al. 2011, Sager, Husser et al. 2019).

2.6 Statistische Analyse

Konstante Merkmale wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder als Median mit 25-75 % Perzentil, qualitative Merkmale als relative sowie absolute Zahlen dargestellt. Ein Vergleich der Häufigkeiten der quantitativen Merkmale erfolgte durch einfaktorielle Varianzanalyse, Kruskal-Wallis-Test in Verbindung mit dem Dunn's Test oder Mann-Whitney-U-Test. Für qualitative Merkmale wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Abhängig von dem Hämoglobinverlust während der Hospitalisierung nach STEMI wurden die Patienten wie oben beschrieben in vier Gruppen aufgeteilt: „kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust.

Eine Korrelationsanalyse zwischen Hämoglobinverlust und myokardialen Salvage Index wurde mit Hilfe einer logistischen Regression durchgeführt. Dabei wurden folgende Merkmale berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, familiäre Prädisposition

für kardiovaskuläre Ereignisse, vorausgegangener Myokardinfarkt, Hypercholesterinämie, Anzahl der erkrankten Koronargefäße, Killip-Klassifikation bei Aufnahme, Hämoglobin bei Aufnahme, Kreatinin-Clearance, Zeitspanne zwischen Krankenhausvorstellung und Revaskularisation, LV-EF bei Aufnahme und no-reflow-Phänomen nach PCI (Dutsch, Graesser et al. 2022).

Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Hämoglobinverlust und Mortalität erfolgte mithilfe einer Cox-Regressionsanalyse. Kovariablen der Analyse waren: Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Herzfrequenz und systolischer Blutdruck bei Aufnahme, Kreatinin-Clearance, Anzahl der erkrankten Koronargefäße, Killip-Klassifikation bei Aufnahme, vorausgegangener Myokardinfarkt, Hämoglobin bei Aufnahme und die Differenz zwischen Hämoglobin bei Aufnahme und Nadir Hämoglobin (Dutsch, Graesser et al. 2022).

Hazard Ratios (HR) und Odds Ratios (OR) wurden mit einem 95 % Konfidenzintervall (KI) dargestellt. Das klinische Outcome der Patienten wurde über Log-Rank-Tests verglichen und mittels Kaplan-Meier-Kurven visualisiert. Die Landmark Analyse der Gesamtmortalität wurde zum Zeitpunkt 30 Tage nach PCI bestimmt. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und bei einem p-Wert $<0,05$ als statistisch signifikant erachtet. Die statistische Analyse und grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel 2021, des Statistikprogrammes IBM SPSS Version 27 und GraphPad Prism 8 (Version 8.4.3).

3 Ergebnisse

3.1 Baseline Charakteristika

Von den 1206 Patienten, die ursprünglich in die Studie inkludiert wurden, wurden zwei Patienten aufgrund von fehlenden Daten bezüglich des Hämoglobinwertes bei Aufnahme ausgeschlossen.

Die verbleibenden 1204 Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt, abhängig von dem Ausmaß des Hämoglobinverlustes während der ersten zehn Tagen der Hospitalisierung nach STEMI: „kein“ Hämoglobinverlust (35 Patienten), „minimaler“ (<3 g/dl) Hämoglobinverlust (894 Patienten), „minor“ (≥ 3 bis <5 g/dl) Hämoglobinverlust (214 Patienten) und „major“ (≥ 5 g/dl) Hämoglobinverlust (61 Patienten). Ein Hämoglobinverlust war definiert als Differenz zwischen dem Hämoglobin bei Aufnahme und dem Hämoglobin-Nadir (dem niedrigsten, während der Hospitalisierung gemessenem Hämoglobinwert). Damit trat bei insgesamt 1169 Patienten (97,1 %) ein Hämoglobinverlust während der Hospitalisierung auf. Daten zu den Baseline Charakteristika der Patienten sind unter Berücksichtigung dieser Einteilung in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Baseline Charakteristika (adaptiert nach Dutsch, Graesser et al. 2022)

	„Kein“ Verlust n=35 (2,9 %)	„Minimaler“ Verlust (<3 g/dl) n=894 (74,3 %)	„Minor“ Verlust (≥ 3 bis <5 g/dl) n=214 (17,8 %)	„Major“ Verlust (>5 g/dl) n=61 (5,1 %)	p-Wert
Alter in Jahren, Mittelwert (SD)	62,4 (10,6)	61,3 (13,0)	65,5 (12,7)	65,4 (13,4)	<0,001
Männliches Geschlecht, n (%)	28 (80,0)	701 (78,4)	153 (71,5)	36 (59,0)	0,002
Diabetes mellitus, n (%)	4 (11,4)	158 (17,7)	47 (22,0)	20 (32,8)	0,011
BMI, Mittelwert in kg/m ² (SD)	25,9 (3,3)	26,8 (4,0)	26,6 (3,9)	26,2 (3,1)	0,359
Hypercholesterinämie, n (%)	28 (80,0)	485 (54,3)	101 (47,2)	35 (57,4)	0,003
Arterieller Hypertonus, n (%)	24 (68,6)	617 (69,0)	153 (71,5)	52 (85,2)	0,060
Aktiver Nikotinkonsum, n (%)	10 (28,6)	391 (43,7)	88 (41,1)	27 (44,3)	0,319
Positive Familienanamnese, n (%)	9 (25,7)	370 (41,4)	86 (40,2)	15 (24,6)	0,009
GFR in ml/min, Mittelwert (SD)	83,2 (30,5)	90,0 (33,4)	81,8 (36,9)	75,3 (29,1)	<0,001

vorherige CABG, n (%)	2 (5,7)	22 (2,5)	11 (5,1)	3 (4,9)	0,136
Vorausgegangener Myokardinfarkt, n (%)	13 (37,1)	115 (12,9)	15 (7,0)	8 (13,1)	<0,001

Die vier Gruppen unterschieden sich dabei signifikant hinsichtlich des Hämoglobinwerts bei Aufnahme und des Hämoglobin-Nadirs (vergleiche 3.3.1, Abbildung 3). Außerdem unterschieden sich die Gruppen im Hinblick auf Alter, Geschlecht und der Häufigkeit eines vorbekannten Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, positiver Familienanamnese, GFR und vorausgegangenem Myokardinfarkt.

Tabelle 3 veranschaulicht die periprozeduralen Charakteristika der Patienten, ebenfalls abhängig von dem Grad des Hämoglobinverlustes („kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“).

Signifikante Unterschiede fanden sich bei der Anzahl der erkrankten Koronargefäße, Killip-Klassifikation bei Aufnahme, LV-EF, Zeitspanne zwischen Krankenhausvorstellung und Revaskularisation und dem Auftreten eines no-reflow-Phänomens.

Tabelle 3: Periprozedurale Charakteristika (adaptiert nach Dutsch, Graesser et al. 2022)

	„Kein“ Verlust n=35 (2,9 %)	„Minimaler“ Verlust (<3 g/dl) n=894 (74,3 %)	„Minor“ Verlust (≥3 bis <5 g/dl) n=214 (17,8 %)	„Major“ Verlust (>5 g/dl) n=61 (5,1 %)	p-Wert
Anzahl der erkrankten Koronargefäße					0,007
1, n (%)	11 (31,4)	342 (38,3)	62 (29,0)	12 (19,7)	
2, n (%)	10 (28,6)	279 (31,2)	65 (30,4)	22 (36,1)	
3, n (%)	14 (40,0)	273 (30,5)	87 (40,7)	27 (44,3)	
Killip-Klassifikation bei Aufnahme					<0,001
I, n (%)	22 (62,9)	698 (78,1)	137 (64,0)	36 (59,0)	
II, n (%)	9 (25,7)	162 (18,1)	49 (22,9)	13 (21,3)	
III, n (%)	3 (8,6)	18 (2,0)	17 (7,9)	1 (1,6)	
IV, n (%)	1 (2,9)	16 (1,8)	11 (5,1)	11 (18,0)	
LV-EF in %, Mittelwert (SD)	47,7 (13,0)	49,8 (11,0)	47,0 (12,3)	45,5 (13,1)	<0,001

„Door to balloon“ in Stunden, Mittelwert (SD)	1,4 (0,7)	1,5 (0,9)	1,3 (0,7)	1,3 (0,8)	0,010
No-reflow Phänomen, n (%)	5 (14,3)	98 (11,0)	46 (21,6)	16 (26,2)	<0,001
„Time to admission“ in Stunden, Mittelwert (SD)	5,0 (5,28)	6,8 (6,1)	6,3 (5,7)	6,6 (6,1)	0,242
präinterventionelle TIMI-Klassifikation, n (%)					0,630
0, n (%)	12 (34,4)	411 (46,0)	112 (52,6)	31 (50,8)	
1, n (%)	3 (8,6)	99 (11,1)	27 (12,7)	7 (11,5)	
2, n (%)	11 (31,4)	209 (23,4)	45 (21,1)	13 (21,3)	
3, n (%)	9 (25,7)	174 (19,5)	29 (13,6)	10 (16,4)	
Art der PCI, n (%)					0,277
PTCA, n (%)	5 (14,3)	128 (14,3)	22 (10,3)	7 (11,5)	
Stenting, n (%)	30 (85,7)	766 (85,7)	192 (89,7)	54 (88,5)	
Infarktgefäß (culprit lesion)					0,875
Hauptstamm, n (%)	0 (0)	4 (0,5)	0 (0)	0 (0)	
RIVA, n (%)	20 (57,1)	400 (44,7)	97 (45,3)	22 (36,1)	
RCX, n (%)	3 (8,6)	153 (17,1)	34 (15,9)	12 (19,7)	
RCA, n (%)	11 (31,4)	322 (36,0)	79 (36,9)	26 (42,6)	
CABG, n (%)	1 (2,9)	15 (1,7)	4 (1,9)	1 (1,6)	

„Door to balloon“: Zeitspanne zwischen Krankenhausvorstellung und Revaskularisation; „Time to admission“: Zeitspanne zwischen Symptombeginn und Krankenhausvorstellung; TIMI=Thrombolysis In Myocardial Infarction; PTCA=Perkutane transluminale Koronarangioplastie; RIVA=Ramus interventricularis anterior; RCX=Ramus circumflexus; RCA=Arteria coronaria dextra

3.2 Medikation bei Aufnahme und Entlassung

Tabelle 4 zeigt die blutverdünnenden Medikamente der Patienten bei Aufnahme. 271 der 1204 Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme Medikamente zur Blutverdünnung ein; die vier Gruppen unterschieden sich hierbei signifikant voneinander. 14 Patienten entfielen in die Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust (40,0 %), 198 Patienten in die Gruppe mit „minimalem“ Hämoglobinverlust (22,1 %), 39 Patienten in die Gruppe mit „minor“ Hämoglobinverlust (18,2 %) und 20 Patienten in die Gruppe mit „major“ Hämoglobinverlust (32,8 %).

In der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust nahmen zwölf Patienten bei Aufnahme ASS ein (34,3 %), ein Patient nahm eine Kombination aus ASS und Clopidogrel ein (2,9 %) und ein Patient nahm eine Kombination aus ASS und Ticlopidin ein (2,9 %). In der Gruppe mit „minimalem“ Hämoglobinverlust verteilten sich die blutverdünnenden Medikamente bei Aufnahme folgendermaßen: 164 Patienten mit ASS (18,4 %), 17 Patienten mit VKA (1,9 %), ein Patient mit einer Kombination aus ASS und VKA (0,1 %), acht Patienten mit einer Kombination aus ASS und Clopidogrel (0,9 %), sechs Patienten mit Clopidogrel (0,7 %), ein Patient mit Ticlopidin (0,1 %) und ein Patient mit Dipyridamol (0,1 %). In der Gruppe mit „minor“ Hämoglobinverlust nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme 31 Patienten ASS ein (14,5 %), sechs Patienten nahmen einen VKA ein (2,8 %) und zwei Patienten nahmen Clopidogrel ein (0,9 %). In der Gruppe mit „major“ Hämoglobinverlust nahmen 15 Patienten bei Aufnahme ASS ein (24,6 %), ein Patient nahm einen VKA ein (1,6 %), ein Patient nahm eine Kombination aus ASS und VKA ein (1,6 %) und drei Patienten nahmen Clopidogrel ein (4,9 %).

Tabelle 4: Blutverdünnende Medikation bei Aufnahme

	„Kein“ Verlust n=35 (2,9 %)	„Minimaler“ Verlust (<3 g/dl) n=894 (74,3 %)	„Minor“ Verlust (≥3 bis <5 g/dl) n=214 (17,8 %)	„Major“ Verlust (>5 g/dl) n=61 (5,1 %)	p-Wert
Keine Blutverdünnung, n (%)	21 (60,0)	696 (77,9)	175 (81,8)	41 (67,2)	<0,001
Blutverdünnung					<0,001
ASS, n (%)	12 (34,3)	164 (18,4)	31 (14,5)	15 (24,6)	
VKA, n (%)	0 (0,0)	17 (1,9)	6 (2,8)	1 (1,6)	
ASS und VKA, n (%)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (1,6)	
ASS und Clopidogrel, n (%)	1 (2,9)	8 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
ASS und Ticlopidin, n (%)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Clopidogrel, n (%)	0 (0,0)	6 (0,7)	2 (0,9)	3 (4,9)	
Ticlopidin, n (%)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Dipyridamol, n (%)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	

In Tabelle 5 sind sonstige Medikamente aufgeführt, welche die Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme eingenommen haben.

Bei der Einnahme von ACE-Hemmern, AT₁-Antagonisten, β -Blockern, Aldosteron-Antagonisten und NPLC1L1-Hemmern fanden sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der vier Gruppen. Lediglich die Häufigkeit einer Einnahme von CSE-Hemmern unterschied sich. So nahmen in der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust neun Patienten (25,7 %), in der Gruppe mit „minimalem“ Hämoglobinverlust 135 Patienten (15,1 %), in der Gruppe mit „minor“ Hämoglobinverlust 19 Patienten (8,9 %) und in der Gruppe mit „major“ Hämoglobinverlust sieben Patienten (11,5 %) bei Aufnahme einen CSE-Hemmer ein.

Tabelle 5: Sonstige Medikation bei Aufnahme

	„Kein“ Verlust n=35 (2,9 %)	„Minimaler“ Verlust (<3 g/dl) n=894 (74,3 %)	„Minor“ Verlust (≥ 3 bis <5 g/dl) n=214 (17,8 %)	„Major“ Verlust (>5 g/dl) n=61 (5,1 %)	p-Wert
ACE-Hemmer, n (%)	8 (22,9)	203 (22,7)	47 (22,0)	15 (24,6)	0,191
AT ₁ -Antagonisten, n (%)	3 (8,6)	53 (5,9)	13 (6,1)	8 (13,1)	0,155
β -Blocker, n (%)	14 (40,0)	201 (22,5)	44 (20,6)	15 (24,6)	0,083
Aldosteron-Antagonisten, n (%)	0 (0,0)	11 (1,2)	2 (0,9)	0 (0,0)	0,734
CSE-Hemmer, n (%)	9 (25,7)	135 (15,1)	19 (8,9)	7 (11,5)	0,02
NPLC1L1-Hemmer, n (%)	0 (0,0)	5 (0,6)	1 (0,5)	0 (0,0)	0,587

Tabelle 6 zeigt die blutverdünnenden Medikamente der Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung. Zwischen den vier Gruppen „kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust gab es hierbei keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 6: Blutverdünnende Medikation bei Entlassung

	„Kein“ Verlust n=35 (2,9 %)	„Minimaler“ Verlust (<3 g/dl) n=894 (74,3 %)	„Minor“ Verlust (≥ 3 bis <5 g/dl) n=214 (17,8 %)	„Major“ Verlust (>5 g/dl) n=61 (5,1 %)	p-Wert
Blutverdünnung					0,478
ASS und Clopidogrel, n (%)	19 (54,3)	593 (66,3)	161 (75,2)	38 (63,3)	
ASS und Ticlopidin, n (%)	15 (42,9)	246 (27,5)	45 (21,0)	17 (28,3)	
ASS, Clopidogrel und VKA, n (%)	1 (2,9)	42 (4,7)	5 (2,3)	3 (5,0)	

ASS, Ticlopidin und VKA, n (%)	0 (0,0)	4 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
ASS und VKA, n (%)	0 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,5)	1 (1,7)
ASS, n (%)	0 (0,0)	5 (0,6)	2 (0,9)	1 (1,7)
Clopidogrel, n (%)	0 (0,0)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

In Tabelle 7 sind sonstige Medikamente aufgeführt, welche die Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung eingenommen haben.

Bei der Einnahme von ACE-Hemmern, AT₁-Antagonisten, β -Blockern, Aldosteron-Antagonisten und NPLC1L1-Hemmern fanden sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der vier Gruppen. Lediglich die Häufigkeit einer Einnahme von CSE-Hemmern unterschied sich. So nahmen in der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust 35 Patienten (100,0 %), in der Gruppe mit „minimalem“ Hämoglobinverlust 876 Patienten (98,0 %), in der Gruppe mit „minor“ Hämoglobinverlust 204 Patienten (95,3 %) und in der Gruppe mit „major“ Hämoglobinverlust 54 Patienten (88,5 %) bei Entlassung einen CSE-Hemmer ein. Es zeigte sich somit von der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust bis zu der Gruppe mit einem „major“ Hämoglobinverlust eine absteigende Häufigkeit bei der Einnahme eines CSE-Hemmers bei Entlassung.

Tabelle 7: Sonstige Medikation bei Entlassung

	„Kein“ Verlust n=35 (2,9 %)	„Minimaler“ Verlust (<3 g/dl) n=894 (74,3 %)	„Minor“ Verlust (≥ 3 bis <5 g/dl) n=214 (17,8 %)	„Major“ Verlust (>5 g/dl) n=61 (5,1 %)	p-Wert
ACE-Hemmer, n (%)	35 (100,0)	842 (94,2)	194 (90,7)	55 (90,2)	0,068
AT ₁ -Antagonisten, n (%)	0 (0,0)	29 (3,2)	11 (5,1)	0 (0,0)	0,138
β -Blocker, n (%)	34 (97,1)	880 (98,4)	210 (98,1)	58 (95,1)	0,284
Aldosteron-Antagonisten, n (%)	4 (11,4)	69 (7,7)	22 (10,3)	6 (9,8)	0,551
CSE-Hemmer, n (%)	35 (100,0)	876 (98,0)	204 (95,3)	54 (88,5)	0,001
NPLC1L1-Hemmer, n (%)	0 (0,0)	14 (1,6)	2 (0,9)	0 (0,0)	0,587

3.3 Hämoglobinverlust und Anämie während der Hospitalisierung

3.3.1 Hämoglobin bei Aufnahme und Hämoglobin-Nadir

In den Gruppen „kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust wurden bei Aufnahme folgende Werte für das Hämoglobin erfasst (Median mit 25-75 % Perzentil): 12,8 g/dl (11,0 g/dl-14,2 g/dl), 14,5 g/dl (13,5 g/dl-15,3 g/dl), 14,6 g/dl (13,8 g/dl-15,6 g/dl) und 14,6 g/dl (13,9 g/dl-15,7 g/dl). Hierbei fällt auf, dass das Hämoglobin bei Aufnahme in der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust niedriger war als in den anderen drei Gruppen (Abbildung 3a).

Das Hämoglobin-Nadir betrug in den Gruppen „kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust (Median mit 25-75 % Perzentil): 12,8 g/dl (11,0 g/dl-14,2 g/dl), 12,8 g/dl (11,8 g/dl-13,7 g/dl), 11,0 g/dl (9,9 g/dl-12,1 g/dl) und 8,7 g/dl (8,0 g/dl-9,6 g/dl). Das Hämoglobin-Nadir war dabei in der Gruppe mit „major“ Verlust signifikant niedriger als in den anderen drei Gruppen. In der Gruppe mit „minor“ Verlust war das Hämoglobin-Nadir niedriger als in den Gruppen mit „minimalem“ und „keinem“ Verlust. Lediglich bei dem Vergleich der Patienten der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust mit denen mit einem „minimalen“ Verlust zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Abbildung 3b).

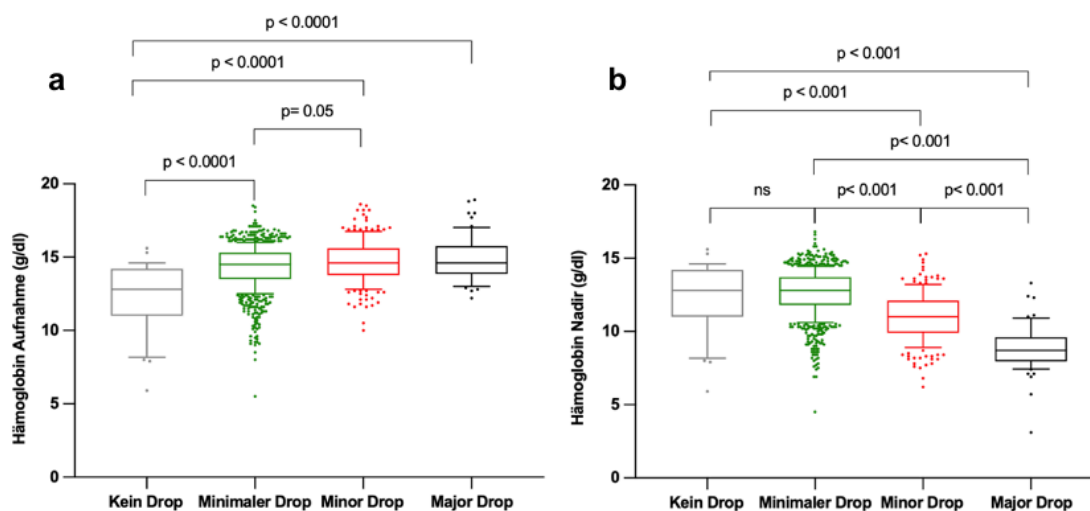


Abbildung 3: Hämoglobinwerte bei Aufnahme und Nadir nach STEMI. [a] Hämoglobin bei Aufnahme [b] Hämoglobin-Nadir. Darstellung als Median mit 25-75 % Perzentil.

3.3.2 Hämoglobin- und Hämatokritverlauf während der Hospitalisierung

Abbildung 4 veranschaulicht den Verlauf des Hämoglobins während den ersten zehn Tagen nach STEMI in den vier Gruppen „kein“ Hämoglobinverlust (Abbildung 4a), „minimaler“ Hämoglobinverlust (Abbildung 4b), „minor“ Hämoglobinverlust (Abbildung 4c) und „major“ Hämoglobinverlust (Abbildung 4d). Am Aufnahmetag wurden dabei, sofern vorhanden, zu zwei Zeitpunkten Laborwerte erfasst (Tag 0.1 und Tag 0.2).

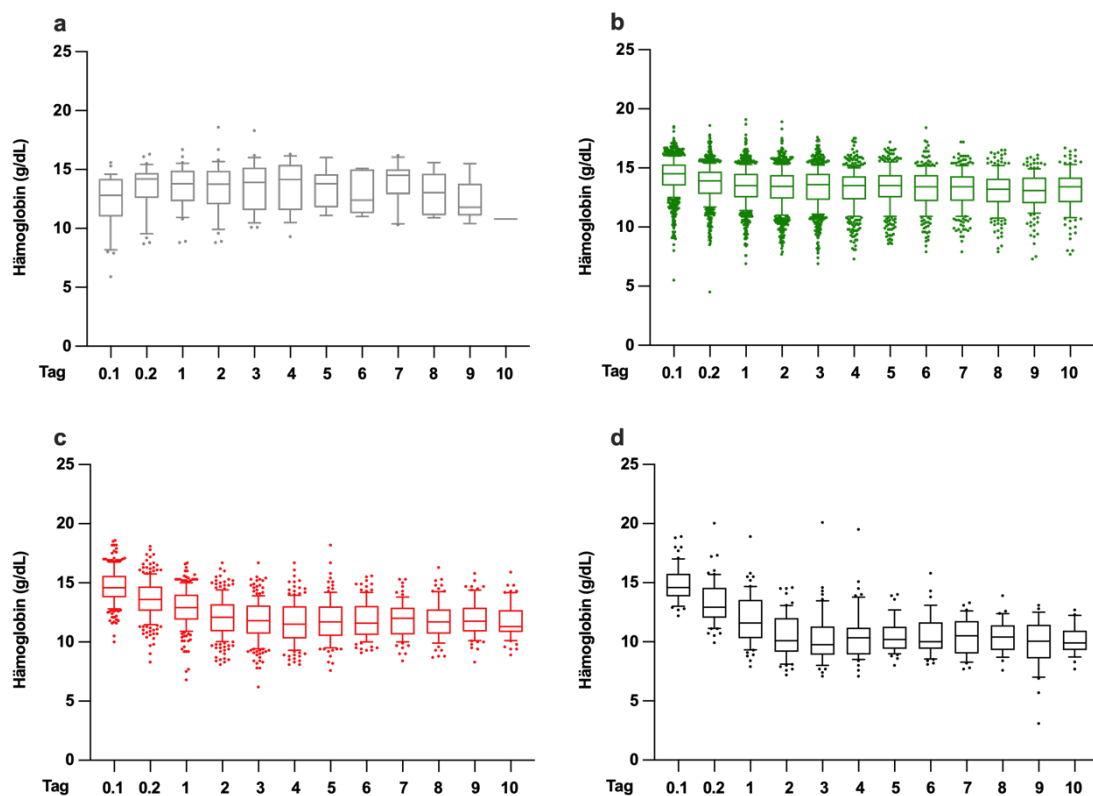


Abbildung 4: Zehn-Tages-Verlauf der Hämoglobinwerte während der Hospitalisierung nach STEMI. [a] „Kein“ Hämoglobinverlust [b] „Minimaler“ Hämoglobinverlust [c] „Minor“ Hämoglobinverlust [d] „Major“ Hämoglobinverlust. Am Tag der Aufnahme wurden zu zwei Zeitpunkten Daten erhoben: Tag 0.1 und 0.2. Darstellung als Median mit 25-75 % Perzentil (adaptiert nach Dutsch, Graesser et al. 2022).

Abbildung 5 veranschaulicht den Verlauf des Hämatokrits während den ersten zehn Tagen nach STEMI in den vier Gruppen „kein“ Hämoglobinverlust (Abbildung 5a), „minimaler“ Hämoglobinverlust (Abbildung 5b), „minor“ Hämoglobinverlust (Abbildung 5c) und „major“ Hämoglobinverlust (Abbildung 5d).

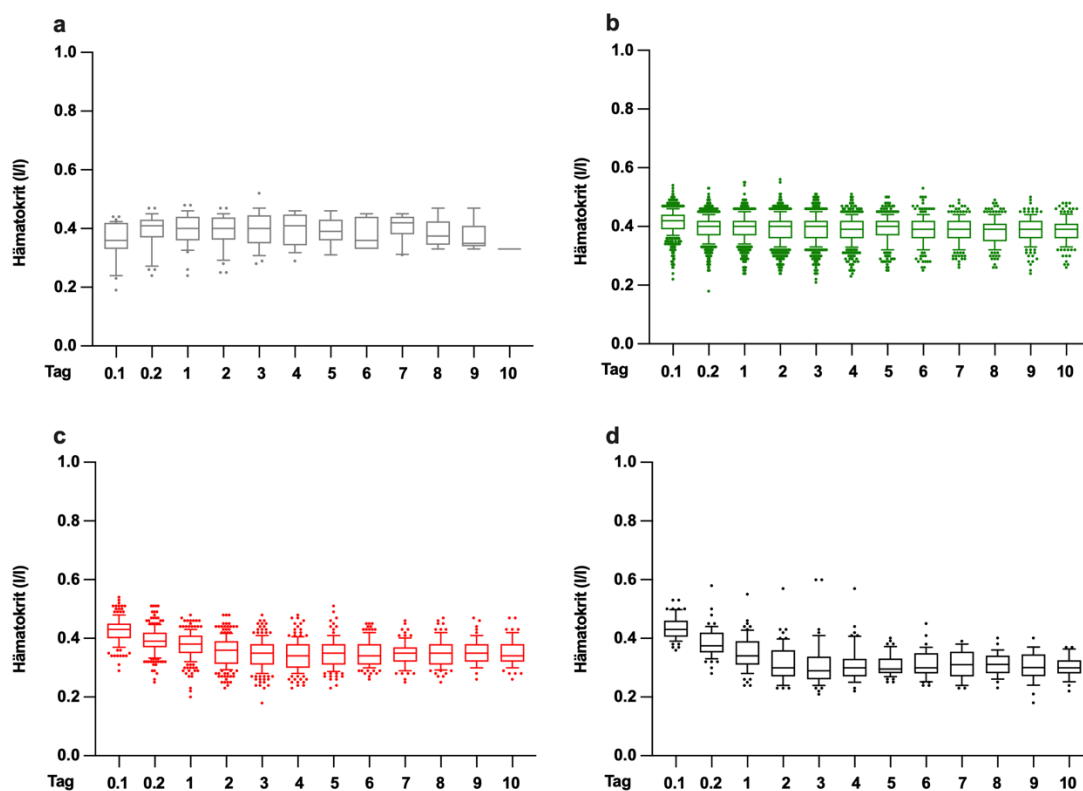


Abbildung 5: Zehn-Tages-Verlauf des Hämatokrits während der Hospitalisierung nach STEMI. [a] „Kein“ Hämoglobinverlust [b] „Minimaler“ Hämoglobinverlust [c] „Minor“ Hämoglobinverlust [d] „Major“ Hämoglobinverlust. Am Tag der Aufnahme wurden zu zwei Zeitpunkten Daten erhoben: Tag 0.1 und 0.2. Darstellung als Median mit 25-75 % Perzentil.

Es ist zu erkennen, dass das Hämoglobin vor allem innerhalb der ersten beiden Tage nach Myokardinfarkt abfiel. Ein ähnlicher Verlauf (wenn auch weniger stark ausgeprägt) kann auch bei Betrachtung des Hämatokrits festgestellt werden.

3.3.3 Anämie bei Aufnahme und während der Hospitalisierung

In Abbildung 6 sind, abhängig von dem Geschlecht der Patienten, die relativen Häufigkeiten einer Anämie gemäß Definition der WHO innerhalb der vier Gruppen „kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust dargestellt. Betrachtet wurde dabei sowohl das Auftreten einer Anämie schon zum Zeitpunkt der Aufnahme als auch generell während der Hospitalisierung (Anämie-Nadir).

Bei Aufnahme hatten insgesamt 127 Patienten (10,6 %) eine Anämie, davon waren 84 Patienten männlich (66,1 %). Hierbei entfielen 18 Patienten in die Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust (51,4 %), 91 in die Gruppe mit „minimalem“ Hämoglobinverlust

(10,2 %), 17 in die Gruppe mit „minor“ Hämoglobinverlust (7,9 %) und ein Patient in die Gruppe mit „major“ Hämoglobinverlust (1,6 %).

Bei Betrachtung des Hämoglobin-Nadirs erfüllten 697 Patienten (57,9 %) die Definition einer Anämie, davon waren 488 Patienten männlich (70,0 %). Hierbei entfielen 18 in die Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust (51,4 %), 434 in die Gruppe mit „minimalem“ Hämoglobinverlust (48,6 %), 185 in die Gruppe mit „minor“ Hämoglobinverlust (86,4 %) und 60 Patienten in die Gruppe mit „major“ Hämoglobinverlust (98,4 %).

Im Laufe der Hospitalisierung blieb dabei in der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust der Anteil an Patienten mit Anämie gleich, in den Gruppen mit „minimalem“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust stieg er dahingegen an. Während sich die Häufigkeit einer Anämie in der Gruppe mit einem „minimalen“ Hämoglobinverlust mehr als vervierfachte, stieg sie in der Gruppe mit einem „minor“ Hämoglobinverlust auf rund das elffache, in der Gruppe mit einem „major“ Hämoglobinverlust auf rund das 60-fache an.

Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen unterschieden sich Hämoglobin bei Aufnahme und Hämoglobin-Nadir innerhalb der Gruppen ($p < 0,001$).

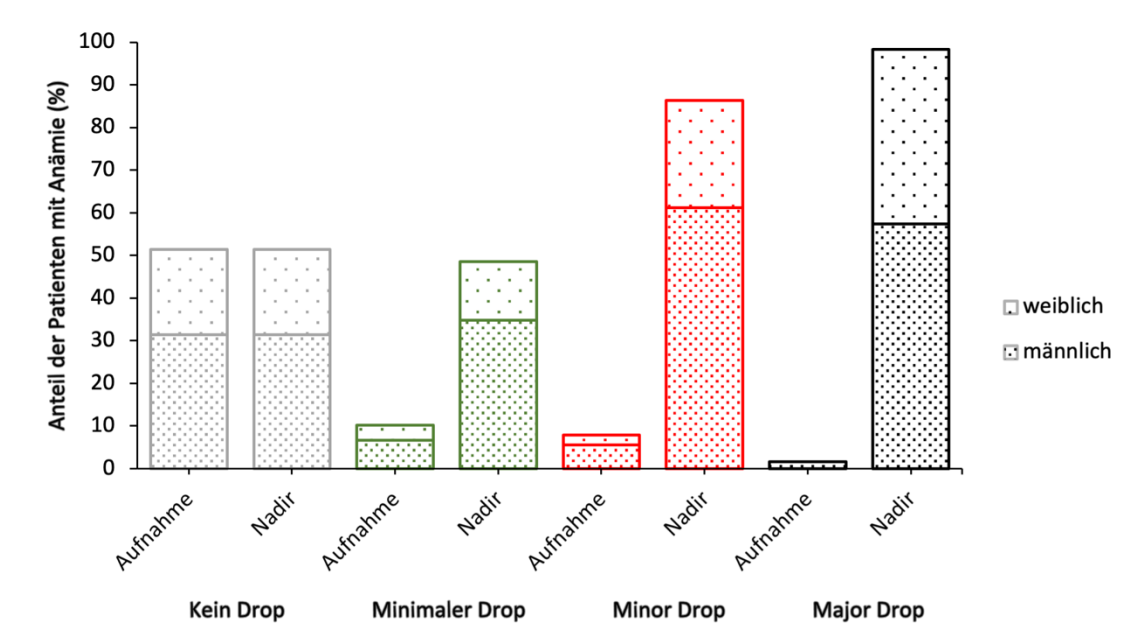


Abbildung 6: Vergleich zwischen Anämie bei Aufnahme und Nadir nach STEMI. Angabe des Anteils der Patienten mit einer Anämie in Relation zu allen Patienten einer Gruppe, abhängig von dem Geschlecht. Unterteilung in vier Gruppen („kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobin Verlust).

3.4 Hämoglobinverlust und Thrombozytenzahl während der Hospitalisierung

3.4.1 Thrombozytenzahl bei Aufnahme

In den Gruppen „kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust wurden bei Aufnahme folgende Thrombozytenzahlen erfasst (Median mit 25-75 % Perzentil): 206,0 x 10⁹/l (165,0 x 10⁹/l-272,0 x 10⁹/l), 231,0 x 10⁹/l (195,0 x 10⁹/l-275,0 x 10⁹/l), 233,5 x 10⁹/l (198,0 x 10⁹/l-278,0 x 10⁹/l) und 229,0 x 10⁹/l (191,0 x 10⁹/l-272,0 x 10⁹/l).

Zwischen den einzelnen Gruppen ließ sich dabei kein signifikanter Unterschied feststellen (Abbildung 7).

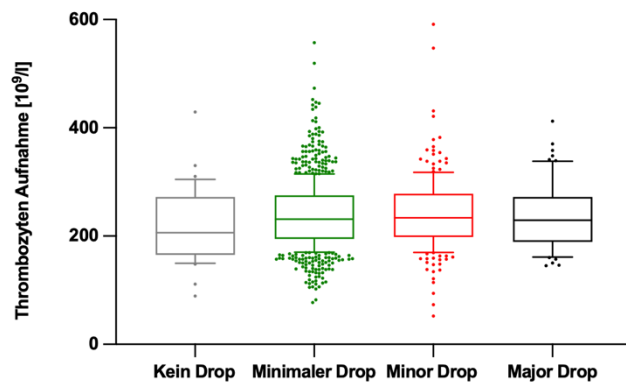


Abbildung 7: Thrombozytenzahl bei Aufnahme nach STEMI. Darstellung als Median mit 25-75 % Perzentil.

3.4.2 Verlauf der Thrombozytenzahl während der Hospitalisierung

In Abbildung 8 ist der Verlauf der Thrombozytenzahl während den ersten zehn Tagen nach STEMI in den vier Gruppen „kein“ Hämoglobinverlust (Abbildung 8a), „minimaler“ Hämoglobinverlust (Abbildung 8b), „minor“ Hämoglobinverlust (Abbildung 8c) und „major“ Hämoglobinverlust (Abbildung 8d) dargestellt.

Es wird ersichtlich, dass die Thrombozytenzahl erst innerhalb der ersten zwei bis drei Tage nach Myokardinfarkt absank und im weiteren Verlauf dann über den Ausgangswert hinaus anstieg.

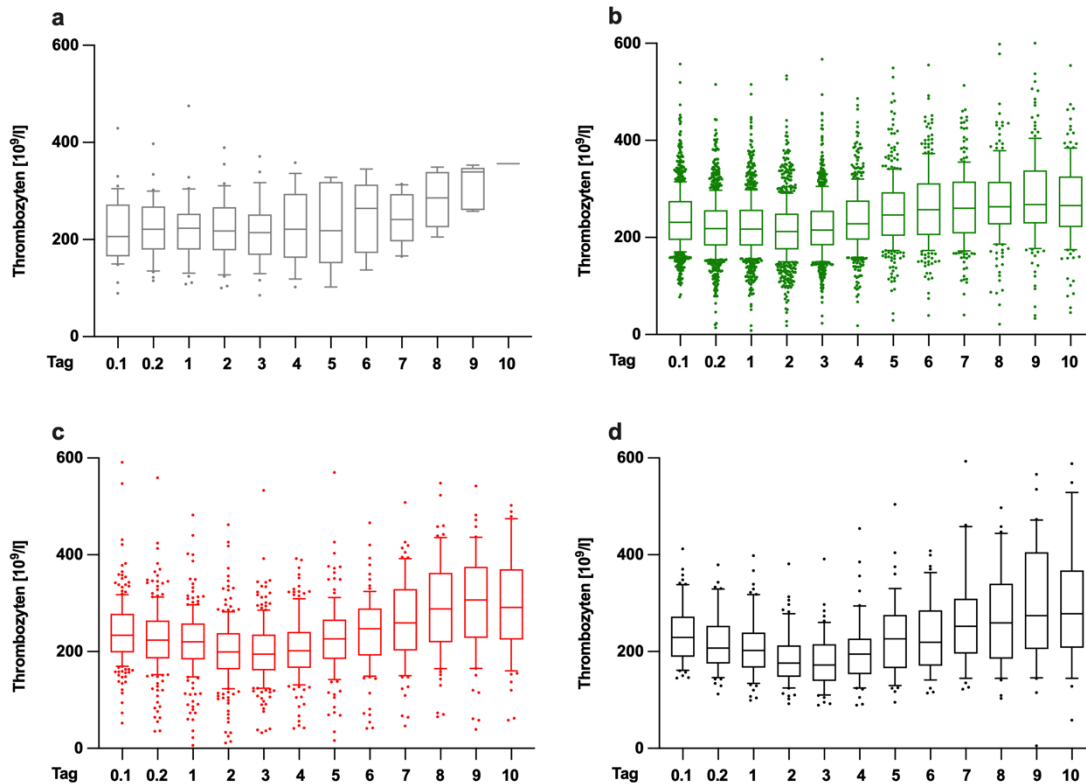


Abbildung 8: Zehn-Tages-Verlauf der Thrombozytenzahl während der Hospitalisierung nach STEMI. [a] „Kein“ Hämoglobinverlust [b] „Minimaler“ Hämoglobinverlust [c] „Minor“ Hämoglobinverlust [d] „Major“ Hämoglobinverlust. Am Tag der Aufnahme wurden zu zwei Zeitpunkten Daten erhoben: Tag 0.1 und 0.2. Darstellung als Median mit 25-75 % Perzentil.

3.5 Hämoglobinverlust und Inflammation während der Hospitalisierung

3.5.1 Leukozytenzahl bei Aufnahme und maximale Leukozytenzahl

Abbildung 9a zeigt die Leukozytenzahl bei Aufnahme aufgeteilt in vier Gruppen, abhängig von dem Ausmaß des Hämoglobinverlustes. Sie betrug in den Gruppen „kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust (Median mit 25-75 % Perzentil): $9,57 \times 10^9/l$ ($7,59 \times 10^9/l$ - $11,90 \times 10^9/l$), $10,40 \times 10^9/l$ ($8,69 \times 10^9/l$ - $12,80 \times 10^9/l$), $11,47 \times 10^9/l$ ($8,76 \times 10^9/l$ - $13,90 \times 10^9/l$) und $12,00 \times 10^9/l$ ($9,60 \times 10^9/l$ - $14,67 \times 10^9/l$).

Damit war die Leukozytenzahl bei Aufnahme in der Gruppe mit „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust jeweils höher als in der Gruppe „kein“ oder „minimaler“ Verlust.

Die maximale während der Hospitalisierung erfasste Leukozytenzahl (Median mit 25-75 % Perzentil) betrug in der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust $11,70 \times 10^9/l$ ($10,20 \times 10^9/l$ - $14,10 \times 10^9/l$), in der Gruppe mit „minimalem“ Verlust $12,30 \times 10^9/l$

($10,30 \times 10^9/l$ - $15,00 \times 10^9/l$), in der Gruppe mit „minor“ Verlust $13,70 \times 10^9/l$ ($11,10 \times 10^9/l$ - $17,30 \times 10^9/l$) und in der Gruppe mit „major“ Hämoglobinverlust $15,60 \times 10^9/l$ ($12,87 \times 10^9/l$ - $19,20 \times 10^9/l$).

In der Gruppe mit „major“ Hämoglobinverlust zeigte sich hierbei eine höhere Leukozytenzahl als die anderen drei Gruppen. Darüber hinaus zeigte sich auch ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit „minimalem“ und „minor“ Hämoglobinverlust (Abbildung 9b).

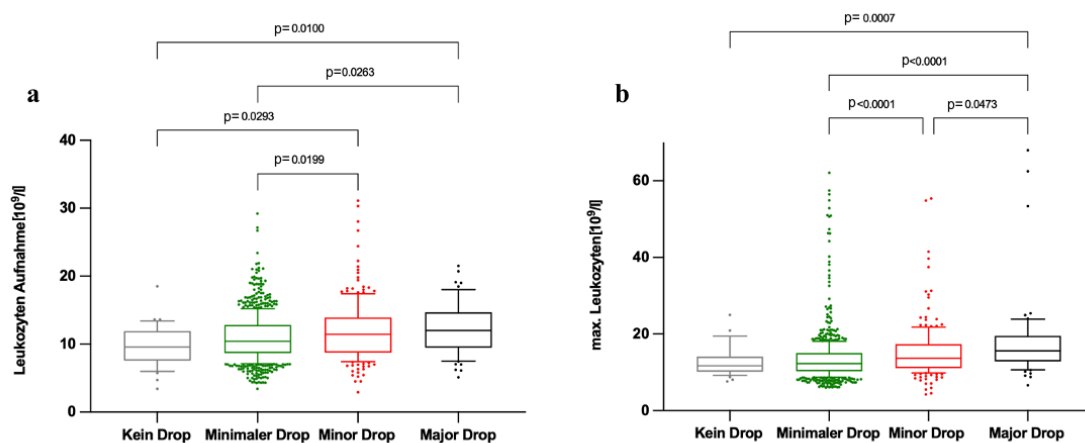


Abbildung 9: Leukozytenzahl bei Aufnahme und maximale Leukozytenzahl nach STEMI. [a] Leukozytenzahl bei Aufnahme [b] Maximale Leukozytenzahl. Darstellung als Median mit 25-75 % Perzentil.

3.5.2 Verlauf der Leukozyten während der Hospitalisierung

Abbildung 10 veranschaulicht den Verlauf der Leukozytenzahl während den ersten zehn Tagen nach STEMI in den vier Gruppen „kein“ Hämoglobinverlust (Abbildung 10a), „minimaler“ Hämoglobinverlust (Abbildung 10b), „minor“ Hämoglobinverlust (Abbildung 10c) und „major“ Hämoglobinverlust (Abbildung 10d).

Es ist zu erkennen, dass die Leukozytenzahlen im Vergleich zum Wert bei Aufnahme am Tag der Hospitalisierung erst anstiegen und im weiteren Verlauf wieder abfielen.

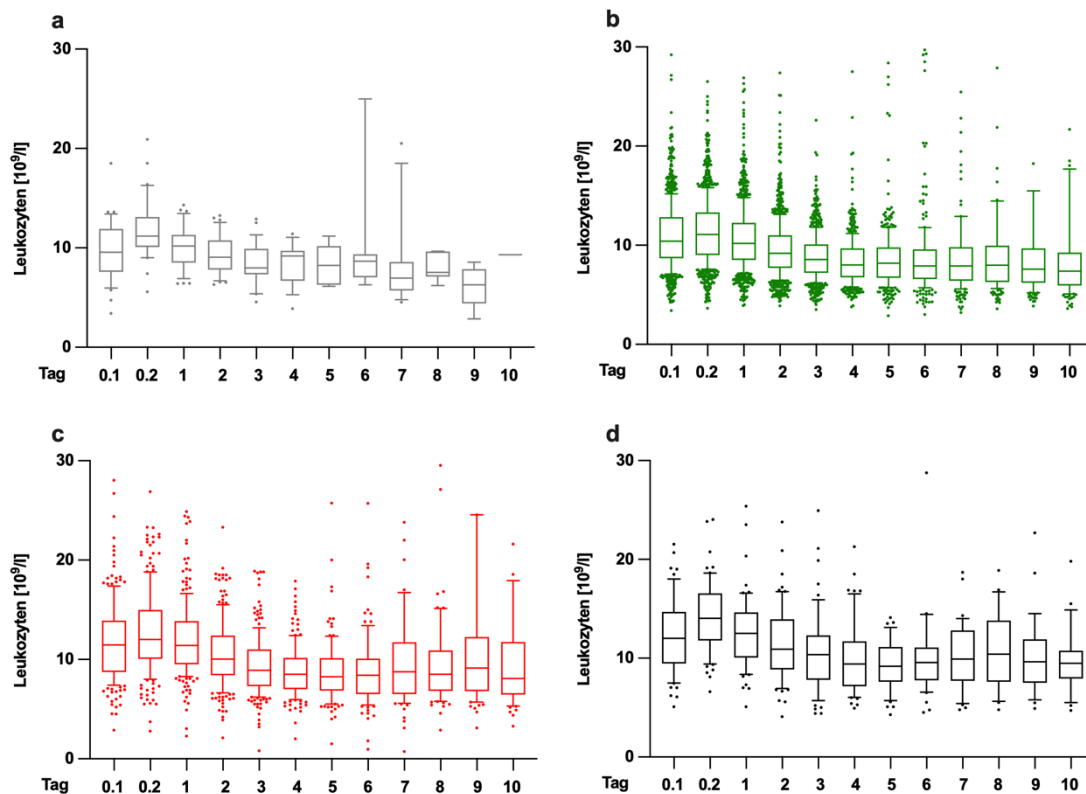


Abbildung 10: Zehn-Tages-Verlauf der Leukozytenzahl während der Hospitalisierung nach STEMI. [a] „Kein“ Hämoglobinverlust [b] „Minimaler“ Hämoglobinverlust [c] „Minor“ Hämoglobinverlust [d] „Major“ Hämoglobinverlust. Am Tag der Aufnahme wurden zu zwei Zeitpunkten Daten erhoben: Tag 0.1 und 0.2. Darstellung als Median mit 25-75 % Perzentil.

3.5.3 CRP-Verlauf während der Hospitalisierung

Als zweiter Indikator für die Inflammation nach Myokardinfarkt wurde in der vorliegenden Arbeit neben der Leukozytenzahl auch das CRP erfasst.

In Abbildung 11 ist der Verlauf des CRP während den ersten zehn Tagen nach STEMI in den vier Gruppen „kein“ Hämoglobinverlust (Abbildung 11a), „minimaler“ Hämoglobinverlust (Abbildung 11b), „minor“ Hämoglobinverlust (Abbildung 11c) und „major“ Hämoglobinverlust (Abbildung 11d) dargestellt.

Es wird ersichtlich, dass das CRP in den ersten drei Tagen nach Myokardinfarkt deutlich anstieg und im weiteren Verlauf der Hospitalisierung langsam wieder abfiel.

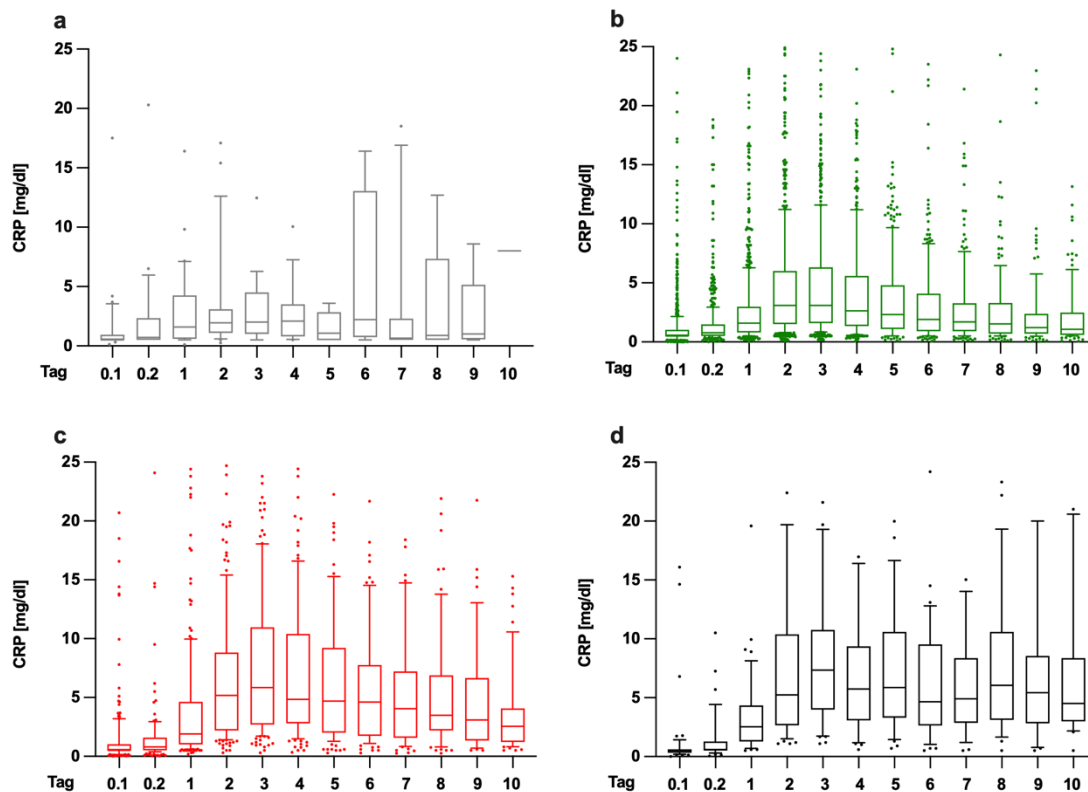


Abbildung 11: Zehn-Tages-Verlauf des CRP während der Hospitalisierung nach STEMI. [a] „Kein“ Hämoglobinverlust [b] „Minimaler“ Hämoglobinverlust [c] „Minor“ Hämoglobinverlust [d] „Major“ Hämoglobinverlust. Am Tag der Aufnahme wurden zu zwei Zeitpunkten Daten erhoben: Tag 0.1 und 0.2. Darstellung als Median mit 25-75 % Perzentil.

3.5.4 CRP bei Aufnahme und CRP nach drei Tagen

Abbildung 12 visualisiert die Höhe des bei den Patienten mit STEMI bestimmten CRP, aufgeteilt in die vier Gruppen „kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust. Das CRP bei Aufnahme (Median mit 25-75 % Perzentil, Abbildung 12a) betrug in der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust 0,50 mg/dl (0,50 mg/dl-0,84 mg/dl), in der Gruppe mit „minimalem“ Hämoglobinverlust 0,50 mg/dl (0,50 mg/dl-1,03 mg/dl), in der Gruppe „minor“ Hämoglobinverlust 0,50 mg/dl (0,50 mg/dl-1,03 mg/dl) und in der Gruppe „major“ Hämoglobinverlust 0,50 mg/dl (0,34 mg/dl-0,61 mg/dl). Somit zeigte sich bezüglich des CRPs bei Aufnahme zwischen den vier Gruppen bei Aufnahme kein signifikanter Unterschied.

Bei Betrachtung des CRP-Verlaufs während der Hospitalisierung fiel auf, dass das CRP am dritten Tag nach PCI im Mittel am höchsten war. Um eine Verfälschung der Auswertung durch spät während der Hospitalisierung auftretende Infektionen zu verhindern, wurde als Surrogatparameter für die Inflammation nach STEMI anstatt des

maximal während der Hospitalisierung gemessenen CRPs das CRP nach drei Tagen innerhalb der Gruppen verglichen. Dieses betrug in den Gruppen „kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust (Median mit 25-75 % Perzentil): 2,00 mg/dl (1,00 mg/dl-4,50 mg/dl), 3,09 mg/dl (1,61 mg/dl-6,32 mg/dl), 5,85 mg/dl (2,70 mg/dl-10,95 mg/dl) und 7,35 mg/dl (4,12 mg/dl-10,64 mg/dl). Dabei war das CRP in den Gruppen „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust nach drei Tagen jeweils höher als in den Gruppen „kein“ und „minimaler“ Hämoglobinverlust (Abbildung 12b).

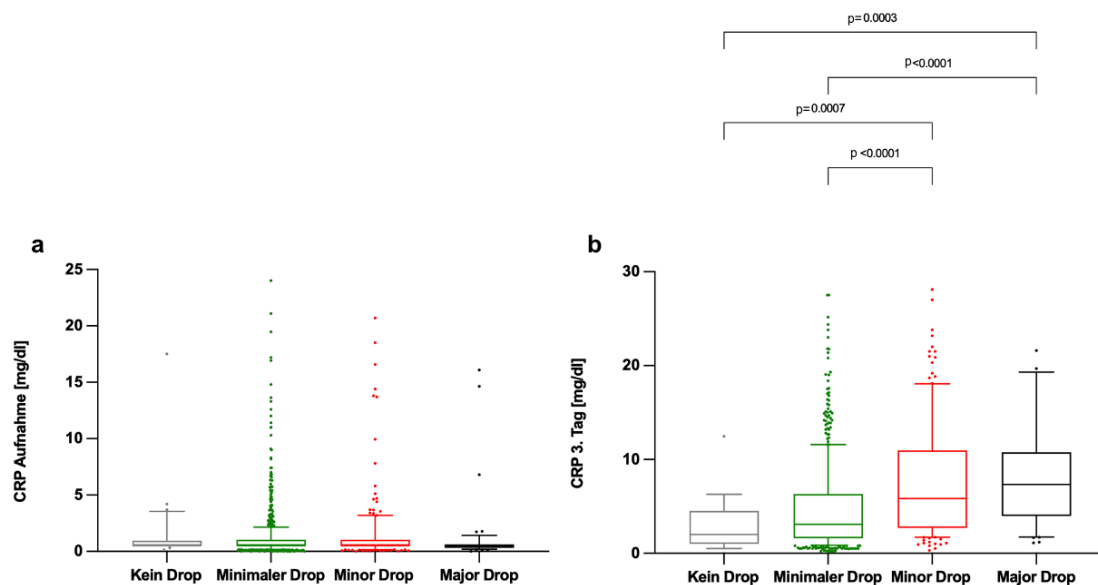


Abbildung 12: CRP bei Aufnahme und CRP nach drei Tagen nach STEMI. [a] CRP bei Aufnahme [b] CRP nach drei Tagen. Darstellung als Median mit 25-75 % Perzentil.

3.6 Hämoglobinverlust und Infarktareal

3.6.1 Infarktgröße und initiales Risikoareal

Daten zu der Infarktgröße und dem initialen Risikoareal sind in Abbildung 13 und 14 dargestellt. Hierbei wurden die maximalen gemessenen Werte von CK-MB und Troponin T während den ersten zehn Tagen der Hospitalisierung nach STEMI zur laborchemischen Abschätzung der Infarktgröße herangezogen.

Abbildung 13a zeigt die maximale CK-MB aufgeteilt in vier Gruppen, abhängig von dem Ausmaß des Hämoglobinverlustes. In der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust war die maximale CK-MB niedriger als in den anderen Gruppen. Sie betrug hier (Median mit 25-75 % Perzentil): 61,0 U/l (30,0 U/l-89,0 U/l). Dahingegen lag die maximale CK-MB in der Gruppe mit „minimalem“ Verlust bei 101,0 U/l (46,0 U/l-202,0 U/l), in der Gruppe

mit „minor“ Verlust bei 147,5 U/l (75,5 U/l-283,5 U/l) und in der Gruppe mit „major“ Verlust bei 132,0 U/l (41,0 U/l-329,0 U/l). Auch bei dem Vergleich der Gruppen mit „minimalem“ und „minor“ Hämoglobinverlust zeigte sich ein signifikanter Unterschied.

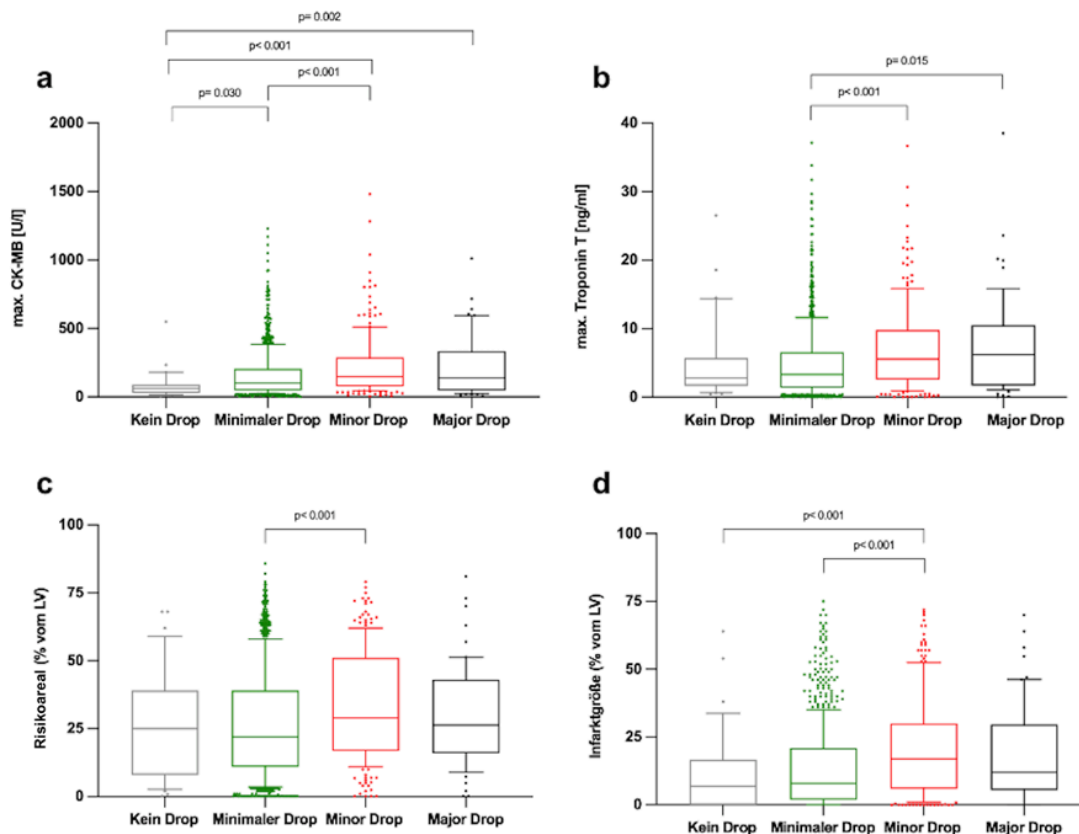


Abbildung 13: Indikatoren der Infarktgröße nach STEMI, Aufteilung in vier Gruppen („kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust). [a] Maximale CK-MB (U/l) als enzymatischer Marker zur Abschätzung der Infarktgröße [b] Maximales Troponin T (ng/ml) als Biomarker zur Abschätzung der Infarktgröße [c] Initiales Risikoareal (prozentual zur Größe des gesamten linken Ventrikels), szintigraphisch bestimmt vor der PCI [d] Tatsächliche Infarktgröße (prozentual zur Größe des gesamten linken Ventrikels), szintigraphisch bestimmt 7-14 Tage nach PCI. Darstellung als Median mit 25-75 % Perzentil (adaptiert nach Dutsch, Graesser et al. 2022).

Als zweiter Biomarker zur Abschätzung Infarktgröße wurde das maximale Troponin T untersucht. Werte für Troponin T lagen jedoch nur bei 1135 von 1204 Patienten vor. Das maximal gemessene Troponin T (Median mit 25-75 % Perzentil) betrug in der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust 2,8 ng/ml (1,6 ng/ml-5,0 ng/ml), in der Gruppe mit „minimalem“ Verlust 3,3 ng/ml (1,4 ng/ml-6,6 ng/ml), in der Gruppe „minor“ Verlust 5,6 ng/ml (2,6 ng/ml-9,8 ng/ml) und in der Gruppe „major“ Hämoglobinverlust 6,2 ng/ml (1,7 ng/ml-10,5 ng/ml). In der Gruppe mit „minimalem“ Verlust war das maximal gemessene Troponin T dabei signifikant kleiner als in den Gruppen „minor“ und „major“ Verlust (Abbildung 13b). Bei 69 Patienten wurde anstelle von Troponin T das Troponin

I bestimmt. Das maximal gemessene Troponin I (Median mit 25-75 % Perzentil) betrug in der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust 16,2 ng/ml (0,3 ng/ml-32,0 ng/ml), in der Gruppe mit „minimalem“ Hämoglobinverlust 45,9 ng/ml (4,6 ng/ml-219,0 ng/ml), in der Gruppe „minor“ Hämoglobinverlust 76,5 ng/ml (29,0 ng/ml-195,9 ng/ml) und in der Gruppe „major“ Hämoglobinverlust 45,15 ng/ml (17,7ng/ml-72,6 ng/ml).

Das initiale Risikoareal und das tatsächliche Infarktareal prozentual zur gesamten Fläche des linken Ventrikels wurden szintigraphisch vor beziehungsweise 7-14 Tage nach PCI bestimmt. Das initiale Risikoareal (Median mit 25-75 % Perzentil) nahm in den Gruppen mit „keinem“, „minimalem“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust eine Fläche von 25,0 % (8,0 %-39,0 %), 22,0 % (11,0 %-39,0 %), 29,0 % (17,0 %-51,0 %) und 26,3 % (16,0 %-43,0 %) des linken Ventrikels ein. Hier zeigte sich ein signifikant niedrigerer Wert in der Gruppe mit „minimalem“ im Vergleich zu der Gruppe mit „minor“ Hämoglobinverlust (Abbildung 13c).

Die tatsächliche Infarktgröße (Median mit 25-75 % Perzentil) nahm in den Gruppen mit „keinem“, „minimalem“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust eine Fläche von 7,0 % (0,0 %-16,7 %), 8,0 % (2,0%-21,0 %), 17,0 % (6,0 %-30,0 %) und 12,0 % (6,0 %-29,0 %) des linken Ventrikels ein. Die tatsächliche Infarktgröße nach 7-14 Tagen war dabei in der Gruppe mit „minor“ Hämoglobinverlust größer als der mit „keinem“ oder „minimalem“ Verlust (Abbildung 13d).

Sowohl bei Betrachtung der enzymatisch abgeschätzten als auch bei der szintigraphisch bestimmten Infarktgröße schien die kritische Grenze für ein schlechteres Outcome der Patienten ein Hämoglobinverlust von ≥ 3 g/dl zu sein (vergleiche Abbildung 13). Um diese Beobachtung zu verifizieren, wurden die Patienten nachfolgend in zwei Gruppen aufgeteilt und so ein Hämoglobinverlust von < 3 g/dl einem Hämoglobinverlust von ≥ 3 g/dl gegenübergestellt.

Bei dem Vergleich zwischen den Gruppen mit einem Hämoglobinverlust < 3 g/dl und ≥ 3 g/dl zeigte die Gruppe mit einem Hämoglobinverlust < 3 g/dl signifikant niedrigere Werte der maximalen CK-MB (Abbildung 14a): Der Median mit 25-75 % Perzentil betrug 98,0 U/l (46 U/l-197,0 U/l) im Vergleich zu 147,0 U/l (73,0 U/l-300,0 U/l).

In der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust <3 g/dl betrug das maximale Troponin T als zweiter Marker der Infarktgröße 3,3 ng/ml (1,4 ng/ml-6,6 ng/ml), in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl 5,6 ng/ml (2,5 ng/ml-10,1 ng/ml) (Median mit 25-75 % Perzentil). Hier zeigte sich ebenfalls ein signifikant niedrigerer Wert in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust <3 g/dl gegenüber der mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl (Abbildung 14b).

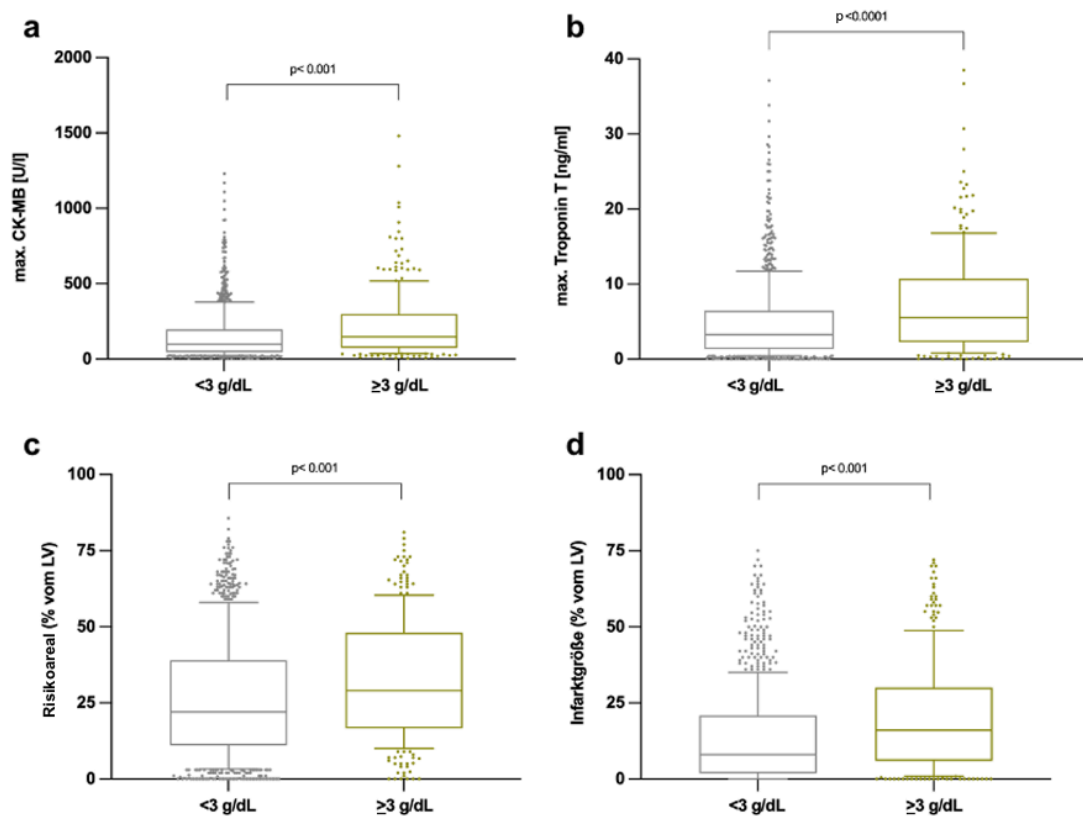


Abbildung 14: Indikatoren der Infarktgröße nach STEMI, Aufteilung in zwei Gruppen ($<3/\geq 3$ g/dl). [a] Maximale CK-MB (U/l) als enzymatischer Marker zur Abschätzung der Infarktgröße [b] Maximales Troponin T (ng/ml) als Biomarker zur Abschätzung der Infarktgröße [c] Initiales Risikoareal (prozentual zur Größe des gesamten linken Ventrikels), szintigraphisch bestimmt vor der PCI [d] Tatsächliche Infarktgröße (prozentual zur Größe des gesamten linken Ventrikels), szintigraphisch bestimmt 7-14 Tage nach PCI. Darstellung als Median mit 25-75 % Perzentil (adaptiert nach Dutsch, Graesser et al. 2022).

Das szintigraphisch abgeschätzte initiale Risikoareal betrug in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust <3 g/dl 22,0 % (11,0 %-39,0 %), in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl 29,0 % (16,7 %-48,0 %) des linken Ventrikels (Median mit 25-75 % Perzentil). Damit war das initiale Risikoareal in der Gruppe mit einem Verlust <3 g/dl signifikant kleiner (Abbildung 14c).

Bei dem Vergleich der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust <3 g/dl gegenüber der mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl zeigte sich auch im Hinblick auf die tatsächliche Infarktgröße ein Unterschied (Abbildung 14d): die tatsächliche Infarktgröße betrug 8,0 % (2,0 %-20,8 %) im Vergleich zu 16,0 % (6,0 %-30,0 %) des linken Ventrikels (Median mit 25-75 % Perzentil) und war damit in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust <3 g/dl signifikant kleiner.

3.6.2 Myokardialer Salvage Index

In den Gruppen mit „keinem“, „minimalem“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust betrug der myokardiale Salvage Index 0,70 (0,44-1,00), 0,53 (0,27-0,83), 0,40 (0,18-0,62) und 0,40 (0,14-0,77) (Median mit 25-75 % Perzentil). Hiermit war der myokardiale Salvage Index signifikant größer in der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust im Vergleich zu „minor“ oder „major“ Hämoglobinverlust. Dasselbe zeigte sich bei dem Vergleich zwischen der Gruppe mit „minimalem“ Hämoglobinverlust im Vergleich zu der Gruppe mit „minor“ Hämoglobinverlust (Abbildung 15a).

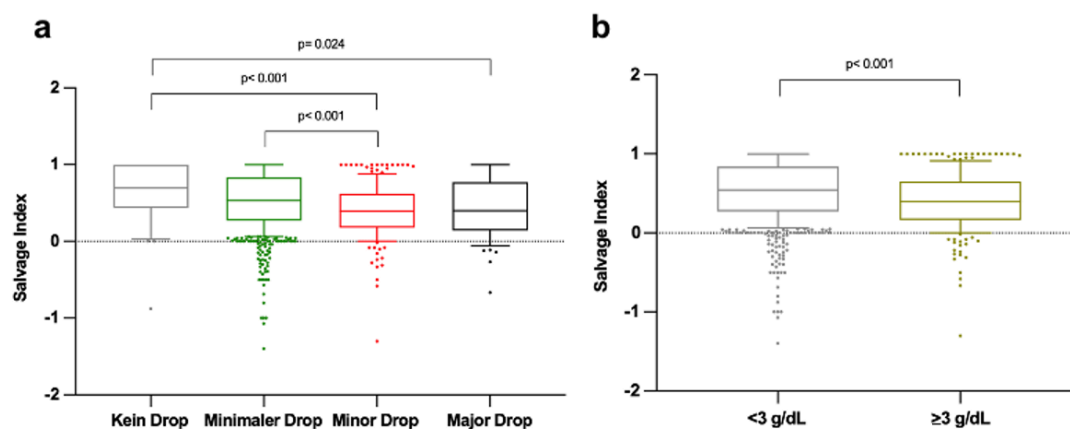


Abbildung 15: Myokardialer Salvage Index nach STEMI, Aufteilung in vier und zwei Gruppen. [a] Aufteilung in vier Gruppen („kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust) [b] Aufteilung in zwei Gruppen (Hämoglobinverlust $<3/\geq 3$ g/dl). Darstellung als Median mit 25-75 % Perzentil.

Die kritische Grenze für den Salvage Index scheint somit, wie bereits bei der Infarktgröße ersichtlich (vergleiche Abbildung 13 und 14), ein Verlust von ≥ 3 g/dl zu sein. Bei dem Vergleich von einem Hämoglobinverlust <3 g/dl vs. ≥ 3 g/dl zeigte sich ein signifikant höherer Salvage Index ($p < 0,0001$) in der Gruppe mit einem Verlust <3 g/dl: 0,54 (0,27-0,84) vs. 0,40 (0,17-0,95) (Median mit 25-75 % Perzentil; Abbildung 15b).

3.6.3 Zusammenhang zwischen Hämoglobinverlust und Salvage Index

Die Korrelationsanalyse zwischen Hämoglobinverlust und myokardialen Salvage Index wurde mit Hilfe einer multiplen logistischen Regression durchgeführt (vergleiche Material und Methoden). Bei Betrachtung der univariaten logistischen Regression war ein Hämoglobinverlust von 1 g/dl mit einem 22 Prozent schlechteren myokardialen Salvage Index korreliert (OR mit 95 % KI: 1,22 (1,12-1,33), $p < 0,001$; Tabelle 8). Auch in der multivariaten Analyse stellte der Hämoglobinverlust noch einen unabhängigen Prädiktor für einen schlechteren myokardialen Salvage Index dar (OR mit 95 % KI: 1,23 (1,11-1,37), $p < 0,001$ pro Hämoglobinverlust von 1 g/dl; Tabelle 8).

Tabelle 8: Logistische Regression zwischen Hämoglobinverlust nach STEMI und myokardialen Salvage Index (adaptiert nach Dutsch, Graesser et al. 2022).

	OR (95 % KI)	p-Wert
Univariate Analyse		
Hämoglobinverlust [pro g/dl]	1,22 (1,12-1,33)	<0,001
Multivariate Analyse		
Hämoglobinverlust [pro g/dl]	1,23 (1,11-1,37)	<0,001
Hämoglobin bei Aufnahme [pro g/dl]	0,93 (0,84-1,03)	0,144
Alter [pro Jahr]	0,99 (0,98-1,01)	0,473
Geschlecht [falls weiblich]	0,48 (0,37-0,68)	<0,001
Diabetes mellitus [falls ja]	0,71 (0,51-0,99)	0,049
Hypercholesterinämie [falls ja]	0,90 (0,70-1,17)	0,436
familiäre Prädisposition für kardiovaskuläre Ereignisse [falls ja]	0,96 (0,73-1,25)	0,752
Kreatinin-Clearance [pro ml/min]	0,99 (0,99-1,00)	0,214
3-Gefäß-KHK [Referenz 1-Gefäß-KHK]	1,2 (0,86-1,70)	0,287
vorausgegangener Myokardinfarkt [falls ja]	1,76 (1,15-2,69)	0,009
Zeitspanne zwischen Krankenhausvorstellung und Revaskularisation [pro h]	1,17 (1,00-1,37)	0,045
Killip-Klasse IV [Referenz Killip-Klasse I]	1,09 (0,49-2,42)	0,826
no-reflow-Phänomen nach PCI [falls ja]	2,00 (1,36-2,95)	<0,001
LV-EF bei Aufnahme [pro %]	0,96 (0,95-0,97)	<0,001

3.7 Hämoglobinverlust und LV-EF

3.7.1 LV-EF bei Aufnahme

Daten zur LV-EF bei Aufnahme, die angiografisch über die „area-length-method“ berechnet wurde, waren bei 1146 der 1204 Patienten verfügbar (95,2 %). Hiervon stammten 31 Patienten aus der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust (2,7 %), 853 aus der Gruppe mit „minimalem“ Verlust (74,4 %), 205 aus der Gruppe „minor“ Verlust (17,9 %) und 57 aus der Gruppe „major“ Verlust (5,0 %).

In den Gruppen „kein“ Hämoglobinverlust, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust betrug die LV-EF (Median mit 25-75 % Perzentil): 49,0 % (42,0 %-56,0 %), 50,0 % (44,0 %-57,0 %), 46,0 % (38,0 %-55,0 %) und 46,0 % (36,0 %-55,0 %). Zwischen den Gruppen „minimaler“ und „minor“ Hämoglobinverlust zeigte sich hierbei ein signifikanter Unterschied (Abbildung 16a).

Bei dem Vergleich mit einem Hämoglobinverlust <3 g/dl vs. ≥ 3 g/dl zeigte sich eine signifikant niedrigere LV-EF bei Aufnahme in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl (Median mit 25-75 % Perzentil, Abbildung 16b): Die LV-EF betrug 50,0 % (43,6 %-57,0 %) im Vergleich zu 46,0 % (38,0 %-55,0 %).

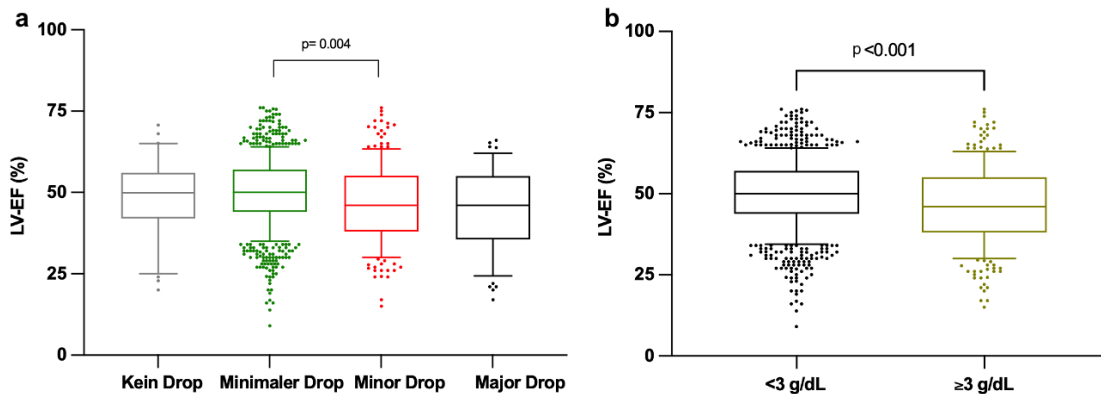


Abbildung 16: LV-EF bei Aufnahme, Aufteilung in vier und zwei Gruppen. [a] Aufteilung in vier Gruppen („kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust) [b] Aufteilung in zwei Gruppen (Hämoglobinverlust $<3/\geq 3$ g/dl). Darstellung als Median mit 25-75 % Perzentil (adaptiert nach Dutsch, Graesser et al. 2022).

3.7.2 LV-EF nach sechs Monaten

Daten zur LV-EF sechs Monate nach PCI waren bei 470 der 1204 Patienten verfügbar (39,0 %). Hiervon stammten 16 Patienten aus der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust (3,4 %), 360 aus der Gruppe mit „minimalem“ Verlust (76,6 %), 73 aus der Gruppe „minor“ Verlust (15,5 %) und 21 aus der Gruppe „major“ Verlust (4,5 %).

Die LV-EF nach sechs Monaten betrug in den Gruppen „kein“ Hämoglobinverlust, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust (Median mit 25-75 % Perzentil): 62,0 % (54,7 %-68,1 %), 61,0 % (50,3 %-68,0 %), 53,2 % (45,1 %-64,0 %) und 57,0 % (46,2 %-64,6 %). In der Gruppe „minor“ Hämoglobinverlust war die LV-EF nach sechs Monaten am niedrigsten, der Vergleich zu der Gruppe mit „minimalem“ Verlust zeigte hierbei einen signifikanten Unterschied (Abbildung 17a).

Bei dem Vergleich der Gruppen mit einem Hämoglobinverlust <3 g/dl vs. ≥ 3 g/dl zeigte sich eine signifikant niedrigere LV-EF nach sechs Monaten in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl (Median mit 25-75 % Perzentil, Abbildung 17b): Sie betrug 61,0 % (50,4 %- 68,0 %) im Vergleich zu 53,9 % (45,1 %-64,0 %).

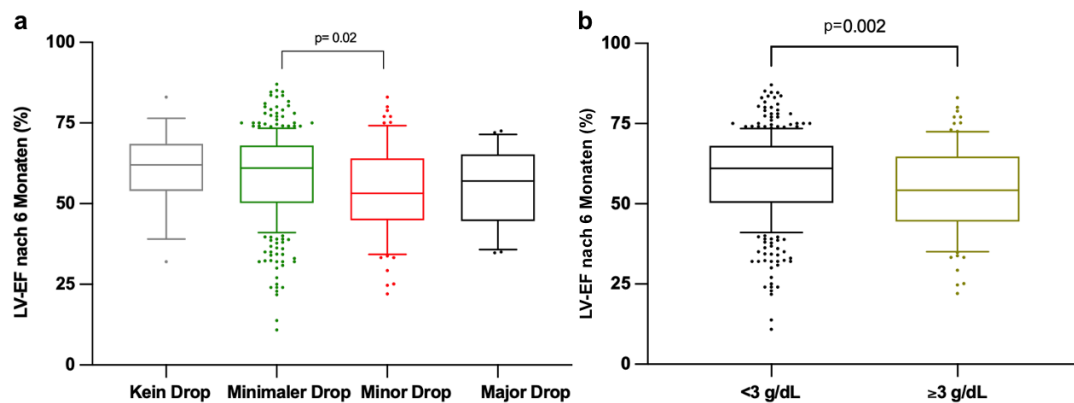


Abbildung 17: LV-EF nach sechs Monaten, Aufteilung in vier und zwei Gruppen. [a] Aufteilung in vier Gruppen („kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust) [b] Aufteilung in zwei Gruppen (Hämoglobinverlust $<3/\geq 3$ g/dl). Darstellung als Median mit 25-75 % Perzentil (adaptiert nach Dutsch, Graesser et al. 2022).

3.7.3 Vergleich zwischen LV-EF bei Aufnahme und nach sechs Monaten

Bei 447 der 1204 Patienten (37,1 %) waren sowohl Daten zu der LV-EF bei Aufnahme als auch sechs Monate nach PCI verfügbar. Davon entfielen 13 Patienten in die Gruppe

„kein“ Hämoglobinverlust (2,9 %), 343 in die Gruppe „minimaler“ Verlust (76,7 %), 71 in die Gruppe „minor“ Verlust (15,9 %) und 20 in die Gruppe „major“ Verlust (4,5 %).

Eine signifikante Verbesserung der LV-EF nach sechs Monaten im Vergleich zu der LV-EF bei Aufnahme zeigte sich dabei nur bei Patienten der Gruppe „minimaler“ Hämoglobinverlust (Abbildung 18a).

Bei dem Vergleich mit einem Hämoglobinverlust <3 g/dl mit der Gruppe ≥ 3 g/dl zeigte sich in beiden Gruppen signifikante Verbesserung der LV-EF nach sechs Monaten im Vergleich zu der LV-EF bei Aufnahme. Hierbei war die Regeneration der LV-EF nach sechs Monaten jedoch in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust <3 g/dl stärker ausgeprägt als in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl (Abbildung 18b).

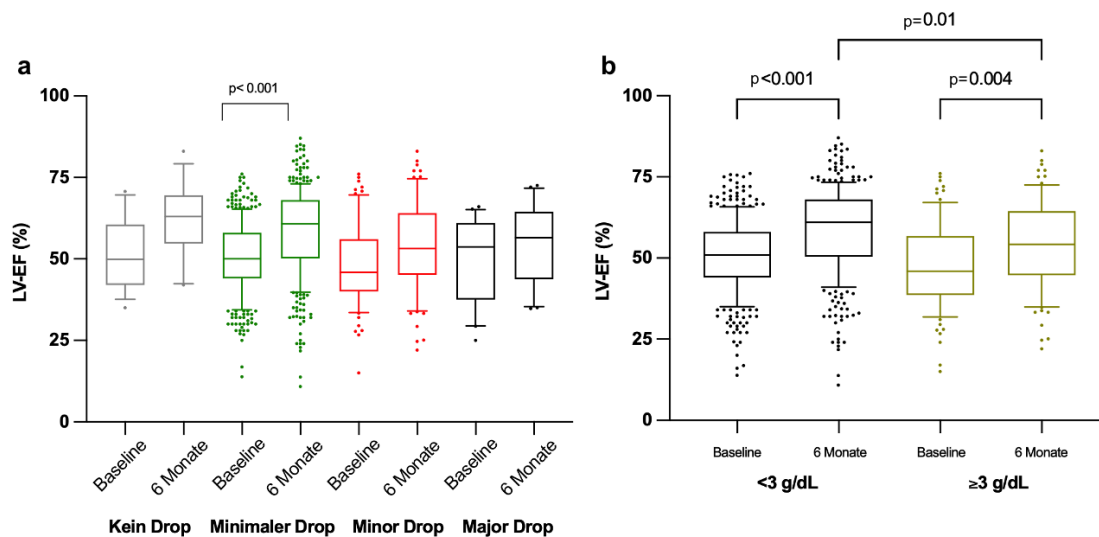


Abbildung 18: Vergleich von LV-EF bei Aufnahme und LV-EF nach sechs Monaten, Aufteilung in vier und zwei Gruppen. [a] Aufteilung in vier Gruppen („kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust) [b] Aufteilung in zwei Gruppen (Hämoglobinverlust $<3/\geq 3$ g/dl). Darstellung als Median mit 25-75 % Perzentil (adaptiert nach Dutsch, Graesser et al. 2022).

3.8 Hämoglobinverlust und Mortalität

3.8.1 1-Jahres-Mortalität

Informationen zur Mortalität der Patienten wurden im Median 1341 Tage lang erhoben (circa drei Jahre und acht Monate).

Nachverfolgungs-Informationen bezüglich der 1-Jahres-Mortalität waren bei 1074 der 1204 Patienten verfügbar (89,2 %). Ein Jahr nach PCI waren 44 Patienten verstorben.

Hiervon entfiel ein Patient in die Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust, 21 Patienten in die Gruppe mit „minimalem“ Verlust, 17 Patienten in die Gruppe „minor“ Verlust und fünf Patienten in die Gruppe „major“ Hämoglobinverlust (Kaplan-Meier-Schätzer der 1-Jahres-Mortalität: 3,2 %, 2,4 %, 8,1 % und 8,3 %, $p < 0,001$; Abbildung 19a).

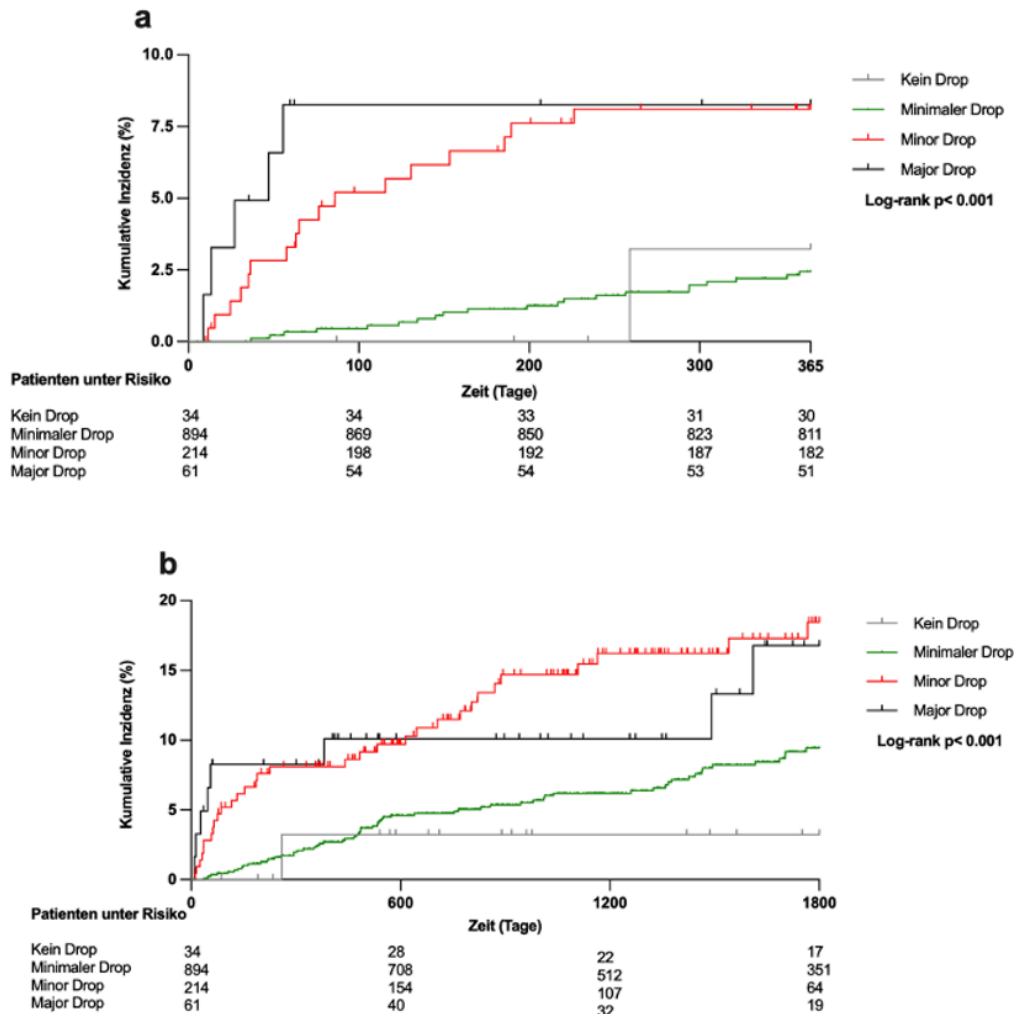


Abbildung 19: Langzeitmortalität nach STEMI, Aufteilung in vier Gruppen („kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust). [a] 1-Jahres-Mortalität [b] 5-Jahres-Mortalität (adaptiert nach Dutsch, Graesser et al. 2022).

Abbildung 20 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen der 1-Jahres- und 5-Jahres-Mortalität und einem Hämoglobinverlust < 3 g/dl verglichen mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl.

In der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust < 3 g/dl verstarben im ersten Jahr nach PCI 22 Patienten, in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl verstarben ebenfalls

22 Patienten (Kaplan-Meier-Schätzer der 1-Jahres-Mortalität: 2,5 % und 8,2 %, $p < 0,001$; Abbildung 20a).

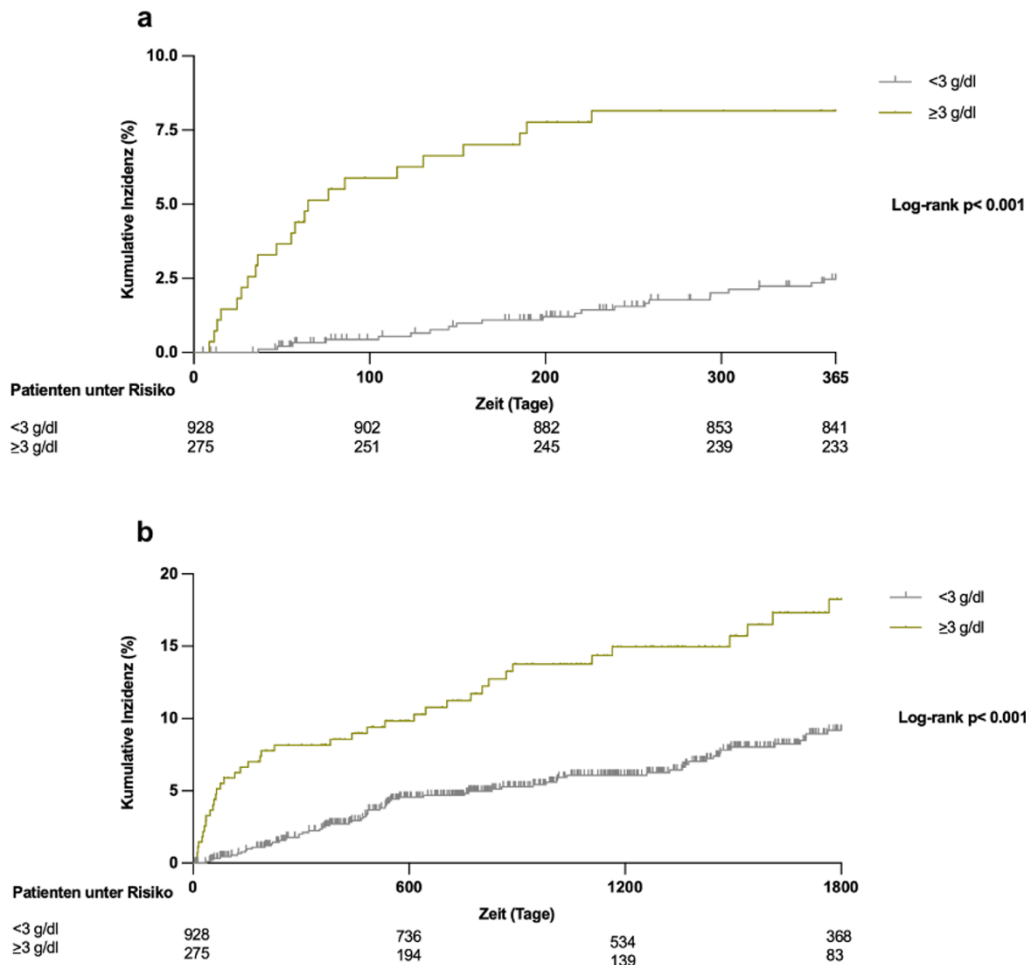


Abbildung 20: Langzeitmortalität nach STEMI, Aufteilung in zwei Gruppen (Hämoglobinverlust $<3/≥3$ g/dl). [a] 1-Jahres-Mortalität [b] 5-Jahres-Mortalität.

3.8.2 5-Jahres-Mortalität

Informationen bezüglich der 5-Jahres-Mortalität, die neben dem myokardialen Salvage Index einen primären Endpunkt darstellte, waren bei 451 der 1204 Patienten verfügbar (37,5 %).

Fünf Jahre nach PCI waren 104 Patienten verstorben. Hiervon entfiel ein Patient in die Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust, 63 Patienten in die Gruppe mit „minimalem“ Verlust, 32 Patienten in die Gruppe „minor“ Verlust und acht Patienten in die Gruppe „major“ Hämoglobinverlust (Kaplan-Meier-Schätzer der 5-Jahres-Mortalität: 3,2 %, 9,4 %, 18,5 % und 16,8 %, $p < 0,001$; Abbildung 19b).

In den ersten fünf Jahren nach PCI verstarben in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust <3 g/dl 64 Patienten, in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl 40 Patienten (Kaplan-Meier-Schätzer der 5-Jahres-Mortalität: 9,2 % und 18,2 %, $p < 0,001$; Abbildung 20b).

3.8.3 Landmark-Analyse der Mortalität nach 30 Tagen

Um eine Verzerrung der Ergebnisse durch akute Folgen eines Hämoglobinverlustes im Sinne einer intrahospitalen Mortalität auszuschließen, wurde eine Landmark-Analyse durchgeführt. Dabei wurden früh auftretende Todesfälle (innerhalb der ersten 30 Tage nach PCI) mit spät auftretenden (mehr als 30 Tage nach PCI) verglichen (Abbildung 21).

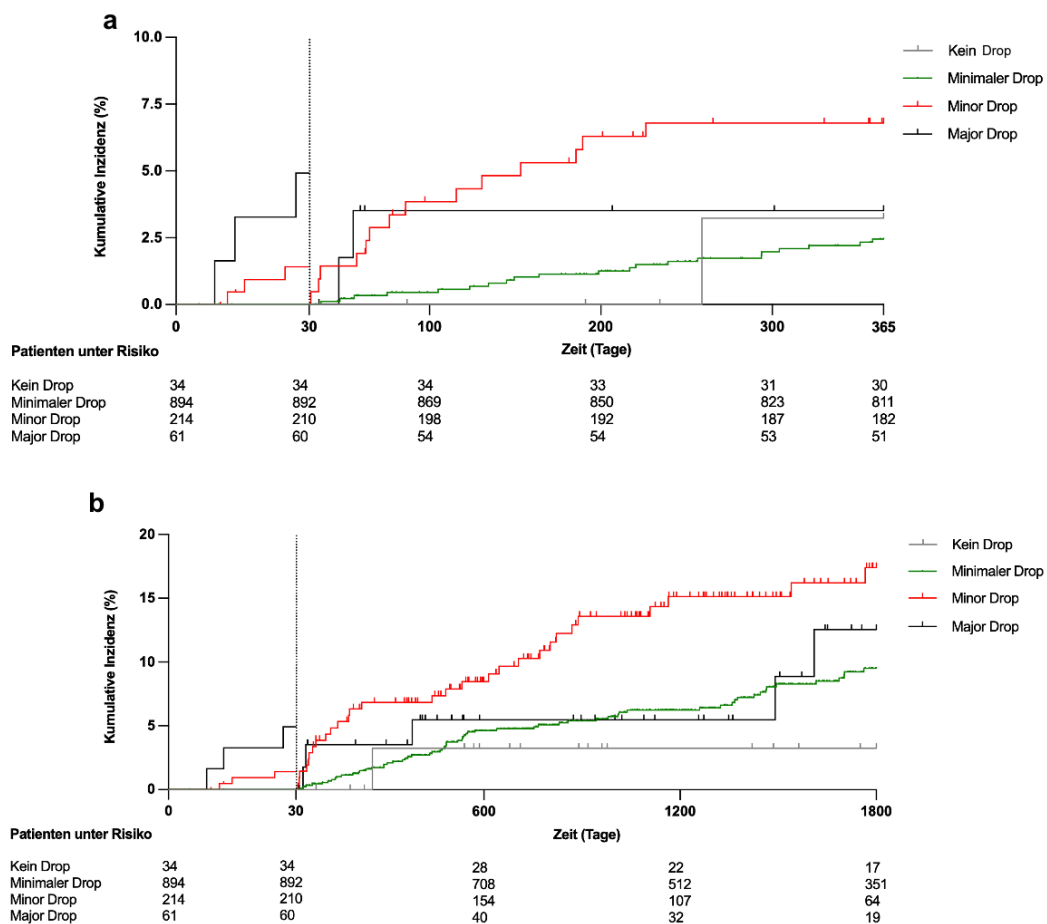


Abbildung 21: Landmark-Analyse nach 30 Tagen für die Langzeitmortalität [a] 1-Jahres-Mortalität [b] 5-Jahres-Mortalität (adaptiert nach Dutsch, Graesser et al. 2022).

Innerhalb der ersten 30 Tage nach PCI zeigte die Gruppe mit einem „major“ Hämoglobinverlust die höchste Mortalität. Wurden nur Ereignisse mehr als 30 Tage nach PCI betrachtet, war sowohl nach einem Jahr als auch nach fünf Jahren die höchste

Mortalität in der Gruppe mit einem „minor“ Hämoglobinverlust zu finden; die niedrigste Mortalität fünf Jahre nach PCI zeigte die Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust.

3.8.4 Zusammenhang zwischen Hämoglobinverlust und Mortalität

Um dem Zusammenhang zwischen Hämoglobinverlust und Mortalität zu untersuchen, wurde eine Regressionsanalyse mittels Cox-Modell durchgeführt.

Nach Adjustierung (berücksichtigte Variablen siehe Material und Methoden) konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Hämoglobinverlust und der 1-Jahres-Mortalität festgestellt werden.

Allerdings zeigte sich in den Gruppen mit „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Hämoglobinverlust und der 5-Jahres-Mortalität (adjustierte HR mit 95 % KI: 13,31 (1,64-107,98), $p=0,016$ und 10,98 (1,23-98,24), $p=0,035$; Tabelle 9).

Tabelle 9: Cox-Regression für die 1-Jahres-Mortalität und 5-Jahres-Mortalität nach STEMI, Aufteilung in vier Gruppen („kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust) (adaptiert nach Dutsch, Graesser et al. 2022).

	1-Jahres-Mortalität Adjustierte HR (95 % KI)	p-Wert	5-Jahres-Mortalität Adjustierte HR (95 % KI)	p-Wert
„Kein“ Hämoglobinverlust	Referenz		Referenz	
„Minimaler“ Hämoglobinverlust	2,83 (0,31-26,10)	0,360	6,38 (0,82-49,61)	0,075
„Minor“ Hämoglobinverlust	7,75 (0,77-78,50)	0,083	13,31 (1,64-107,98)	0,016
„Major“ Hämoglobinverlust	8,24 (0,71-95,69)	0,090	10,98 (1,23-98,24)	0,035

Bei dem Vergleich der Gruppen mit einem Hämoglobinverlust <3 g/dl vs. ≥ 3 g/dl fand sich ein 173 Prozent größeres adjustiertes Sterberisiko innerhalb des ersten Jahres nach PCI für Patienten einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl (adjustierte HR mit 95 %: KI: 2,73 (1,35-5,52), $p=0,005$; Tabelle 10).

Innerhalb der ersten fünf Jahre nach PCI fand sich in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl noch ein 92 Prozent größeres adjustiertes Sterberisiko (adjustierte HR mit 95 % KI: 1,92 (1,22-3,00), $p=0,004$; Tabelle 10). Es scheint sich also

zu bestätigen, dass ein Hämoglobinverlust von ≥ 3 g/dl die kritische Grenze für ein schlechteres Outcome der Patienten darstellt.

Tabelle 10: Cox-Regression für die 1-Jahres-Mortalität und 5-Jahres-Mortalität nach STEMI, Aufteilung in zwei Gruppen (Hämoglobinverlust $<3/\geq 3$ g/dl).

	1-Jahres-Mortalität Adjustierte HR (95 % KI)	p-Wert	5-Jahres-Mortalität Adjustierte HR (95 % KI)	p-Wert
Hämoglobinverlust <3 g/dl	Referenz		Referenz	
Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl	2,73 (1,35-5,52)	0,005	1,92 (1,22-3,00)	0,004

3.9 Hämoglobinverlust und sonstige sekundäre Endpunkte

3.9.1 Erneuter, nicht-tödlicher Myokardinfarkt

Das Auftreten eines erneuten, nicht-tödlichen Myokardinfarktes wurde im Rahmen der Nachverfolgung sowohl nach einem Jahr als auch fünf Jahre nach PCI erhoben und stellte einen sekundären Endpunkt der vorliegenden Arbeit dar.

Innerhalb des ersten Jahres nach PCI erlitten 32 Patienten einen erneuten, nicht-tödlichen Myokardinfarkt. Dabei waren zwei Patienten aus der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust, 20 Patienten aus der Gruppe mit „minimalem“ Verlust, sieben Patienten aus der Gruppe „minor“ Verlust und drei Patienten aus der Gruppe „major“ Hämoglobinverlust betroffen (Kaplan-Meier-Schätzer eines erneuten, nicht-tödlichen Myokardinfarktes innerhalb des ersten Jahres nach PCI: 6,3 %, 2,3 %, 3,3 % und 5,0 %, $p=0,29$; Abbildung 22a).

Innerhalb der ersten fünf Jahre nach PCI erlitten 41 Patienten einen erneuten, nicht-tödlichen Myokardinfarkt. Hierbei waren zwei Patienten aus der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust, 27 Patienten aus der Gruppe mit „minimalem“ Verlust, acht Patienten aus der Gruppe „minor“ Verlust und vier Patienten aus der Gruppe „major“ Hämoglobinverlust betroffen (Kaplan-Meier-Schätzer eines erneuten, nicht-tödlichen Myokardinfarktes innerhalb der ersten fünf Jahre nach PCI: 6,3 %, 3,6 %, 4,1 % und 7,2 %, $p=0,32$; Abbildung 22b).

Sowohl innerhalb des ersten Jahres wie auch innerhalb der ersten fünf Jahre nach PCI zeigte sich damit zwischen den Gruppen „kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“

Hämoglobinverlust kein signifikanter Unterschied bezüglich der Kaplan-Meier-Schätzer eines erneuten, nicht-tödlichen Myokardinfarktes.

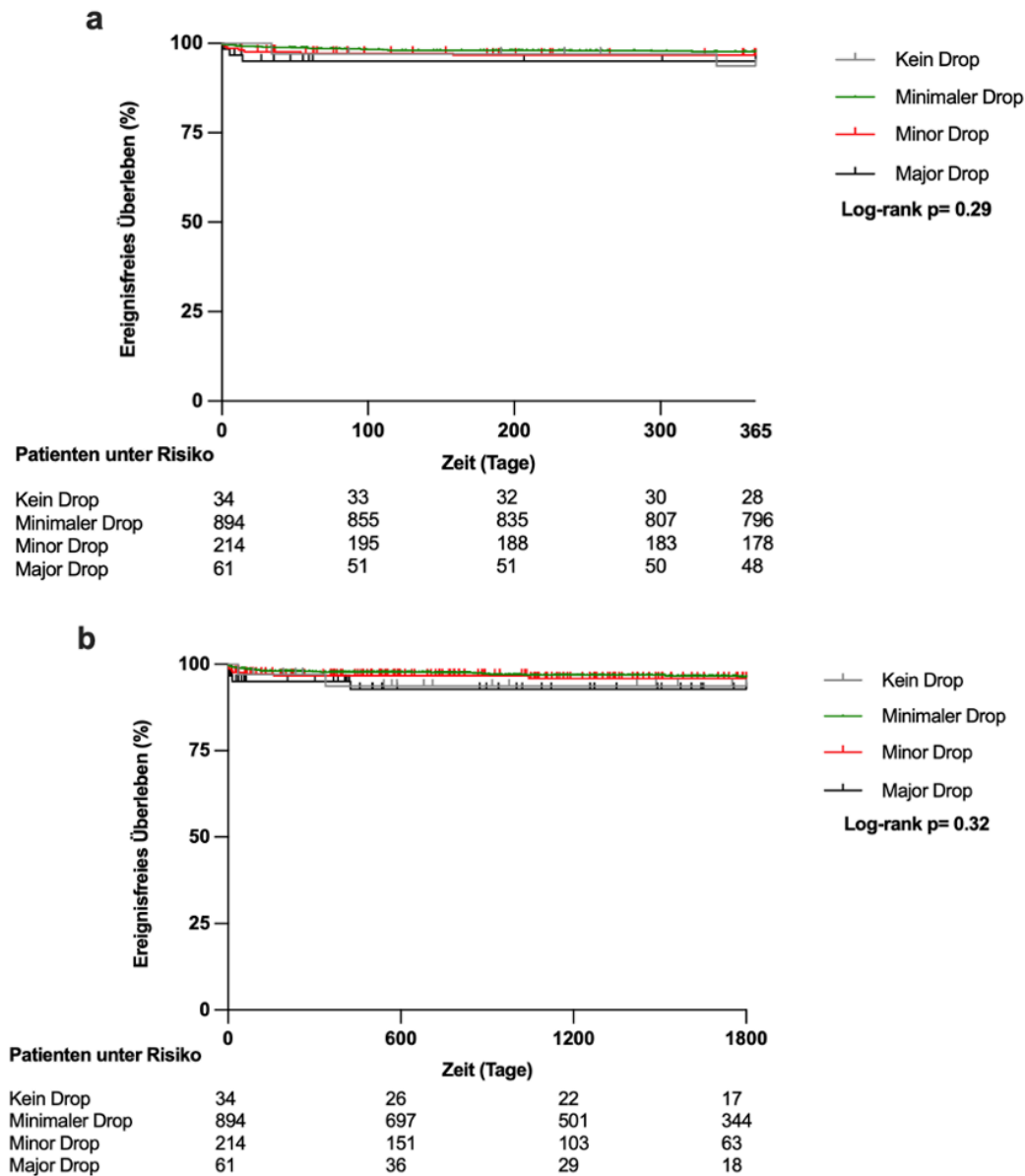


Abbildung 22: Ereignisfreies Überleben für das Auftreten eines erneuten, nicht-tödlichen Myokardinfarktes. [a] Ereignisfreies 1-Jahres-Überleben [b] Ereignisfreies 5-Jahres-Überleben (adaptiert nach Dutsch, Graesser et al. 2022).

3.9.2 MACE

Das Auftreten von MACE als kombinierten sekundären Endpunkt wurde ebenfalls im Rahmen der Nachverfolgung sowohl nach einem Jahr als auch fünf Jahre nach PCI erhoben. Inkludiert wurde neben dem Todesfall der Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums auch ein erneuter, nicht tödlicher Myokardinfarkt sowie eine Revaskularisation der initialen Läsion.

MACE traten bei 303 Patienten innerhalb des ersten Jahres nach PCI auf. Hiervon entfielen acht Patienten in die Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust, 206 in der Gruppe mit „minimalem“ Hämoglobinverlust, 69 in die Gruppe mit „minor“ Hämoglobinverlust und 20 in die Gruppe mit „major“ Hämoglobinverlust (Kaplan-Meier-Schätzer: 25,0 %, 24,9 %, 33,2 %, 33,8 %, $p=0,005$; Abbildung 23a).

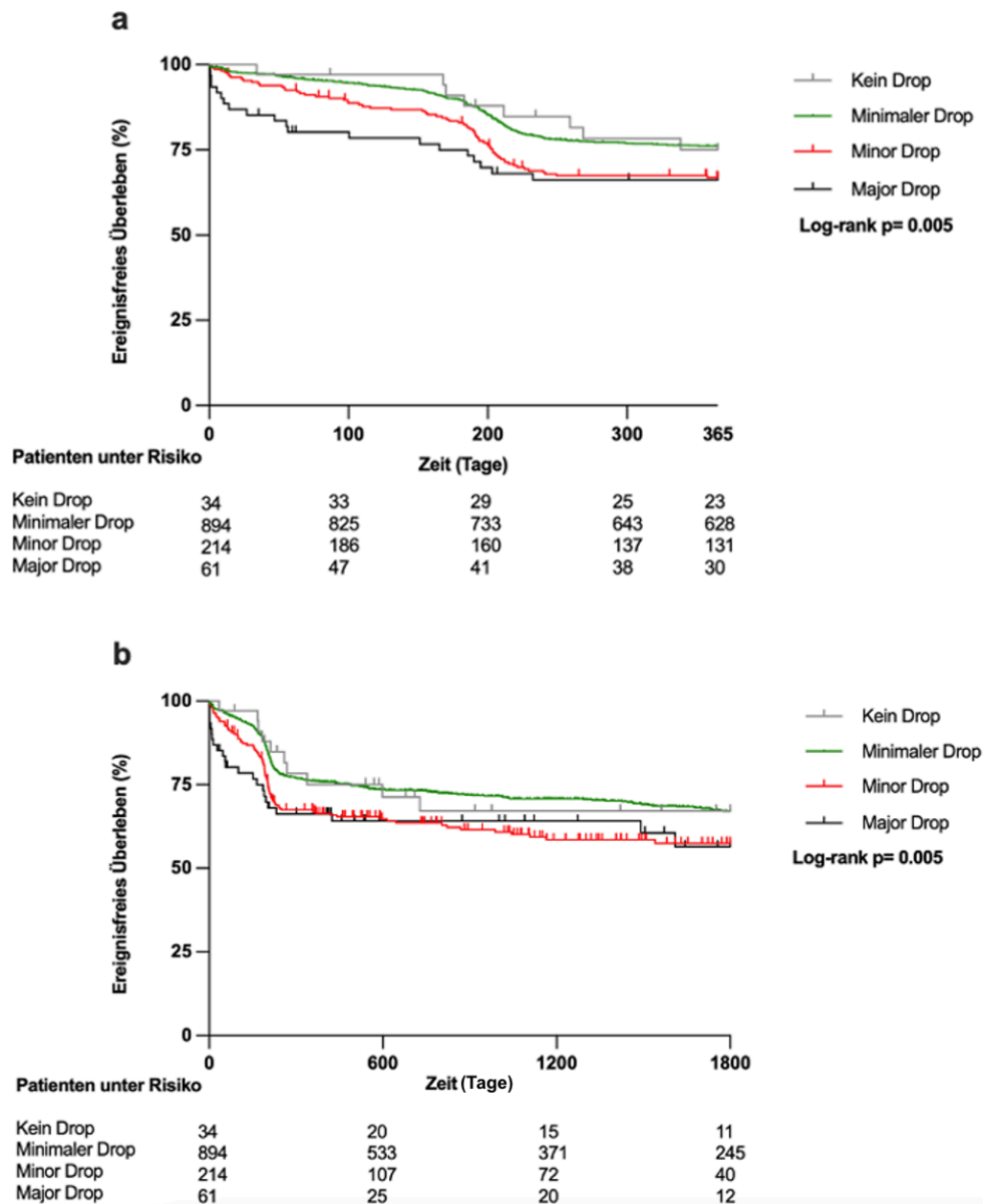


Abbildung 23: Ereignisfreies Überleben für das Auftreten von MACE. [a] Ereignisfreies 1-Jahres-Überleben [b] Ereignisfreies 5-Jahres-Überleben (adaptiert nach Dutsch, Graesser et al. 2022).

Innerhalb der ersten fünf Jahre nach PCI traten bei 375 Patienten MACE auf. In der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust waren zehn Patienten, in der Gruppe mit „minimalem“ Verlust 259 Patienten, in der Gruppe mit „minor“ Verlust 83 Patienten und in der Gruppe

mit „major“ Verlust 23 Patienten von MACE betroffen (Kaplan-Meier-Schätzer: 32,9 %, 33,0 %, 42,5 %, 43,5 %, $p=0,005$; Abbildung 23b).

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob bei Patienten mit einem STEMI, die mit einer primären PCI behandelt wurden, ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des Hämoglobinverlustes während der Hospitalisierung und dem myokardialen Salvage Index, der LV-Funktion und der 1- bzw. 5-Jahres-Mortalität besteht. Darüber hinaus wurden weitere Laborparameter und Sekundärereignisse untersucht.

Die zentralen Ergebnisse der Studie können dabei folgendermaßen zusammengefasst werden:

1. Patienten mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl während der Hospitalisierung nach STEMI zeigten ein größeres Infarktareal (sowohl enzymatisch abgeschätzt als auch szintigrafisch gemessen) und einen geringeren myokardialer Salvage Index (als Maß für das gerettete Myokard) im Vergleich zu Patienten mit einem Hämoglobinverlust < 3 g/dl. Ein Hämoglobinverlust (pro g/dl) war mit einem 23 % schlechteren Salvage Index assoziiert.
2. Ein Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl war mit einer erhöhten 1- bzw. 5-Jahres-Mortalität assoziiert; es zeigte sich ein 173 Prozent höheres bzw. 92 Prozent höheres adjustiertes Sterberisiko innerhalb des ersten Jahres bzw. der ersten fünf Jahre nach PCI als in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust < 3 g/dl.
3. Die LV-EF bei Aufnahme und sechs Monate nach PCI war bei Patienten mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl geringer als bei Patienten mit einem Hämoglobinverlust < 3 g/dl. Die Regeneration der LV-EF nach sechs Monaten war in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl geringer ausgeprägt.
4. Bezüglich des Auftretens eines erneuten, nicht-tödlichen Myokardinfarktes innerhalb des ersten bzw. fünf Jahre nach PCI konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.
5. Es fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MACE und einem Hämoglobinverlust.

4.1 Myokardinfarkt und Blutungsereignisse

Blutungsereignisse stellen eine wichtige Ursache für einen Hämoglobinverlust während der Hospitalisierung dar. Bei Patienten mit Myokardinfarkt wird das Auftreten akuter Blutungskomplikationen durch verschiedene Faktoren begünstigt. Zum einen erhöht die medikamentöse Therapie des STEMI, bestehend aus einer DAPT in Kombination mit einem parenteralen Antikoagulans, das Blutungsrisiko (Deshpande, Admane et al. 2018). Darüber hinaus stellen die Zugangswege für invasive Prozeduren wie der PCI eine potenzielle Blutungsquelle dar (Kwok, Rao et al. 2014, Bundhun, Janoo et al. 2016). Das Blutungsrisiko im Rahmen einer PCI hängt dabei unter anderem von dem Ort des Zugangs ab, wobei das Risiko einer Blutung bei einem transfemoralem Zugang höher ist als bei einem transradialen Zugang (Gargiulo, Giacoppo et al. 2022). Darüber hinaus ist ein femoraler Zugang auch mit einer höheren Rate an vaskulären Komplikationen und MACE sowie einer höheren Mortalität assoziiert (Chiarito, Cao et al. 2021). Da der transfemorale Zugang den klassischen Weg und zum Zeitpunkt der Patientenakquise den Standard darstellte, ist davon auszugehen, dass die PCI bei einem Großteil des Patientenkollektivs dieser Arbeit transfemoral durchgeführt wurde. Dies könnte das Auftreten von Blutungskomplikationen und damit auch die Stärke eines Hämoglobinverlustes während der Hospitalisierung beeinflusst haben.

Bei Patienten mit Myokardinfarkt treten Blutungskomplikationen, die mit einem starkem Hämoglobinverlust einhergehen, im Vergleich zu einem leichten Hämoglobinverlust nur selten auf, was durch die folgenden Zahlen verdeutlicht wird: Abhängig von Patientenkollektiv, periprozeduralem Vorgehen und Definition einer manifesten Blutung variieren die Angaben in der Literatur zwischen einem und zehn Prozent (Holroyd, Mustafa et al. 2015).

Innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs erlitt der Großteil der Patienten (74 Prozent) während der Hospitalisierung nach STEMI lediglich einen „minimalen“ Hämoglobinverlust von bis zu 3 g/dl. Drei Prozent der Patienten zeigten „keinen“ Hämoglobinverlust, 18 Prozent einen „minor“ Verlust (≥ 3 g/dl bis < 5 g/dl) und fünf Prozent einen „major“ Verlust (≥ 5 g/dl). Diese Verteilung steht in Einklang mit anderen Studien, bei denen Patienten mit ACS in die oben genannten Gruppen eingeteilt wurden und ebenfalls circa drei Viertel der Patienten in die Gruppe mit „minimalem“ Hämoglobinverlust entfielen, während sich das übrige Viertel auf die anderen drei

Gruppen verteilte (Leonardi, Gragnano et al. 2021, Ndrepepa, Neumann et al. 2021). Informationen darüber, inwiefern dieser Hämoglobinverlust durch Blutungsereignisse verursacht war, lagen nicht vor und konnten daher im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht werden.

4.2 Myokardinfarkt und Anämie

Eine Anämie ist definiert als ein pathologischer Zustand, bei dem aufgrund eines Mangels an Hämoglobin die Kapazität zum Transport von Sauerstoff vermindert ist (Greenburg 1996). Patienten, die unter einer Anämie leiden, können daher aufgrund des reduzierten Angebots an Hämoglobin und Sauerstoff in Form von Blässe, Leitungsminderung und auch Dyspnoe symptomatisch werden (Goodnough and Panigrahi 2017).

Eine Anämie kann darüber hinaus auch dazu beitragen, dass die myokardiale Ischämie im Rahmen eines Myokardinfarktes noch verstärkt wird (Sabatine, Morrow et al. 2005). Ursächlich hierfür sind zwei Mechanismen: Im Zuge eines Myokardinfarktes führt eine Reduktion des koronaren Blutflusses zu einer kompensatorischen Erhöhung der myokardialen Sauerstoffextraktion. Diese kann bei Patienten mit Anämie im Gegensatz zu Patienten mit einem normwertigen Hämoglobin allerdings nur wenig gesteigert werden, da sie unter normalen Umständen schon sehr hoch ist (Rousseau, Yan et al. 2010). Außerdem verursacht eine Anämie eine Erhöhung des Sympathikotonus, um durch ein gesteigertes Herzminutenvolumen eine adäquate systemische Sauerstoffversorgung sicherzustellen (Metivier, Marchais et al. 2000). Der dadurch bedingte Anstieg von Herzfrequenz und Kontraktionskraft steigert aber wiederum auch den myokardialen Sauerstoffverbrauch (Boerth, Covell et al. 1969).

Eine Anämie kann bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt häufig beobachtet werden (Anker, Voors et al. 2009). Diese kann dabei entweder schon zum Zeitpunkt der Aufnahme bestehen oder erst im Verlauf der Hospitalisierung auftreten.

In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit zeigten 127 der 1204 Patienten (10,6 %) zum Zeitpunkt der Aufnahme gemäß Definition der WHO eine Anämie. Im Verlauf der Hospitalisierung zeigten dann 697 der 1204 Patienten (57,9 %) eine Anämie. Diese Daten stehen im Einklang mit vorangegangenen Studien, bei denen der Anteil der Patienten mit

Anämie während der Hospitalisierung von circa 20 Prozent auf 50 Prozent anstieg (Aronson, Suleiman et al. 2007).

Der Anstieg des Anteils an Patienten mit einer Anämie kann dadurch erklärt werden, dass circa 97 Prozent der Patienten im Verlauf der Hospitalisierung einen Hämoglobinverlust erlitten. Besonders deutlich wird dieser Zusammenhang bei Betrachtung der Gruppe mit einem „major“ Hämoglobinverlust: Während zum Zeitpunkt der Aufnahme nur 1,6 % der Patienten eine Anämie aufwiesen, stieg dieser Anteil im Laufe der Hospitalisierung auf 98,4 % an.

Ein Hämoglobinverlust während der Hospitalisierung bzw. eine neu aufgetretene Anämie kann dabei durch akute Blutungskomplikationen bedingt sein, deren Auftreten durch die im Rahmen eines Myokardinfarktes durchgeführten Therapiemaßnahmen begünstigt werden (vergleiche 4.1). Aber auch andere Faktoren wie eine Hämodilution durch Volumenüberladung oder eine inflammatorisch bedingte Suppression der Hämatopoese können zu einem Abfall des Hämoglobins führen (Means 1995, Androne, Katz et al. 2003). In der vorliegenden Studie fielen das Hämoglobin und auch der Hämatokrit vor allem innerhalb der ersten beiden Tage nach PCI ab. Bei der Interpretation beider Werte ist zu beachten, dass Werte unterhalb der Norm dabei nicht zwangsläufig durch eine echte Anämie bedingt sein müssen, da sowohl das Hämoglobin als auch der Hämatokrit von dem Volumenstatus des Patienten abhängig sind. So könnten erhöhte Werte beispielsweise durch eine Dehydratation des Patienten und erniedrigte Werte durch einen Überschuss an Plasmavolumen bedingt sein (Billett 1990). Dass der Abfall beider Werte vor allem zu Beginn der Hospitalisierung zu beobachten war, könnte dadurch begründet sein, dass viele der oben genannten Ursachen für einen Hämoglobinverlust unmittelbar im Zusammenhang mit der initialen Therapie eines STEMIs stehen.

Eine Anämie während der Hospitalisierung im Rahmen eines ACS war in der Vergangenheit oft mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Archbold, Balami et al. 2006, Aronson, Suleiman et al. 2007, Tsujita, Nikolsky et al. 2010, Lee, Fang et al. 2017). Salisbury et al. beschrieben, dass von 2909 Patienten der Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status (TRIUMPH) Studie, die bei Aufnahme einen normwertigen Hämoglobinwert zeigten, circa 26 Prozent eine moderate bis schwere Anämie entwickelten (Hämoglobin <11 g/dl). Diese Patienten zeigten eine höhere 1-Jahres-Mortalität und einen schlechteren

Gesundheitsstatus als Patienten ohne oder mit lediglich einer leichten Anämie (Hämoglobin >11 g/dl) (Salisbury, Alexander et al. 2010). Moghaddam et al. untersuchten 1919 STEMI-Patienten, die durch eine PCI therapiert wurden und von denen 322 (16,8 %) bei Aufnahme eine Anämie aufwiesen. Bei diesen Patienten konnte, verglichen mit denen, die keine Anämie aufwiesen, eine längere Dauer der Hospitalisierung sowie eine höhere Rate an Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock und größeren Blutungsereignissen beobachtet werden (Moghaddam, Wong et al. 2018). Ein größeres periinterventionelles Blutungsrisiko bei Patienten mit ACS, die eine Anämie aufwiesen, wurde zuvor schon in einigen weiteren Studien beobachtet (Manoukian, Feit et al. 2007, Voeltz, Patel et al. 2007). Der Einfluss des Hämoglobins auf das Blutungsrisiko wird noch einmal verdeutlicht durch einen 2019 durch die Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR)-Gruppe veröffentlichten Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos von Patienten, die sich einer PCI unterziehen: So wurde eine milde Anämie als minor Kriterium, eine Anämie mit einem Hämoglobin unter 11 g/dl sogar als major Kriterium für ein hohes Blutungsrisiko definiert (Urban, Mehran et al. 2019).

Einen möglichen Erklärungsansatz, auf welche Weise eine Anämie das Outcome nach Myokardinfarkt beeinflussen kann, liefern dabei folgende Überlegungen: Neben den oben genannten pathophysiologischen Auswirkungen eines verminderten Sauerstoffangebots im Rahmen einer Anämie kann auch das gehäufte Auftreten von Komplikationen während der Hospitalisierung wie Blutungsereignisse, Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock zu einem schlechteren Outcome beitragen. Außerdem sind Patienten mit Anämie öfter an Komorbiditäten wie arterieller Hypertension, Hypothyreose, Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz und rheumatologischen Erkrankungen erkrankt (Mamas, Kwok et al. 2016, Gandhi, Hagans et al. 2017). Darüber hinaus könnte auch eine aus Sorge vor Blutungskomplikationen nicht leitliniengerecht durchgeführte Behandlung der Patienten mit Anämie zu einem schlechteren Outcome beitragen. So beschrieben Mamas et al. in einer großen retrospektiven Studie, die 422.855 Patienten mit ACS untersuchte, dass Patienten mit einer Anämie weniger oft leitliniengerecht Medikamente zur Sekundärprävention verschrieben bekamen (Mamas, Kwok et al. 2016).

4.3 Transfusion im Rahmen eines Myokardinfarktes

Zur Behandlung einer Anämie bei Patienten mit Myokardinfarkt stehen vor allem die folgenden drei Therapien zur Auswahl: Transfusion von EKs, Gabe von Erythropoese-stimulierende Substanzen und Eisensubstitution (Qaseem, Humphrey et al. 2013). Die Transfusion von EKs stellt dabei den schnellsten und direktesten Weg dar, das Hämoglobin anzuheben und wird daher häufig zur Behandlung einer akuten Anämie gewählt (Stucchi, Cantoni et al. 2018). Ob und zu welchem Zeitpunkt die Patienten des vorliegenden Kollektivs eine Transfusion von EKs erhalten haben, wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht und lässt Raum für weiterführende Studien. Eine standardisierte Empfehlung, ab welchem Hämoglobinwert bei Patienten mit ACS transfundiert werden sollte, existiert derzeit noch nicht, obwohl bis zu zehn Prozent dieser Patienten während der Hospitalisierung eine Transfusion von EKs erhalten (Collet, Thiele et al. 2020).

Verschiedene Studien verglichen in der Vergangenheit eine restriktive mit einer liberalen Transfusionsstrategie, wobei vor allem kritisch kranke Patienten auf der Intensivstation (inklusive Patienten mit ACS) untersucht wurden. Bei einer restriktiven Herangehensweise wird die Indikation zur Transfusion von EKs bei einem Hämoglobin $<7-8$ g/dl gestellt, bei einer liberalen dahingegen schon bei einem Hämoglobin $<9-10$ g/dl. In diesen Studien zeigte sich, dass eine restriktive Strategie der liberalen Strategie in Bezug auf das Outcome der Patienten nicht unterlegen, teilweise sogar überlegen war (Hebert, Wells et al. 1999, Carson, Guyatt et al. 2016). So veröffentlichten Ducrocq et al. kürzlich eine randomisierte klinische Studie, die 668 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt und Hämoglobinwerten zwischen 7 g/dl und 10 g/dl untersuchte. Die Patienten wurden zufällig einer restriktiven bzw. einer liberalen Strategie zugeteilt, wobei die Indikation zur Transfusion bei einem Hämoglobin unter 8 g/dl bzw. unter 10 g/dl gestellt wurde. In Bezug auf das Auftreten von MACE (Tod, Schlaganfall, erneuter Myokardinfarkt, Notfall-Revaskularisation) war die restriktive der liberalen Strategie nach 30 Tagen nicht unterlegen (Ducrocq, Gonzalez-Juanatey et al. 2021).

4.4 Myokardinfarkt und Thrombozyten

Thrombozyten spielen nicht nur eine herausragende Rolle bei der Pathogenese eines Myokardinfarktes (vergleiche 1.7), sie scheinen auch das Outcome nach Myokardinfarkt zu beeinflussen. So waren erhöhte Thrombozytenzahlen in der Vergangenheit bei

Patienten mit STEMI mit dem Auftreten eines Reinfarktes, der Entwicklung von Arrhythmien oder einer Herzinsuffizienz und einer höheren Sterblichkeit assoziiert (Paul, Sen et al. 2010). In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass sich neben erhöhten Thrombozytenzahlen auch verminderte Thrombozytenzahlen zum Zeitpunkt der Krankenhausvorstellung negativ auf das Überleben von Patienten mit Myokardinfarkt auswirken können (Song, Ahn et al. 2020).

Dieser Umstand kann dabei folgendermaßen erklärt werden: Thrombozyten sind in der Lage, die Inflammation im Rahmen eines Myokardinfarktes durch Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren noch zu verstärken (Chen, Zhong et al. 2020). Es konnte gezeigt werden, dass solch eine verstärkte Inflammation bei hohen Thrombozytenzahlen per se mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (Nikolsky, Grines et al. 2007). Niedrige Thrombozytenzahlen bei Aufnahme werden dahingegen oft bei Patienten höheren Lebensalters und bei Patienten mit Begleiterkrankungen (zum Beispiel Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz) beobachtet, was das Outcome ebenfalls negativ beeinflussen kann (Goliasch, Forster et al. 2013, Yadav, Genereux et al. 2016).

Neben der Thrombozytenzahl bei Aufnahme, bei der sich innerhalb der Gruppen „kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust kein signifikanter Unterschied feststellen ließ, wurde im Rahmen dieser Arbeit auch der Verlauf der Thrombozytenzahl während der Hospitalisierung betrachtet. Die Thrombozytenzahl fiel dabei, ähnlich wie das Hämoglobin, vor allem innerhalb der ersten drei Tage nach PCI ab und könnte über gleiche Mechanismen (Blutverlust durch Therapiemaßnahmen, Hämodilution durch Volumentherapie) erklärt werden. Darüber hinaus könnte auch ein Verbrauch der Thrombozyten durch die im Rahmen eines Myokardinfarktes gesteigerte Ausbildung von Thrombozytenaggregaten zu einem Absinken beigetragen haben (Funck-Jensen, Dalsgaard et al. 2013). Im weiteren Verlauf der Hospitalisierung konnte ein Anstieg der Thrombozytenzahlen auf ein Niveau oberhalb des Ausgangswertes beobachtet werden. Ein reaktiver Anstieg der Thrombozytenzahlen nach Myokardinfarkt wurde zuvor schon in weiteren Studien festgestellt (Fagher, Sjogren et al. 1985, Fu, Wang et al. 2019). Dieser Umstand könnte durch eine verstärkte Freisetzung von Thrombozyten aus der Milz oder auch durch eine gesteigerte Thrombopoese erklärt werden, welche durch die Aktivierung des Sympathikus im Rahmen eines Stressereignisses (wie beispielsweise einem Myokardinfarkt) getriggert werden kann (Aster 1966, Chen, Du et al. 2016).

4.5 Inflammation nach Myokardinfarkt

Wie zuvor beschrieben stellt eine verstärkte Inflammation bei Patienten mit Myokardinfarkt einen Risikofaktor für ein schlechteres Outcome dar. So konnte bei Patienten mit Myokardinfarkt und erhöhtem CRP bei Aufnahme ein höheres Risiko für das Auftreten von MACE und eine erhöhte Mortalität beobachtet werden (Ortolani, Marzocchi et al. 2008, Lucci, Cosentino et al. 2020). Ndrepepa et al. untersuchten 2009 den Zusammenhang zwischen der Leukozytenzahl und der Mortalität bei 4329 Patienten mit ACS, die zwischen 1997 und 2006 mit einer PCI behandelt wurden. Es konnte gezeigt werden, dass erhöhte Leukozytenzahlen sowohl mit einer erhöhten Mortalität nach 30 Tagen als auch nach einem Jahr assoziiert waren (Ndrepepa, Braun et al. 2009). Das CRP und auch die Leukozytenzahl fungierten hierbei als Surrogatparameter für eine Inflammation.

Inwiefern erhöhte Entzündungsparameter das Outcome bei Patienten mit Myokardinfarkt verschlechtern können, ist nicht abschließend geklärt. Einen Erklärungsansatz liefern aber folgende Überlegungen: Einerseits wird ein erhöhtes CRP oft bei alten Patienten und bei Patienten mit Niereninsuffizienz beobachtet; diese Faktoren allein sind mit einem schlechten Überleben assoziiert (Panichi, Migliori et al. 2001, Wyczalkowska-Tomasik, Czarkowska-Paczek et al. 2016). Andererseits könnten erhöhte Entzündungsparameter auch direkt das Outcome beeinflussen. So kann es durch erhöhte Leukozytenzahlen unter anderem durch die verstärkte Ausschüttung von Mediatoren zu einer Beschädigung der die Koronargefäße kommen, eine Hyperkoagulabilität induziert werden und auch ein größeres Infarktareal beobachtet werden (Madjid, Awan et al. 2004).

Die stärkste Inflammation nach Myokardinfarkt konnte in der Gruppe mit „major“ Hämoglobinverlust beobachtet werden. Sowohl die maximale Leukozytenzahl als auch das CRP am dritten Tag nach PCI waren in dieser Gruppe höher als in den Gruppen „kein“, „minimaler“ und „minor“ Hämoglobinverlust. Ursache hierfür könnte ein durch inflammatorische Prozesse verursachter Hämoglobinverlust darstellen. Es konnte gezeigt werden, dass proinflammatorische Mediatoren die Erythropoese und die Sensitivität gegenüber Erythropoetin reduzieren können und so zu einem verminderten Hämoglobinwert beitragen können (Weiss and Goodnough 2005, Keel and Abkowitz 2009). Aber auch die direkte Zerstörung von Erythrozyten, die sich bereits am Ende ihrer Lebensspanne befinden, kann im Rahmen einer Inflammation einen Hämoglobinverlust

bewirken (Adamson 2014). Ein Hämoglobinverlust nach Myokardinfarkt könnte also neben den oben genannten Ursachen wie Blutungskomplikationen nach PCI zumindest zum Teil auch durch eine Inflammation verstärkt bzw. verursacht werden (Steinvil, Banai et al. 2012).

4.6 Myokardialer Salvage Index nach Myokardinfarkt

Der myokardiale Salvage Index wurde im Rahmen dieser Arbeit aus dem szintigraphisch bestimmten initialen Risikoareal und der tatsächlichen Infarktgröße berechnet und stellt neben einem Maß für die Effektivität einer revaskularisierenden Therapie auch einen prognostischen Faktor für das Outcome nach Myokardinfarkt dar (Ndrepepa, Mehilli et al. 2004). So ist ein niedriger Salvage Index bei Patienten mit STEMI mit dem Auftreten von MACE, der Entwicklung einer Herzinsuffizienz und einer höheren Langzeitmortalität assoziiert (Eitel, Desch et al. 2011, Zhang, Ma et al. 2022).

Im Zuge dieser Studie zeigte sich bei Patienten mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl ein signifikant größeres Infarktareal verglichen mit Patienten mit einem Hämoglobinverlust < 3 g/dl. Dies war sowohl bei der Abschätzung der Infarktgröße mittels Biomarker als auch bei der szintigraphischen Bestimmung mittels SPECT der Fall.

Als Biomarker zur Abschätzung der Infarktgröße wurde hierbei neben der maximal gemessenen CK-MB auch das maximal gemessene Troponin T ausgewertet. Diese Vorgehensweise beruht auf verschiedenen Studien, die zeigen konnten, dass beide Marker gleichermaßen mit der szintigraphisch bestimmten Infarktgröße übereinstimmen und somit alternativ zur Abschätzung der Infarktgröße herangezogen werden können (Chia, Senatore et al. 2008, Byrne, Ndrepepa et al. 2010).

Die Beobachtungen bezüglich des Zusammenhangs zwischen einem größeren Infarktareal und einem starken Hämoglobinverlust werden durch eine 2010 von Hu et al. publizierte experimentelle Studie unterstützt. Die Autoren stellten bei Untersuchungen im Tiermodell fest, dass eine Anämie bei Myokardinfarkt mit einem vergrößerten Infarktareal und einer verschlechterten kardialen Funktion assoziiert war (Hu, Xenocostas et al. 2010). Hermanides et al. veröffentlichten 2010 eine große klinische Studie, die 4717 Patienten untersuchte, die zwischen 1991 und 2004 bei STEMI mittels primärer PCI behandelt wurden. Bei diesen Patienten war ein Hämoglobinverlust über 3 g/dl innerhalb

der ersten 48 Stunden nach Aufnahme mit einer größeren enzymatisch abgeschätzten Infarktgröße assoziiert (Hermanides, Ottervanger et al. 2010). Wie in Abschnitt 3.6.1 gezeigt wurde, steht dies in Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, die jedoch um eine Beurteilung des myokardialen Salvage Index erweitert wurde.

Der Zusammenhang zwischen einem höheren Hämoglobinverlust mit einem größeren Infarktareal während Hospitalisierung nach STEMI ist ein Indiz für die oben genannte These, dass ein Hämoglobinverlust über ein vermindertes Sauerstoffangebot die myokardiale Ischämie noch verstärken könnte (vergleiche Abschnitt 4.2).

Dieser Umstand, dass bei erhöhtem Hämoglobinverlust ein niedrigerer Salvage Index beobachtet wurde, zeigte sich schon bei einer Aufteilung des Patientenkollektivs in vier Gruppen, wobei bei Patienten mit einem „minor“ Hämoglobinverlust (≥ 3 bis < 5 g/dl) ein signifikant kleinerer Salvage Index beobachtet wurde als bei Patienten der Gruppen „kein“ und mit „minimalem“ Hämoglobinverlust. Ein Hämoglobinverlust stellte in dieser Arbeit einen unabhängigen Prädiktor für einen schlechten Salvage Index dar (OR 1,22 in der univariaten bzw. 1,23 in der multivariaten Analyse, jeweils $p < 0,001$; vergleiche logistische Regression Abschnitt 3.6.3).

Letztlich ist die zugrundeliegende Arbeit und die daraus entstandene Veröffentlichung von Dutsch et al. die erste, die einen Zusammenhang zwischen einem Hämoglobinverlust während der Hospitalisierung nach STEMI und dem myokardialen Salvage Index zeigt (Dutsch, Graesser et al. 2022).

Allerdings sind in diesem Zusammenhang auch einige Limitationen zu nennen, vor deren Hintergrund man oben genannte Aussagen einordnen sollte. Zunächst wurden im Rahmen dieser Arbeit Patienten betrachtet, die bei STEMI mittels primärer PCI behandelt wurden und kein Patientenkollektiv, das spezifisch für die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Hämoglobinverlust und Infarktgröße oder der Langzeitprognose akquiriert wurde bzw. im Rahmen einer randomisierten Studie untersucht wurde. Somit lässt sich also keine abschließende Aussage treffen, sondern lediglich eine Hypothese generieren.

Zudem ist, bedingt durch den Zeitraum, in dem die Patienten behandelt wurden (Anfang der 2000er Jahre), das periprozedurale und interventionelle Vorgehen sowie die Therapie teilweise von den heute gültigen Standards abweichend. So wurde ein Großteil der

Patienten statt mit den aktuell empfohlenen P2Y₁₂-Inhibitoren Prasugrel oder Ticagrelor mit dem weniger potenten Clopidogrel behandelt. Zudem kamen auch Substanzen zum Einsatz, deren Verwendung heute aufgrund von hämatologischen Nebenwirkungen (Ticlopidin) und der Gefahr einer verstärkten Ischämie (Dipyridamol) nicht mehr empfohlen ist (Kaul and Mansoor 2012, Balakumar, Nyo et al. 2014).

Neben den verwendeten Medikamenten unterschieden sich die damaligen Standards auch in Bezug auf die verwendeten Stents und deren Einbringungsart. So wurden, überwiegend transfemoral eingebracht, häufig noch BMS anstelle der heute üblichen medikamentenbeschichteten Stents (Drug-Eluting Stents (DES) verwendet. DES sind mit Medikamenten beschichtet, die eine überschießende Gewebekonstruktion innerhalb des Stents hemmen. Daher ist bei der Verwendung eines solchen Stents das Risiko einer Stenose mit daraus resultierendem erneuten Myokardinfarkt geringer als bei der Verwendung von BMS (Wang, Wang et al. 2014).

Diese Faktoren könnten sich sowohl auf das Auftreten von Blutungskomplikationen und somit auch auf Infarktgröße und Salvage Index ausgewirkt haben als auch das Outcome der Patienten beeinflusst haben.

4.7 Langzeitüberleben von Patienten mit Myokardinfarkt

Die Auswirkungen eines Hämoglobinverlusts bei ACS auf die Langzeitmortalität wurden kürzlich bereits von zwei klinischen Studien untersucht. Die Autoren beschrieben eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität bei Patienten, die im Rahmen eines ACS durch eine PCI behandelt wurden und in der Folge einen Hämoglobinverlust erlitten, auch in der Abwesenheit von größeren Blutungsereignissen (Leonardi, Gragnano et al. 2021, Ndrepepa, Neumann et al. 2021). Diese Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit: Ein Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl war mit einer erhöhten Mortalität sowohl nach einem als auch nach fünf Jahren assoziiert. Das adjustierte Sterberisiko innerhalb der ersten fünf Jahre nach PCI war um 92 Prozent höher als in der Gruppe mit einem Hämoglobinverlust < 3 g/dl (vergleiche Cox-Regression Abschnitt 3.7.4).

Um zwischen einer vorübergehend erhöhten Mortalität durch akute Folgen eines Blutverlustes und einer erhöhten Langzeitmortalität per se zu unterscheiden, wurde eine Landmark-Analyse durchgeführt. Hierbei wurden früh auftretende Todesfälle (innerhalb

der ersten 30 Tage nach PCI) mit spät auftretenden (mehr als 30 Tage nach PCI) verglichen. Die Gruppe mit einem „major“ Hämoglobinverlust zeigte dabei innerhalb der ersten 30 Tage nach PCI die höchste Mortalität. Wurden allerdings nur Ereignisse betrachtet, die mehr als 30 Tage nach PCI auftraten, war sowohl nach einem Jahr als auch nach fünf Jahren die höchste Mortalität in der Gruppe mit einem „minor“ Hämoglobinverlust zu finden; die niedrigste Mortalität fünf Jahre nach PCI zeigte die Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust. Hierbei könnte es sich aber um ein statistisches Phänomen handeln, das durch die stark voneinander abweichenden Gruppengrößen (34 Patienten „kein“, 894 Patienten mit „minimalem“, 214 Patienten mit „minor“ und 61 Patienten mit „major“ Hämoglobinverlust) zustande kommt.

Ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Mortalität früh nach ACS und einem Hämoglobinverlust wurde bereits in einigen weiteren Studien gezeigt. Manoukian et al. beschrieben beispielsweise in einer Studie mit 13819 Patienten, dass das Auftreten einer starken Blutung mit einer sechsfach höheren Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach invasiver Therapie eines ACS assoziiert war (Manoukian, Feit et al. 2007). Während die Datenlage bezüglich einer erhöhten früh auftretenden Mortalität überwiegend übereinstimmt, liefern Studien bezüglich der Langzeitmortalität nach Blutungsereignissen widersprüchliche Ergebnisse: So konnten verschiedene Untersuchungen zwar eine erhöhte Mortalität unmittelbar nach einem Blutungsereignis beobachten, mehr als 30 bzw. 40 Tage danach ergab sich allerdings kein signifikanter Zusammenhang mehr (Hochholzer, Wiviott et al. 2011, Kikkert, Zwinderman et al. 2013). Auch Eikelboom et al. analysierten in einem großen Patientenkollektiv die Auswirkungen eines Hämoglobinverlustes bei Patienten mit ACS. Sie stellten fest, dass die Gefahr für Patienten mit ACS nach einer Blutung zu sterben innerhalb der ersten 30 Tage am größten ist und stark abnimmt, wenn dieser Zeitraum überlebt wird (Eikelboom, Mehta et al. 2006). Im Gegensatz dazu fanden Ndrepepa et al. auch ein Jahr nach PCI noch eine erhöhte Mortalität bei Patienten, die ein Blutungsereignis erlitten hatten. Das Risiko war aber auch hier deutlich geringer als innerhalb der ersten 30 Tage (Ndrepepa, Guerra et al. 2015).

Auf welche Weise ein Abfall des Hämoglobins zu einer erhöhten Mortalität führen kann, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar. Eine Erklärung hierfür könnte die verstärkte Aktivierung des sympathischen Nervensystems liefern, die auf einen Blutverlust folgt. Diese begünstigt ein myokardiales Remodeling, welches bei Patienten mit

Myokardinfarkt eng mit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz und einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Pfeffer and Braunwald 1990, Bolognese, Neskovic et al. 2002, Gardner, Ripplinger et al. 2016). Eine erhöhte Mortalität durch eine Herzinsuffizienz könnte aber nicht nur im Rahmen einer Blutung auftreten. Auch eine exzessive Volumentherapie bei kardiogenem Schock könnte über einen Verdünnungseffekt einen Zusammenhang zwischen Blutungsereignis und einer höheren Mortalität vorgetäuscht haben (Cotter, Metra et al. 2008). Daneben können auch Vorerkrankungen, die mit einem Hämoglobinverlust in Verbindung stehen, die Mortalität der Patienten beeinflussen. So könnten beispielsweise hämorrhagische Diathesen das Auftreten von Blutungskomplikationen begünstigt haben und chronische Blutungen wie eine Ulcus-Blutung zu einem Hämoglobinverlust während der Hospitalisierung geführt haben. Zudem konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass Patienten, die im Rahmen eines ACS Blutungsereignisse erleben, häufig älter sind und auch mehr Komorbiditäten aufweisen als Patienten, bei denen es zu keiner Blutung kommt (Spencer, Moscucci et al. 2007). All diese Erkrankungen sind per se mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Bytyci and Bajraktari 2015, Malmi, Kautiainen et al. 2016, Hassan, Monahan et al. 2021). Der Umstand, dass die genannten Erkrankungen oft chronisch verlaufen, könnte ein Persistieren einer erhöhten Mortalität nach Blutungsereignissen auch über die Akutphase hinaus erklären. Daten über das Vorliegen dieser Erkrankungen (Herzinsuffizienz, hämorrhagische Diathesen, chronische Blutungen) innerhalb des Patientenkollektivs wurden im Rahmen der zugrundeliegenden Arbeit aber nicht erhoben.

Zusätzlich dazu muss beim Auftreten von größeren Blutungsereignissen oft auch die Thrombozytenaggregationshemmung pausiert werden, was ein erhöhtes Risiko für eine Stentthrombose mit sich bringt und dadurch die Mortalität der Patienten noch erhöhen kann (Moalem, Baber et al. 2019). Und auch die Therapie eines Hämoglobinverlustes kann das Outcome nach Myokardinfarkt verschlechtern. So fanden Rao et al. in einer großen Metaanalyse von 24112 Patienten mit ACS einen Zusammenhang zwischen der Transfusion von EKs mit einer erhöhten Mortalität nach 30 Tagen (Rao, Jollis et al. 2004). Die Mechanismen, die für diesen Zusammenhang verantwortlich sind, sind derzeit noch nicht abschließend geklärt. Eine Möglichkeit stellt eine verstärkte Aktivierung der Thrombozyten nach einer Transfusion dar, was zu einer höheren Rate an ischämischen Ereignissen und damit zu einer höheren Mortalität führen könnte (Silvain, Abtan et al. 2014).

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Analyse dar und weist daher die mit diesem Studiendesign einhergehenden typischen Limitationen auf. Schlussendlich konnte im Zuge dieser Arbeit lediglich eine Assoziation zwischen einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl während der Hospitalisierung nach STEMI und einem geringeren Salvage Index und einer höheren 5-Jahres-Mortalität gezeigt werden, aber keine Kausalität. Daten zur Mortalität des Patientenkollektivs stimmen aber mit denen kürzlich durchgeführter Studien überein (Leonardi, Gragnano et al. 2021, Ndrepepa, Neumann et al. 2021).

4.8 Erneuter Infarkt nach überlebtem Myokardinfarkt

Ein erneuter Myokardinfarkt stellt ein einschneidendes Ereignis für Patienten mit STEMI dar und ist mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden (Kornowski, Goldbourt et al. 1993, Donges, Schiele et al. 2001). Daten bezüglich der Inzidenz eines erneuten Myokardinfarktes variieren je nach zugrundeliegendem Patientenkollektiv und Beobachtungszeitraum. So beschrieb eine große schwedische Studie mit 97254 Patienten, dass circa 14 Prozent der Patienten innerhalb der ersten drei Jahre nach Primäreignis einen erneuten Myokardinfarkt erlitten (Jernberg, Hasvold et al. 2015). Im Gegensatz dazu wurde im Zuge einer anderen Studie lediglich bei fünf Prozent der Patienten nach vier Jahren ein erneuter Myokardinfarkt festgestellt (Nakatani, Sakata et al. 2013). Kikkert et al. beobachteten innerhalb der ersten vier Jahre nach Myokardinfarkt ebenfalls bei circa 14 Prozent der Patienten einen Reinfarkt; dieser war sowohl mit einer erhöhten Mortalität als auch mit einer höheren Rate an Schlaganfällen und Blutungsereignissen assoziiert (Kikkert, Hoebbers et al. 2014).

Innerhalb des hier vorliegenden Patientenkollektivs zeigten circa drei Prozent der Patienten einen erneuten, nicht-tödlichen Myokardinfarkt innerhalb der ersten fünf Jahre nach Primäreignis. Zwischen den Gruppen „kein“, „minimaler“, „minor“ und „major“ Hämoglobinverlust ergab sich dabei sowohl ein Jahr als auch fünf Jahre nach PCI kein signifikanter Unterschied (vergleiche Abschnitt 3.8.1).

Derzeit existieren noch keine groß angelegten Studien, die primär die Auswirkungen eines Hämoglobinverlustes auf das Risiko eines Reinfarktes nach STEMI untersucht haben. Die bisher veröffentlichten Arbeiten zu diesem Thema, in welchen ein Reinfarkt lediglich als Nebenfaktor untersucht wurde, liefern keine eindeutigen Ergebnisse. So beobachteten Boden et al. innerhalb des ersten Jahres nach STEMI eine höhere Rate an

Reinfarkten bei Patienten, bei denen während der Hospitalisierung ein größeres Blutungsereignis dokumentiert wurde (5,8 % vs. 1,5 %) (Boden, Velders et al. 2013). Hermanides et al. fanden dahingegen sowohl 30 Tage als auch ein Jahr nach STEMI keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Blutverlustes und einem größeren Risiko für einen Reinfarkt (Hermanides, Ottervanger et al. 2010). In Zukunft sind also weitere Untersuchungen nötig, um diesen Sachverhalt näher zu beleuchten.

Derzeit steht allerdings schon fest, dass durch eine optimale Therapie der Patienten unter Verwendung von DES der neuen Generation und einer konsequenten Einnahme der DAPT die Anzahl an Reinfarkten reduziert werden kann (Raber, Kelback et al. 2012, Cutlip, Kereiakes et al. 2015, Ibanez, James et al. 2018).

4.9 MACE nach Myokardinfarkt

MACE sind Komposita der Folgen bei Patienten mit STEMI, wobei die Zahlen für das Auftreten von MACE zwischen circa fünf und 50 Prozent variieren (Poudel, Tejpal et al. 2019). Die starke Schwankung kann einerseits durch unterschiedliche Nachbeobachtungszeiträume erklärt werden und andererseits dadurch, dass derzeit noch keine allgemeingültige Definition existiert, welche Ereignisse als MACE zählen. Häufig inkludierte Ereignisse stellen Mortalität, nicht-tödlicher Reinfarkt, wiederkehrende AP, erneute PCI oder CABG und eine Hospitalisierung aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung wie einer Herzinsuffizienz dar (Tsai, Wang et al. 2017). Im Rahmen der zugrundeliegenden Arbeit wurde neben dem Todesfall des Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums auch ein erneuter, nicht-tödlicher Myokardinfarkt sowie eine Revaskularisation der initialen Läsion als MACE gewertet.

Ein Hämoglobinverlust während der Hospitalisierung war innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs signifikant mit dem Auftreten von MACE assoziiert. Die höchste Rate an MACE war sowohl ein als auch fünf Jahre nach STEMI in der Gruppe mit einem „major“ Hämoglobinverlust zu finden (Kaplan-Meier-Schätzer 43,5 % fünf Jahre nach STEMI).

Ähnliche Ergebnisse wurden zuvor schon in weiteren Studien beschrieben. So wurde sowohl bei Patienten mit ACS als auch bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt eine

reverse, J-förmige Assoziation zwischen dem Hämoglobinwert und dem Auftreten von MACE festgestellt: neben einem verminderten Hämoglobinwert war hier auch ein erhöhter Wert mit einem höheren Risiko für MACE assoziiert (Sabatine, Morrow et al. 2005, Feng, Zhao et al. 2011). Manoukian et al. fanden in der oben beschriebenen Studie außerdem, dass große Blutungsereignisse bei Patienten mit ACS nicht nur mit einer höheren Mortalität, sondern auch mit einem erhöhten Risiko einer Revaskularisation, eines erneuten Myokardinfarktes und einer Stentthrombose einhergingen (Manoukian, Feit et al. 2007).

Da MACE einen kombinierten Endpunkt aus Mortalität, Reinfarkt und Revaskularisation der initialen Läsion darstellen, kann der Zusammenhang zwischen einem Hämoglobinverlust nach STEMI und dem Auftreten von MACE mutmaßlich am ehesten durch eine erhöhte Mortalität erklärt werden, auf die in den vorherigen Unterpunkten bereits eingegangen wurde. So könnten neben einem verminderten Sauerstoffangebot und einer verstärkten Aktivierung des Sympathikus im Rahmen eines Blutverlustes auch Vorerkrankungen oder die Pausierung der Thrombozytenaggregationshemmung das Outcome der Patienten mit einem Hämoglobinverlust beeinflussen (vergleiche 4.2, 4.8).

4.10 LV-EF bei Patienten mit Myokardinfarkt

Die LV-EF ist die wichtigste Messgröße zur Abschätzung der systolischen Herzfunktion in der klinischen Praxis (Kusunose, Zheng et al. 2022). In der Leitlinie bezüglich des Managements von Patienten mit STEMI wird aufgrund der hohen prognostischen Relevanz die Bestimmung vor Entlassung aus dem Krankenhaus empfohlen (Ibanez, James et al. 2018). Verschiedene Studien konnten bereits zeigen, dass eine Regeneration der LV-Funktion nach Myokardinfarkt mit einer geringeren Langzeitmortalität assoziiert ist und umgekehrt (Dauw, Martens et al. 2021, Otero-Garcia, Cid-Alvarez et al. 2021).

In der zugrundeliegenden Arbeit zeigten Patienten mit einem „minor“ Hämoglobinverlust sowohl bei Aufnahme als auch nach sechs Monaten eine geringere LV-EF als Patienten mit einem „minimalen“ Verlust. Dieser Zusammenhang wurde bei dem Vergleich der Patienten mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl vs. < 3 g/dl noch stärker deutlich: Die LV-EF bei Aufnahme und nach sechs Monaten war bei Patienten mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl signifikant kleiner. Auch die Regeneration der LV-EF nach sechs Monaten war im Vergleich zur Gruppe mit einem Hämoglobinverlust < 3 g/dl

weniger stark ausgeprägt (Daten sowohl zur LV-EF bei Aufnahme als auch nach sechs Monaten lagen aber nur bei 37 Prozent der Patienten vor).

Diese Beobachtungen stehen in Einklang mit den zuvor beschriebenen Ergebnissen. So war bei den Patienten mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl auch ein geringerer Salvage Index und auch ein größeres Infarktareal zu finden als bei Patienten, die einen Hämoglobinverlust < 3 g/dl aufwiesen. Die Infarktgröße steht durch den verminderten Anteil an vitalem Myokard in direktem Zusammenhang mit der LV-Funktion, was die schlechtere Regeneration der LV-EF bei Patienten mit einem Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl begründen könnte (Sciagra, Imperiale et al. 2004).

Die geringere LV-EF sechs Monate nach PCI könnte in Hinblick auf die oben genannten Ergebnisse eine weitere Erklärung für eine höhere Mortalität der Patienten mit einem starken Hämoglobinverlust während der Hospitalisierung darstellen.

4.11 Ausblick

Ein Hämoglobinverlust während der Hospitalisierung nach STEMI stellt ein häufiges Problem dar und ist mit ernsthaften Folgen für die betroffenen Patienten assoziiert. Die Prävention von Blutungsereignissen spielt neben dem Auffangen der Folgen (zum Beispiel durch etwaige Transfusionen) daher eine herausragende Rolle bei der Behandlung von Patienten mit Myokardinfarkt.

Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Identifikation von Hochrisikopatienten: So gehen bestimmte Patientencharakteristika wie ein hohes Lebensalter, weibliches Geschlecht, arterielle Hypertension, Nierenerkrankungen und zuvor stattgefundenene Blutung mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher (Manoukian 2009). Aber auch die Wahl des Zugangs für die PCI und die verwendeten Medikamente zur Hemmung der Blutgerinnung beeinflussen das Blutungsrisiko (Alexander and Peterson 2010, Mehta, Jolly et al. 2012).

Obwohl viele verschiedene Scores zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei Myokardinfarkt existieren, ist die Erhebung eines solchen für Patienten mit STEMI im Gegensatz zu denen mit NSTEMI bisher noch nicht in den Leitlinien verankert (Ibanez, James et al. 2018, Collet, Thiele et al. 2020). In diesem Zusammenhang könnte in Zukunft

ein 2019 durch die ARC-HBR-Gruppe veröffentlichter Score standardmäßig angewendet werden. Dieser definiert major und minor Kriterien, die einen Hinweis auf ein hohes Blutungsrisiko bei PCI geben können. Dabei werden neben dem Alter und Vorerkrankungen der Patienten auch vorausgegangene Blutungsereignisse, die Medikation und der Hämoglobinwert berücksichtigt (Urban, Mehran et al. 2019). Mehrere Autoren haben sich dem Thema bereits angenommen. Sie schlagen unter anderem Änderungen vor, wie der recht aufwändig zu bestimmende Score für die klinische Praxis angepasst und vereinfacht werden könnte (Ueki, Bar et al. 2020, Montalto, Munafo et al. 2022, Silverio, Di Maio et al. 2022). Ob und in welcher Form die Kriterien der ARC-HBR-Gruppe in Zukunft zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten mit STEMI in die Leitlinie aufgenommen werden, bleibt also abzuwarten.

Neben der Einschätzung des Blutungsrisikos stellt auch die Ermittlung der Prognose einen wichtigen Schritt bei der Behandlung von Patienten mit Myokardinfarkt dar, da sie eine zentrale Rolle für ein personalisiertes Management dieser Patienten spielt (Garcia-Osuna, Sans-Rosello et al. 2022). Die Leitlinie sieht bisher neben einer initialen Risikoeinschätzung, die schon vor der Reperfusion stattfinden sollte, eine erneute Beurteilung vor der Entlassung der Patienten vor (Ibanez, James et al. 2018). Initial wird dabei vor allem der Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)-Score verwendet, der schnell verfügbare Variablen wie das Alter sowie klinische und laborchemische Parameter verwendet, um die Mortalität von Patienten mit ACS abzuschätzen (Fox, Fitzgerald et al. 2014). Die Evaluation des Langzeitrisikos vor der Entlassung der Patienten beinhaltet neben angiographischen Parametern (LV-EF, Schwere der KHK, Grad der Revaskularisation, residuale Ischämie) auch laborchemische Werte (Gesamtcholesterin, LDL, High-density Lipoprotein (HDL), Triglyceride, Glucose, Kreatinin bzw. GFR) und das Auftreten von Komplikationen während der Hospitalisierung (Ibanez, James et al. 2018). Aufgrund der prognostischen Relevanz eines Hämoglobinverlustes sollte erwogen werden, ob dieser in Zukunft ebenfalls im Rahmen einer Risikoabschätzung berücksichtigt werden sollte.

Die Erkenntnis, dass ein akuter Hämoglobinverlust während der Hospitalisierung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist, könnte auch die zukünftige Behandlung der Patienten mit STEMI beeinflussen.

Da es bisher wenig große, randomisierte kontrollierte Studien bezüglich Transfusionen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt gibt, wird in den Leitlinien in Einklang mit den zuvor beschriebenen Erkenntnissen eine restriktive Strategie empfohlen (Collet, Thiele et al. 2020). Basierend auf dem Zusammenhang zwischen einem Hämoglobinverlust und einer erhöhten Mortalität der Patienten mit STEMI sollte in Erwägung gezogen werden, dass eine Transfusion in Zukunft nicht nur durch das Vorhandensein einer Anämie, sondern auch aufgrund eines Hämoglobinverlusts indiziert werden kann. Somit könnte ein dynamischer Parameter einem statischen Parameter überlegen sein. Die Frage, ob eine Transfusion die negativen Effekte eines Hämoglobinverlusts ≥ 3 g/dl auf das Outcome der Patienten verhindern kann, lässt Raum für zukünftige Studien.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Das akute Koronarsyndrom (iAP, NSTEMI, STEMI) stellt eine häufige Ursache für Morbidität und Mortalität dar. Patienten mit STEMI haben nicht selten begleitend zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Anämie. Häufig kann es während der Hospitalisierung auch zu Blutverlusten kommen. In Summe könnten die fehlenden Sauerstoffträger die myokardiale Ischämie im Rahmen des STEMI aggravieren und möglicherweise sowohl die Herzfunktion als auch das Langzeitüberleben beeinflussen. Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass ein Hämoglobinverlust von ≥ 3 g/dl während der Hospitalisierung nach STEMI mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität assoziiert ist. Kaum bekannt sind jedoch die Auswirkungen eines Hämoglobinverlustes auf die myokardiale Regeneration und die Langzeitmortalität nach STEMI. Diese Studie untersuchte daher den Zusammenhang zwischen einem Hämoglobinverlust und dem myokardialen Salvage Index sowie der 5-Jahres-Mortalität bei Patienten, die bei STEMI mit einer perkutanen Koronarintervention (PCI) behandelt wurden.

Methodik: Diese Studie stellt eine Registerstudie dar. Das Patientenkollektiv umfasst ausschließlich Patienten mit STEMI, die mittels primärer PCI behandelt wurden. Ein Hämoglobinverlust wurde als Differenz zwischen dem erfassten Hämoglobinwert bei Aufnahme und dem niedrigsten Hämoglobinwert, der während der Hospitalisierung dokumentiert wurde (Hämoglobin-Nadir), definiert. Ausgehend davon wurden die Patienten in vier Gruppen eingeteilt: „kein“ Verlust, „minimaler“ Verlust (Differenz < 3 g/dl), „minor“ Verlust (Differenz ≥ 3 g/dl bis < 5 g/dl) und „major“ Verlust (Differenz ≥ 5 g/dl). Das myokardiale Risikoareal und die tatsächliche Infarktgröße wurden szintigraphisch mittels Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) zu zwei Zeitpunkten bestimmt (vor und nach PCI). Primäre Endpunkte waren der myokardiale Salvage Index und die 5-Jahres-Mortalität, sekundäre Endpunkte stellten die 1-Jahres-Mortalität, die LV-Funktion nach sechs Monaten, das erneute Auftreten eines nicht-tödlichen Myokardinfarkts und MACE dar.

Ergebnisse: 1169 (97,1 %) Patienten zeigten während der Hospitalisierung einen Hämoglobinverlust: 894 Patienten (74,3 %) mit „minimalem“ Hämoglobinverlust, 214 Patienten (17,8 %) mit „minor“ Hämoglobinverlust und 61 Patienten (5,1 %) mit „major“ Hämoglobinverlust. Der Verlust ereignete sich zumeist innerhalb der ersten beiden Tage nach Aufnahme. Der myokardiale Salvage Index (Median mit 25-75 % Perzentil) war im

Vergleich zu den Patienten der Gruppe „kein“ Hämoglobinverlust (0,70 (0,44-1,0)) in den Gruppen „minimaler“ (0,53 (0,27-0,83)), „minor“ (0,40 (0,18-0,62)) und „major“ Hämoglobinverlust (0,40 (0,14-0,77)) signifikant reduziert ($p < 0,001$). Zudem stellte der Hämoglobinverlust einen unabhängigen Prädiktor für einen schlechten myokardialen Salvage Index dar (OR mit 95 % Konfidenzintervall: 1,23 (1,11-1,37), $p < 0,001$). Ein Hämoglobinverlust von ≥ 3 g/dl war mit einer erhöhten 5-Jahres-Mortalität assoziiert (HR mit 95 % Konfidenzintervall: 1,92 (1,22-3,00), $p < 0,01$). Darüber hinaus zeigte sich bei Patienten mit einem Hämoglobinverlust von ≥ 3 g/dl eine geringere LV-Funktion nach sechs Monaten.

Schlussfolgerung: Bei Patienten, die im Rahmen eines STEMI mit einer PCI behandelt wurden, war ein Hämoglobinverlust ≥ 3 g/dl während der Hospitalisierung mit einem reduzierten myokardialen Salvage Index, einer schlechten Regeneration der linksventrikulären Funktion sowie einer erhöhten 5-Jahres-Mortalität assoziiert.

Literaturverzeichnis

- Adamson, J. W. (2014). Iron Deficiency and Other Hypoproliferative Anemias. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e. D. Kasper, A. Fauci, S. Hauser et al. New York, NY, McGraw-Hill Education: 628-634.
- Alexander, K. P. and E. D. Peterson (2010). "Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors." Circulation **121**(17): 1960-1970.
- Androne, A. S., S. D. Katz, L. Lund, J. LaManca, A. Hudaihed, K. Hryniewicz and D. M. Mancini (2003). "Hemodilution is common in patients with advanced heart failure." Circulation **107**(2): 226-229.
- Anker, S. D., A. Voors, D. Okonko, A. L. Clark, M. K. James, S. von Haehling, J. Kjekshus, P. Ponikowski, K. Dickstein and O. Investigators (2009). "Prevalence, incidence, and prognostic value of anaemia in patients after an acute myocardial infarction: data from the OPTIMAAL trial." Eur Heart J **30**(11): 1331-1339.
- Antman, E. M., D. T. Anbe, P. W. Armstrong, E. R. Bates, L. A. Green, M. Hand, J. S. Hochman, H. M. Krumholz, F. G. Kushner, G. A. Lamas, C. J. Mullany, J. P. Ornato, D. L. Pearle, M. A. Sloan, S. C. Smith, Jr., C. American College of, A. American Heart and S. Canadian Cardiovascular (2004). "ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction)." J Am Coll Cardiol **44**(3): 671-719.
- Archbold, R. A., D. Balami, A. Al-Hajiri, A. Suliman, R. Liew, J. Cooper, K. Ranjadayalan, C. J. Knight, A. Deaner and A. D. Timmis (2006). "Hemoglobin concentration is an independent determinant of heart failure in acute coronary syndromes: cohort analysis of 2310 patients." Am Heart J **152**(6): 1091-1095.
- Aronson, D., M. Suleiman, Y. Agmon, A. Suleiman, M. Blich, M. Kapeliovich, R. Beyar, W. Markiewicz and H. Hammerman (2007). "Changes in haemoglobin levels during hospital course and long-term outcome after acute myocardial infarction." Eur Heart J **28**(11): 1289-1296.
- Aster, R. H. (1966). "Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia." J Clin Invest **45**(5): 645-657.
- Badimon, L. and G. Vilahur (2014). "Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture." J Intern Med **276**(6): 618-632.
- Balakumar, P., Y. H. Nyo, R. Renushia, D. Raaginey, A. N. Oh, R. Varatharajan and S. A. Dhanaraj (2014). "Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: Not enough light to illuminate the dark tunnel?" Pharmacol Res **87**: 144-150.
- Beutler, E. and J. Waalen (2006). "The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration?" Blood **107**(5): 1747-1750.

- Billett, H. H. (1990). Hemoglobin and Hematocrit. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. H. K. Walker, W. D. Hall and J. W. Hurst. Boston.
- Boden, H., M. A. Velders, B. L. van der Hoeven, S. C. Cannegieter and M. J. Schalij (2013). "In-hospital major bleeding and its clinical relevance in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention." Am J Cardiol **112**(10): 1533-1539.
- Boerth, R. C., J. W. Covell, P. E. Pool and J. Ross, Jr. (1969). "Increased myocardial oxygen consumption and contractile state associated with increased heart rate in dogs." Circ Res **24**(5): 725-734.
- Bolognese, L., A. N. Neskovic, G. Parodi, G. Cerisano, P. Buonamici, G. M. Santoro and D. Antoniucci (2002). "Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications." Circulation **106**(18): 2351-2357.
- Brancaleoni, V., E. Di Pierro, I. Motta and M. D. Cappellini (2016). "Laboratory diagnosis of thalassemia." Int J Lab Hematol **38 Suppl 1**: 32-40.
- Braunwald, E., D. Angiolillo, E. Bates, P. B. Berger, D. Bhatt, C. P. Cannon, M. I. Furman, P. Gurbel, A. D. Michelson, E. Peterson and S. Wiviott (2008). "The problem of persistent platelet activation in acute coronary syndromes and following percutaneous coronary intervention." Clin Cardiol **31**(3 Suppl 1): I17-20.
- Braunwald, E., E. M. Antman, J. W. Beasley, R. M. Califf, M. D. Cheitlin, J. S. Hochman, R. H. Jones, D. Kereiakes, J. Kupersmith, T. N. Levin, C. J. Pepine, J. W. Schaeffer, E. E. Smith, 3rd, D. E. Steward, P. Theroux, R. J. Gibbons, J. S. Alpert, K. A. Eagle, D. P. Faxon, V. Fuster, T. J. Gardner, G. Gregoratos, R. O. Russell and S. C. Smith, Jr. (2000). "ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina)." Circulation **102**(10): 1193-1209.
- Bundhun, P. K., G. Janoo and M. H. Chen (2016). "Bleeding events associated with fibrinolytic therapy and primary percutaneous coronary intervention in patients with STEMI: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." Medicine (Baltimore) **95**(23): e3877.
- Busch, M. A. and R. Kuhnert (2017). 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung. **2**.
- Byrne, R. A., G. Ndrepepa, S. Braun, K. Tiroch, J. Mehilli, S. Schulz, A. Schomig and A. Kastrati (2010). "Peak cardiac troponin-T level, scintigraphic myocardial infarct size and one-year prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction." Am J Cardiol **106**(9): 1212-1217.

- Bytyci, I. and G. Bajraktari (2015). "Mortality in heart failure patients." Anatol J Cardiol **15**(1): 63-68.
- Campeau, L. (1976). "Letter: Grading of angina pectoris." Circulation **54**(3): 522-523.
- Carson, J. L., G. Guyatt, N. M. Heddle, B. J. Grossman, C. S. Cohn, M. K. Fung, T. Gernsheimer, J. B. Holcomb, L. J. Kaplan, L. M. Katz, N. Peterson, G. Ramsey, S. V. Rao, J. D. Roback, A. Shander and A. A. Tobian (2016). "Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage." JAMA **316**(19): 2025-2035.
- Chaparro, C. M. and P. S. Suchdev (2019). "Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries." Ann N Y Acad Sci **1450**(1): 15-31.
- Chen, S., C. Du, M. Shen, G. Zhao, Y. Xu, K. Yang, X. Wang, F. Li, D. Zeng, F. Chen, S. Wang, M. Chen, C. Wang, T. He, F. Wang, A. Wang, T. Cheng, Y. Su, J. Zhao and J. Wang (2016). "Sympathetic stimulation facilitates thrombopoiesis by promoting megakaryocyte adhesion, migration, and proplatelet formation." Blood **127**(8): 1024-1035.
- Chen, Y., H. Zhong, Y. Zhao, X. Luo and W. Gao (2020). "Role of platelet biomarkers in inflammatory response." Biomark Res **8**: 28.
- Chia, S., F. Senatore, O. C. Raffel, H. Lee, F. J. Wackers and I. K. Jang (2008). "Utility of cardiac biomarkers in predicting infarct size, left ventricular function, and clinical outcome after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction." JACC Cardiovasc Interv **1**(4): 415-423.
- Chiarito, M., D. Cao, J. Nicolas, A. Roumeliotis, D. Power, R. Chandiramani, S. Sartori, A. Camaj, R. Goel, B. E. Claessen, G. G. Stefanini, R. Mehran and G. Dangas (2021). "Radial versus femoral access for coronary interventions: An updated systematic review and meta-analysis of randomized trials." Catheter Cardiovasc Interv **97**(7): 1387-1396.
- Cho, H., S. R. Lee and Y. Baek (2021). "Anemia Diagnostic System Based on Impedance Measurement of Red Blood Cells." Sensors (Basel) **21**(23).
- Cleutjens, J. P. M., W. M. Blanckesteijn, M. J. A. P. Daemen and J. F. M. Smits (1999). "The infarcted myocardium: Simply dead tissue, or a lively target for therapeutic interventions." Cardiovascular Research **44**(2): 232-241.
- Collet, J.-P., H. Thiele, E. Barbato, O. Barthélémy, J. Bauersachs, D. L. Bhatt, P. Dendale, M. Dorobantu, T. Edvardsen, T. Folliguet, C. P. Gale, M. Gilard, A. Jobs, P. Jüni, E. Lambrinou, B. S. Lewis, J. Mehilli, E. Meliga, B. Merkely, C. Mueller, M. Roffi, F. H. Rutten, D. Sibbing, G. C. M. Siontis and E. S. D. Group (2020). "2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." European Heart Journal.
- Colombo, M. G., I. Kirchberger, U. Amann, M. Heier, C. Thilo, B. Kuch, A. Peters and C. Meisinger (2018). "Association between admission anemia and long-term

- mortality in patients with acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry." BMC Cardiovasc Disord **18**(1): 50.
- Cotter, G., M. Metra, O. Milo-Cotter, H. C. Dittrich and M. Gheorghiade (2008). "Fluid overload in acute heart failure - re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation." Eur J Heart Fail **10**(2): 165-169.
- Cutlip, D. E., D. J. Kereiakes, L. Mauri, R. Stoler, H. L. Dauerman and E. Investigators (2015). "Thrombotic complications associated with early and late nonadherence to dual antiplatelet therapy." JACC Cardiovasc Interv **8**(3): 404-410.
- Dauw, J., P. Martens, S. Deferm, P. Bertrand, P. Nijst, L. Hermans, M. Van den Bergh, I. Housen, A. Hijit, M. Warnants, D. Cottens, B. Ferdinande, M. Vrolix, J. Dens, K. Ameloot, M. Dupont and W. Mullens (2021). "Left ventricular function recovery after ST-elevation myocardial infarction: correlates and outcomes." Clin Res Cardiol **110**(9): 1504-1515.
- Deshpande, N. V., P. Admane and H. M. Mardikar (2018). "Bleeding on dual antiplatelet therapy: real-life challenges." European Heart Journal Supplements **20**(suppl_B): B1-B9.
- Donges, K., R. Schiele, A. Gitt, H. Wienbergen, S. Schneider, R. Zahn, R. Grube, B. Baumgartel, H. G. Glunz, J. Senges, I. Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial and G. Myocardial Infarction Registry Study (2001). "Incidence, determinants, and clinical course of reinfarction in-hospital after index acute myocardial infarction (results from the pooled data of the maximal individual therapy in acute myocardial infarction [MITRA], and the myocardial infarction registry [MIR])." Am J Cardiol **87**(9): 1039-1044.
- Ducrocq, G., J. R. Gonzalez-Juanatey, E. Puymirat, G. Lemesle, M. Cahanado, I. Durand-Zaleski, J. A. Arnaiz, M. Martinez-Selles, J. Silvain, A. Ariza-Sole, E. Ferrari, G. Calvo, N. Danchin, C. Avendano-Sola, J. Frenkiel, A. Rousseau, E. Vicaut, T. Simon, P. G. Steg and R. Investigators (2021). "Effect of a Restrictive vs Liberal Blood Transfusion Strategy on Major Cardiovascular Events Among Patients With Acute Myocardial Infarction and Anemia: The REALITY Randomized Clinical Trial." JAMA **325**(6): 552-560.
- Dutsch, A., C. Graesser, F. Voll, S. Novacek, R. Eggerstedt, N. L. Armbruster, K. L. Laugwitz, S. Cassese, H. Schunkert, G. Ndrepepa, A. Kastrati, T. Kessler and H. B. Sager (2022). "Association of In-Hospital Hemoglobin Drop With Decreased Myocardial Salvage and Increased Long-Term Mortality in Patients With Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction." J Am Heart Assoc **11**(17): e024857.
- Eikelboom, J. W., S. R. Mehta, S. S. Anand, C. Xie, K. A. Fox and S. Yusuf (2006). "Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes." Circulation **114**(8): 774-782.
- Eitel, I., S. Desch, S. de Waha, G. Fuernau, M. Gutberlet, G. Schuler and H. Thiele (2011). "Long-term prognostic value of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction." Heart **97**(24): 2038-2045.

- Fagher, B., A. Sjogren and U. Sjogren (1985). "Platelet counts in myocardial infarction, angina pectoris and peripheral artery disease." Acta Med Scand **217**(1): 21-26.
- Falk, E. (1991). "Coronary thrombosis: pathogenesis and clinical manifestations." Am J Cardiol **68**(7): 28B-35B.
- Feng, Q. Z., Y. S. Zhao and Y. F. Li (2011). "Effect of haemoglobin concentration on the clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and the factors related to haemoglobin." BMC Res Notes **4**: 142.
- Foreman, R. D., K. M. Garrett and R. W. Blair (2015). "Mechanisms of cardiac pain." Compr Physiol **5**(2): 929-960.
- Fox, K. A., G. Fitzgerald, E. Puymirat, W. Huang, K. Carruthers, T. Simon, P. Coste, J. Monsegu, P. Gabriel Steg, N. Danchin and F. Anderson (2014). "Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score." BMJ Open **4**(2): e004425.
- Frangogiannis, N. G. (2008). "The immune system and cardiac repair." Pharmacol Res **58**(2): 88-111.
- Fruchart, J. C., M. C. Nierman, E. S. Stroes, J. J. Kastelein and P. Duriez (2004). "New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment." Circulation **109**(23 Suppl 1): III15-19.
- Fu, W., J. Wang, H. Jiang and X. Hu (2019). "Myocardial infarction induces bone marrow megakaryocyte proliferation, maturation and platelet production." Biochem Biophys Res Commun **510**(3): 456-461.
- Funck-Jensen, K. L., J. Dalsgaard, E. L. Grove, A. M. Hvas and S. D. Kristensen (2013). "Increased platelet aggregation and turnover in the acute phase of ST-elevation myocardial infarction." Platelets **24**(7): 528-537.
- Fuster, V., L. Badimon, M. Cohen, J. A. Ambrose, J. J. Badimon and J. Chesebro (1988). "Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes." Circulation **77**(6): 1213-1220.
- Gandhi, S. J., I. Hagans, K. Nathan, K. Hunter and S. Roy (2017). "Prevalence, Comorbidity and Investigation of Anemia in the Primary Care Office." J Clin Med Res **9**(12): 970-980.
- Garcia-Osuna, A., J. Sans-Rosello, A. Ferrero-Gregori, A. Alquezar-Arbe, A. Sionis and J. Ordonez-Llanos (2022). "Risk Assessment after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Can Biomarkers Improve the Performance of Clinical Variables?" J Clin Med **11**(5).
- Gardner, R. T., C. M. Ripplinger, R. C. Myles and B. A. Habecker (2016). "Molecular Mechanisms of Sympathetic Remodeling and Arrhythmias." Circ Arrhythm Electrophysiol **9**(2): e001359.
- Gargiulo, G., D. Giacoppo, S. S. Jolly, J. Cairns, M. Le May, I. Bernat, E. Romagnoli, S. V. Rao, M. A. H. van Leeuwen, S. R. Mehta, O. F. Bertrand, G. A. Wells, T. A. Meijers, G. C. M. Siontis, G. Esposito, S. Windecker, P. Juni, M. Valgimigli and

- C. Radial Trialists (2022). "Effects on Mortality and Major Bleeding of Radial Versus Femoral Artery Access for Coronary Angiography or Percutaneous Coronary Intervention: Meta-Analysis of Individual Patient Data From 7 Multicenter Randomized Clinical Trials." Circulation **146**(18): 1329-1343.
- Gillen, C. and A. Goyal (2021). Stable Angina. StatPearls. Treasure Island (FL).
- Goel, D. (2013). "Ticagrelor: The first approved reversible oral antiplatelet agent." Int J Appl Basic Med Res **3**(1): 19-21.
- Gogo, P. B., Jr., D. J. Schneider, E. F. Terrien, M. W. Watkins, B. E. Sobel and H. L. Dauerman (2005). "Relation of leukocytosis to C-reactive protein and interleukin-6 among patients undergoing percutaneous coronary intervention." Am J Cardiol **96**(4): 538-542.
- Goliasch, G., S. Forster, F. El-Hamid, P. Sulzgruber, N. Meyer, P. Siostrzonek, G. Maurer and A. Niessner (2013). "Platelet count predicts cardiovascular mortality in very elderly patients with myocardial infarction." Eur J Clin Invest **43**(4): 332-340.
- Gong, F. F., I. Vaitenas, S. C. Malaisrie and K. Maganti (2021). "Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction: A Review." JAMA Cardiol **6**(3): 341-349.
- Goodnough, L. T. (2013). "Blood management: transfusion medicine comes of age." Lancet **381**(9880): 1791-1792.
- Goodnough, L. T. and A. K. Panigrahi (2017). "Blood Transfusion Therapy." Med Clin North Am **101**(2): 431-447.
- Greenburg, A. G. (1996). "Pathophysiology of anemia." Am J Med **101**(2A): 7S-11S.
- Hamm, C. W. and W. Bleifeld (1988). "Unstable angina: current concepts of medical management." Cardiovasc Drugs Ther **2**(3): 333-339.
- Hansson, G. K., A. K. Robertson and C. Soderberg-Naucleer (2006). "Inflammation and atherosclerosis." Annu Rev Pathol **1**: 297-329.
- Hasin, T., A. Sorkin, W. Markiewicz, H. Hammerman and D. Aronson (2009). "Prevalence and prognostic significance of transient, persistent, and new-onset anemia after acute myocardial infarction." Am J Cardiol **104**(4): 486-491.
- Hassan, S., R. C. Monahan, E. P. Mauser-Bunschoten, L. F. D. van Vulpen, J. Eikenboom, E. A. M. Beckers, L. Hooimeijer, P. F. Ypma, L. Nieuwenhuizen, M. Coppens, S. E. M. Schols, F. W. G. Leebeek, C. Smit, M. H. Driessens, S. le Cessie, E. C. van Balen, F. R. Rosendaal, J. G. van der Bom and S. C. Gouw (2021). "Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018." J Thromb Haemost **19**(3): 645-653.
- Hebert, P. C., G. Wells, M. A. Blajchman, J. Marshall, C. Martin, G. Pagliarello, M. Tweeddale, I. Schweitzer and E. Yetisir (1999). "A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group." N Engl J Med **340**(6): 409-417.

- Heidenreich, P. A., B. Bozkurt, D. Aguilar, L. A. Allen, J. J. Byun, M. M. Colvin, A. Deswal, M. H. Drazner, S. M. Dunlay, L. R. Evers, J. C. Fang, S. E. Fedson, G. C. Fonarow, S. S. Hayek, A. F. Hernandez, P. Khazanie, M. M. Kittleson, C. S. Lee, M. S. Link, C. A. Milano, L. C. Nwacheta, A. T. Sandhu, L. W. Stevenson, O. Vardeny, A. R. Vest and C. W. Yancy (2022). "2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines." Circulation **145**(18): e876-e894.
- Hermanides, R. S., J. P. Ottervanger, J. H. Dambrink, M. J. de Boer, J. C. Hoorntje, A. T. Gosselink, H. Suryapranata and A. W. van 't Hof (2010). "Incidence, predictors and prognostic importance of bleeding after primary PCI for ST-elevation myocardial infarction." EuroIntervention **6**(1): 106-111.
- Hochholzer, W., S. D. Wiviott, E. M. Antman, C. F. Contant, J. Guo, R. P. Giugliano, A. J. Dalby, G. Montalescot and E. Braunwald (2011). "Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel--Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38)." Circulation **123**(23): 2681-2689.
- Holroyd, E. W., A. H. Mustafa, C. W. Khoo, R. Butler, D. G. Fraser, J. Nolan and M. A. Mamas (2015). "Major Bleeding and Adverse Outcome following Percutaneous Coronary Intervention." Interv Cardiol **10**(1): 22-25.
- Hu, H., A. Xenocostas, I. Chin-Yee, X. Lu and Q. Feng (2010). "Effects of anemia and blood transfusion in acute myocardial infarction in rats." Transfusion **50**(1): 243-251.
- Huang, S. and N. G. Frangogiannis (2018). "Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges." Br J Pharmacol **175**(9): 1377-1400.
- Hudec, S., M. Hutyra, J. Precek, J. Latal, R. Nykl, M. Spacek, M. Sluka, D. Sanak, Z. Tudos, K. Navratil, L. Pavlu and M. Taborsky (2020). "Acute myocardial infarction, intraventricular thrombus and risk of systemic embolism." Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub **164**(1): 34-42.
- Ibanez, B., S. James, S. Agewall, M. J. Antunes, C. Bucciarelli-Ducci, H. Bueno, A. L. P. Caforio, F. Crea, J. A. Goudevenos, S. Halvorsen, G. Hindricks, A. Kastrati, M. J. Lenzen, E. Prescott, M. Roffi, M. Valgimigli, C. Varenhorst, P. Vranckx, P. Widimsky and E. S. C. S. D. Group (2018). "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **39**(2): 119-177.
- Janion, M. and D. Bakowski (2000). "Change of lifestyle as a relevant therapy after myocardial infarction." Przegl Lek **57**(9): 469-473.
- Jernberg, T., P. Hasvold, M. Henriksson, H. Hjelm, M. Thuresson and M. Janzon (2015). "Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective." Eur Heart J **36**(19): 1163-1170.

- Josefsson, E. C., W. Vainchenker and C. James (2020). "Regulation of Platelet Production and Life Span: Role of Bcl-xL and Potential Implications for Human Platelet Diseases." Int J Mol Sci **21**(20).
- Kapur, N. K., K. L. Thayer and E. Zweck (2020). "Cardiogenic Shock in the Setting of Acute Myocardial Infarction." Methodist Debaquey Cardiovasc J **16**(1): 16-21.
- Kaul, U. and A. H. Mansoor (2012). "Platelet adenosine diphosphate receptor antagonists: ticlopidine to ticagrelor-a long continuing journey." Indian Heart J **64**(1): 54-59.
- Keel, S. B. and J. L. Abkowitz (2009). "The microcytic red cell and the anemia of inflammation." N Engl J Med **361**(19): 1904-1906.
- Keeley, E. C., J. A. Boura and C. L. Grines (2003). "Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials." Lancet **361**(9351): 13-20.
- Kikkert, W. J., L. P. Hoebbers, P. Damman, K. V. Lieve, B. E. Claessen, M. M. Vis, J. Baan, Jr., K. T. Koch, R. J. de Winter, J. J. Piek, J. G. Tijssen and J. P. Henriques (2014). "Recurrent myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction." Am J Cardiol **113**(2): 229-235.
- Kikkert, W. J., A. H. Zwinderman, M. M. Vis, J. Baan, Jr., K. T. Koch, R. J. Peters, R. J. de Winter, J. J. Piek, J. G. Tijssen and J. P. Henriques (2013). "Timing of mortality after severe bleeding and recurrent myocardial infarction in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction." Circ Cardiovasc Interv **6**(4): 391-398.
- Kornowski, R., U. Goldbourt, M. Zion, L. Mandelzweig, E. Kaplinsky, Y. Levo and S. Behar (1993). "Predictors and long-term prognostic significance of recurrent infarction in the year after a first myocardial infarction. SPRINT Study Group." Am J Cardiol **72**(12): 883-888.
- Kusunose, K., R. Zheng, H. Yamada and M. Sata (2022). "How to standardize the measurement of left ventricular ejection fraction." Journal of Medical Ultrasonics **49**(1): 35-43.
- Kwok, C. S., S. V. Rao, P. K. Myint, B. Keavney, J. Nolan, P. F. Ludman, M. A. de Belder, Y. K. Loke and M. A. Mamas (2014). "Major bleeding after percutaneous coronary intervention and risk of subsequent mortality: a systematic review and meta-analysis." Open Heart **1**(1): e000021.
- Lee, W. C., H. Y. Fang, H. C. Chen, C. J. Chen, C. H. Yang, C. L. Hang, C. J. Wu and C. Y. Fang (2017). "Anemia: A significant cardiovascular mortality risk after ST-segment elevation myocardial infarction complicated by the comorbidities of hypertension and kidney disease." PLoS One **12**(7): e0180165.
- Leonardi, S., F. Gragnano, G. Carrara, G. Gargiulo, E. Frigoli, P. Vranckx, D. Di Maio, V. Spedicato, E. Monda, L. Fimiani, V. Fioretti, F. Esposito, M. Avvedimento, F. Magliulo, A. Leone, S. Chianese, M. Franzese, M. Scalise, A. Schiavo, P. Mazzone, G. Esposito, G. Ando, P. Calabro, S. Windecker and M. Valgimigli (2021). "Prognostic Implications of Declining Hemoglobin Content in Patients Hospitalized With Acute Coronary Syndromes." J Am Coll Cardiol **77**(4): 375-388.

- Libby, P. (2021). "The changing landscape of atherosclerosis." Nature **592**(7855): 524-533.
- Lu, L., M. Liu, R. Sun, Y. Zheng and P. Zhang (2015). "Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments." Cell Biochem Biophys **72**(3): 865-867.
- Lucci, C., N. Cosentino, S. Genovese, J. Campodonico, V. Milazzo, M. De Metrio, M. Rondinelli, D. Riggio, M. L. Biondi, M. Rubino, K. Celentano, A. Bonomi, N. Capra, F. Veglia, P. Agostoni, A. L. Bartorelli and G. Marenzi (2020). "Prognostic impact of admission high-sensitivity C-reactive protein in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus." Cardiovasc Diabetol **19**(1): 183.
- Madjid, M., I. Awan, J. T. Willerson and S. W. Casscells (2004). "Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment." J Am Coll Cardiol **44**(10): 1945-1956.
- Maisch, B., P. M. Seferovic, A. D. Ristic, R. Erbel, R. Rienmuller, Y. Adler, W. Z. Tomkowski, G. Thiene, M. H. Yacoub, D. Task Force on the and C. Management of Pericardial Diseases of the European Society of (2004). "Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology." Eur Heart J **25**(7): 587-610.
- Makki, N., T. M. Brennan and S. Girotra (2015). "Acute coronary syndrome." J Intensive Care Med **30**(4): 186-200.
- Malmi, H., H. Kautiainen, L. J. Virta and M. A. Farkkila (2016). "Increased short- and long-term mortality in 8146 hospitalised peptic ulcer patients." Aliment Pharmacol Ther **44**(3): 234-245.
- Mamas, M. A., C. S. Kwok, E. Kontopantelis, A. A. Fryer, I. Buchan, M. O. Bachmann, M. J. Zaman and P. K. Myint (2016). "Relationship Between Anemia and Mortality Outcomes in a National Acute Coronary Syndrome Cohort: Insights From the UK Myocardial Ischemia National Audit Project Registry." J Am Heart Assoc **5**(11).
- Manoukian, S. V. (2009). "Predictors and impact of bleeding complications in percutaneous coronary intervention, acute coronary syndromes, and ST-segment elevation myocardial infarction." Am J Cardiol **104**(5 Suppl): 9C-15C.
- Manoukian, S. V., F. Feit, R. Mehran, M. D. Voeltz, R. Ebrahimi, M. Hamon, G. D. Dangas, A. M. Lincoff, H. D. White, J. W. Moses, S. B. King, 3rd, E. M. Ohman and G. W. Stone (2007). "Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial." J Am Coll Cardiol **49**(12): 1362-1368.
- Mauersberger, C., J. Hinterdobler, H. Schunkert, T. Kessler and H. B. Sager (2021). "Where the Action Is-Leukocyte Recruitment in Atherosclerosis." Front Cardiovasc Med **8**: 813984.
- McMahon, S. R., P. A. Ades and P. D. Thompson (2017). "The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease." Trends Cardiovasc Med **27**(6): 420-425.

- Means, R. T., Jr. (1995). "Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia." Stem Cells **13**(1): 32-37.
- Mehta, S. R., S. S. Jolly, J. Cairns, K. Niemela, S. V. Rao, A. N. Cheema, P. G. Steg, W. J. Cantor, V. Dzavik, A. Budaj, M. Rokoss, V. Valentin, P. Gao, S. Yusuf and R. Investigators (2012). "Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation." J Am Coll Cardiol **60**(24): 2490-2499.
- Metivier, F., S. J. Marchais, A. P. Guerin, B. Pannier and G. M. London (2000). "Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels." Nephrol Dial Transplant **15 Suppl 3**: 14-18.
- Moalem, K., U. Baber, J. Chandrasekhar, B. E. Claessen, S. Sartori, M. Aquino, G. Dangas, I. Iakovou, A. Colombo, A. Kini, M. Gibson, M. Krucoff, A. Chieffo, D. Moliterno, B. Witzenbichler, S. Pocock and R. Mehran (2019). "Incidence, predictors, and outcomes of DAPT disruption due to non-compliance vs. bleeding after PCI: insights from the PARIS Registry." Clin Res Cardiol **108**(6): 643-650.
- Moghaddam, N., G. C. Wong, J. A. Cairns, S. G. Goodman, M. Perry-Arnesen, W. Tocher, M. Mackay, J. Singer, T. Lee, S. V. Rao and C. B. Fordyce (2018). "Association of Anemia With Outcomes Among ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Patients Receiving Primary Percutaneous Coronary Intervention." Circ Cardiovasc Interv **11**(12): e007175.
- Montalto, C., A. R. Munafo, L. Arzuffi, M. Casula, A. Mandurino-Mirizzi, F. Costa, S. Leonardi, L. Oltrona Visconti and M. Ferlini (2022). "Validation of the ARC-HBR criteria in 68,874 patients undergoing PCI: A systematic review and meta-analysis." Hellenic J Cardiol **66**: 59-66.
- Mullasari, A. S., P. Balaji and T. Khando (2011). "Managing complications in acute myocardial infarction." J Assoc Physicians India **59 Suppl**: 43-48.
- Nakatani, D., Y. Sakata, S. Suna, M. Usami, S. Matsumoto, M. Shimizu, S. Sumitsuji, S. Kawano, Y. Ueda, T. Hamasaki, H. Sato, S. Nanto, M. Hori, I. Komuro and I. Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (2013). "Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction." Circ J **77**(2): 439-446.
- Ndrepepa, G., P. Alger, M. Fusaro, S. Kufner, M. Seyfarth, D. Keta, J. Mehilli, A. Schomig and A. Kastrati (2011). "Impact of perfusion restoration at epicardial and tissue levels on markers of myocardial necrosis and clinical outcome of patients with acute myocardial infarction." EuroIntervention **7**(1): 128-135.
- Ndrepepa, G., S. Braun, R. Iijima, D. Keta, R. A. Byrne, S. Schulz, J. Mehilli, A. Schomig and A. Kastrati (2009). "Total leucocyte count, but not C-reactive protein, predicts 1-year mortality in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention." Clin Sci (Lond) **116**(8): 651-658.
- Ndrepepa, G., E. Guerra, S. Schulz, M. Fusaro, S. Cassese and A. Kastrati (2015). "Weight of the bleeding impact on early and late mortality after percutaneous coronary intervention." J Thromb Thrombolysis **39**(1): 35-42.

- Ndrepepa, G., J. Mehilli, M. Schwaiger, H. Schuhlen, S. Nekolla, S. Martinoff, C. Schmitt, J. Dirschinger, A. Schomig and A. Kastrati (2004). "Prognostic value of myocardial salvage achieved by reperfusion therapy in patients with acute myocardial infarction." J Nucl Med **45**(5): 725-729.
- Ndrepepa, G., F. J. Neumann, M. Menichelli, S. Holdenrieder, G. Richardt, K. Mayer, S. Cassese, E. Xhepa, S. Kufner, J. Wiebe, M. Joner, T. Kessler, K. L. Laugwitz, H. Schunkert and A. Kastrati (2021). "Prognostic value of haemoglobin drop in patients with acute coronary syndromes." Eur J Clin Invest **51**(12): e13670.
- Ndrepepa, G., K. Tiroch, M. Fusaro, D. Keta, M. Seyfarth, R. A. Byrne, J. Pache, P. Alger, J. Mehilli, A. Schomig and A. Kastrati (2010). "5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction." J Am Coll Cardiol **55**(21): 2383-2389.
- Nikolsky, E., C. L. Grines, D. A. Cox, E. Garcia, J. E. Tchong, M. Sadeghi, R. Mehran, A. J. Lansky, Y. Na and G. W. Stone (2007). "Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial)." Am J Cardiol **99**(8): 1055-1061.
- Ortolani, P., A. Marzocchi, C. Marrozzini, T. Palmerini, F. Saia, N. Taglieri, F. Baldazzi, S. Silenzi, M. L. Bacchi-Reggiani, P. Guastaroba, R. Grilli and A. Branzi (2008). "Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention." Eur Heart J **29**(10): 1241-1249.
- Otero-Garcia, O., A. B. Cid-Alvarez, M. Juskova, B. Alvarez-Alvarez, P. Tasende-Rey, F. Gude-Sampedro, J. M. Garcia-Acuna, R. Agra-Bermejo, D. Lopez-Otero, J. C. Sanmartin-Pena, A. Martinez-Monzonis, R. Trillo-Nouche and J. R. Gonzalez-Juanatey (2021). "Prognostic impact of left ventricular ejection fraction recovery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis of an 11-year all-comers registry." Eur Heart J Acute Cardiovasc Care **10**(8): 898-908.
- Panichi, V., M. Migliori, S. De Pietro, D. Taccola, A. M. Bianchi, M. Norpoth, M. R. Metelli, L. Giovannini, C. Tetta and R. Palla (2001). "C reactive protein in patients with chronic renal diseases." Ren Fail **23**(3-4): 551-562.
- Paul, G. K., B. Sen, M. A. Bari, Z. Rahman, F. Jamal, M. S. Bari and S. R. Sazidur (2010). "Correlation of platelet count and acute ST-elevation in myocardial infarction." Mymensingh Med J **19**(3): 469-473.
- Pepys, M. B. and G. M. Hirschfield (2003). "C-reactive protein: a critical update." J Clin Invest **111**(12): 1805-1812.
- Perkins, H. A. and M. P. Busch (2010). "Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress." Transfusion **50**(10): 2080-2099.
- Pfeffer, M. A. and E. Braunwald (1990). "Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications." Circulation **81**(4): 1161-1172.

- Poudel, I., C. Tejpal, H. Rashid and N. Jahan (2019). "Major Adverse Cardiovascular Events: An Inevitable Outcome of ST-elevation myocardial infarction? A Literature Review." Cureus **11**(7): e5280.
- Qaseem, A., L. L. Humphrey, N. Fitterman, M. Starkey, P. Shekelle and P. Clinical Guidelines Committee of the American College of (2013). "Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians." Ann Intern Med **159**(11): 770-779.
- Raber, L., H. Kelbaek, M. Ostojic, A. Baumbach, D. Heg, D. Tuller, C. von Birgelen, M. Roffi, A. Moschovitis, A. A. Khattab, P. Wenaweser, R. Bonvini, G. Pedrazzini, R. Kornowski, K. Weber, S. Trelle, T. F. Luscher, M. Taniwaki, C. M. Matter, B. Meier, P. Juni, S. Windecker and C. A. T. Investigators (2012). "Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial." JAMA **308**(8): 777-787.
- Rao, S. V., J. G. Jollis, R. A. Harrington, C. B. Granger, L. K. Newby, P. W. Armstrong, D. J. Moliterno, L. Lindblad, K. Pieper, E. J. Topol, J. S. Stamler and R. M. Califf (2004). "Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes." JAMA **292**(13): 1555-1562.
- Rao, S. V., K. O'Grady, K. S. Pieper, C. B. Granger, L. K. Newby, F. Van de Werf, K. W. Mahaffey, R. M. Califf and R. A. Harrington (2005). "Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes." Am J Cardiol **96**(9): 1200-1206.
- Ridker, P. M., M. Cushman, M. J. Stampfer, R. P. Tracy and C. H. Hennekens (1997). "Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men." N Engl J Med **336**(14): 973-979.
- Ridker, P. M., N. Rifai, M. A. Pfeffer, F. M. Sacks, L. A. Moye, S. Goldman, G. C. Flaker and E. Braunwald (1998). "Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators." Circulation **98**(9): 839-844.
- Rizk, T. and S. Nagalli (2022). Technetium (99mTc) Sestamibi. StatPearls (Internet), Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Rousan, T. A., S. T. Mathew and U. Thadani (2017). "Drug Therapy for Stable Angina Pectoris." Drugs **77**(3): 265-284.
- Rousseau, M., R. T. Yan, M. Tan, C. J. Lefkowitz, A. Casanova, D. Fitchett, S. S. Jolly, A. Langer, S. G. Goodman, A. T. Yan, Integrilin and I. Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment Trial (2010). "Relation between hemoglobin level and recurrent myocardial ischemia in acute coronary syndromes detected by continuous electrocardiographic monitoring." Am J Cardiol **106**(10): 1417-1422.
- Sabatine, M. S., D. A. Morrow, R. P. Giugliano, P. B. Burton, S. A. Murphy, C. H. McCabe, C. M. Gibson and E. Braunwald (2005). "Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes." Circulation **111**(16): 2042-2049.

- Sager, H. B., O. Husser, S. Steffens, K. L. Laugwitz, H. Schunkert, A. Kastrati, G. Ndrepepa and T. Kessler (2019). "Time-of-day at symptom onset was not associated with infarct size and long-term prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction." J Transl Med **17**(1): 180.
- Sager, H. B., T. Kessler and H. Schunkert (2017). "Monocytes and macrophages in cardiac injury and repair." J Thorac Dis **9**(Suppl 1): S30-S35.
- Salisbury, A. C., K. P. Alexander, K. J. Reid, F. A. Masoudi, S. S. Rathore, T. Y. Wang, R. G. Bach, S. P. Marso, J. A. Spertus and M. Kosiborod (2010). "Incidence, correlates, and outcomes of acute, hospital-acquired anemia in patients with acute myocardial infarction." Circ Cardiovasc Qual Outcomes **3**(4): 337-346.
- Sandler, H. and H. T. Dodge (1968). "The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man." Am Heart J **75**(3): 325-334.
- Sciagra, R., A. Imperiale, D. Antonucci, A. Migliorini, G. Parodi, G. Comis and A. Pupi (2004). "Relationship of infarct size and severity versus left ventricular ejection fraction and volumes obtained from 99mTc-sestamibi gated single-photon emission computed tomography in patients treated with primary percutaneous coronary intervention." Eur J Nucl Med Mol Imaging **31**(7): 969-974.
- Sen Gupta, A. (2019). "Hemoglobin-based Oxygen Carriers: Current State-of-the-art and Novel Molecules." Shock **52**(1S Suppl 1): 70-83.
- Silvain, J., J. Abtan, M. Kerneis, R. Martin, J. Finzi, J. B. Vignalou, O. Barthelemy, S. A. O'Connor, C. E. Luyt, N. Brechot, A. Mercadier, D. Brugier, S. Galier, J. P. Collet, J. Chastre and G. Montalescot (2014). "Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: the TRANSFUSION-2 study (impact of transfusion of red blood cell on platelet activation and aggregation studied with flow cytometry use and light transmission aggregometry)." J Am Coll Cardiol **63**(13): 1289-1296.
- Silverio, A., M. Di Maio, S. Buccheri, G. De Luca, L. Esposito, G. Sarno, C. Vecchione and G. Galasso (2022). "Validation of the academic research consortium high bleeding risk criteria in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis of 10 studies and 67,862 patients." Int J Cardiol **347**: 8-15.
- Smith, J. N., J. M. Negrelli, M. B. Manek, E. M. Hawes and A. J. Viera (2015). "Diagnosis and management of acute coronary syndrome: an evidence-based update." J Am Board Fam Med **28**(2): 283-293.
- Song, P. S., K. T. Ahn, J. O. Jeong, K. H. Jeon, Y. B. Song, H. C. Gwon, S. W. Rha, M. H. Jeong, I. W. Seong and K.-N. Investigators (2020). "Association of baseline platelet count with all-cause mortality after acute myocardial infarction." Eur Heart J Acute Cardiovasc Care: 2048872620925257.
- Spencer, F. A., M. Moscucci, C. B. Granger, J. M. Gore, R. J. Goldberg, P. G. Steg, S. G. Goodman, A. Budaj, G. FitzGerald, K. A. Fox and G. Investigators (2007). "Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction?" Circulation **116**(24): 2793-2801.

- Statistisches Bundesamt (Destatis). (2022). "Krankheitskostenrechnung nach Krankheitsdiagnosen 2020." Retrieved 26.05.2023, from <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23631-0001&sachmerkmal=ICD10Y&sachschluessel=ICD10-I00-I99>.
- Statistisches Bundesamt (Destatis). (2022). "Todesursachen Statistik 2021." Retrieved 26.05.2023, from <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23211-0002>.
- Statistisches Bundesamt (Destatis). (2023). "Todesursachen nach Krankheitsarten 2021." Retrieved 26.05.2023, from https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#_4wbuqt9dv.
- Steinvil, A., S. Banai, E. Leshem-Rubinow, O. Rogowski, A. Halkin, G. Keren, A. Finkelstein, T. Chundadze, S. Berliner and Y. Arbel (2012). "The development of anemia of inflammation during acute myocardial infarction." *Int J Cardiol* **156**(2): 160-164.
- Stucchi, M., S. Cantoni, E. Piccinelli, S. Savonitto and N. Morici (2018). "Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives." *Vasc Health Risk Manag* **14**: 109-118.
- Swirski, F. K. and M. Nahrendorf (2018). "Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease." *Nat Rev Immunol* **18**(12): 733-744.
- Thannheimer, A. (2022). „Langzeitverlauf von Patienten mit koronarer Herzerkrankung: Vergleich der klinischen Ergebnisse dreier medikamentenfreisetzender Stents zehn Jahre nach perkutaner Intervention“, Technische Universität München.
- Thygesen, K., J. S. Alpert, A. S. Jaffe, B. R. Chaitman, J. J. Bax, D. A. Morrow, H. D. White and I. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology /American College of Cardiology /American Heart Association /World Heart Federation Task Force for the Universal Definition of Myocardial (2018). "Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)." *J Am Coll Cardiol* **72**(18): 2231-2264.
- Tsai, I. T., C. P. Wang, Y. C. Lu, W. C. Hung, C. C. Wu, L. F. Lu, F. M. Chung, C. C. Hsu, Y. J. Lee and T. H. Yu (2017). "The burden of major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease." *BMC Cardiovasc Disord* **17**(1): 1.
- Tsujita, K., E. Nikolsky, A. J. Lansky, G. Dangas, M. Fahy, B. R. Brodie, D. Dudek, M. Mockel, A. Ochala, R. Mehran and G. W. Stone (2010). "Impact of anemia on clinical outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction in relation to gender and adjunctive antithrombotic therapy (from the HORIZONS-AMI trial)." *Am J Cardiol* **105**(10): 1385-1394.
- Turgut, T. and E. R. Bates (2000). "Acute Transmural Myocardial Infarction." *Curr Treat Options Cardiovasc Med* **2**(1): 13-18.
- Udell, J. A., M. P. Bonaca, J. P. Collet, A. M. Lincoff, D. J. Kereiakes, F. Costa, C. W. Lee, L. Mauri, M. Valgimigli, S. J. Park, G. Montalescot, M. S. Sabatine, E. Braunwald and D. L. Bhatt (2016). "Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with

- previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials." *Eur Heart J* **37**(4): 390-399.
- Ueki, Y., S. Bar, S. Losdat, T. Otsuka, C. Zanchin, T. Zanchin, F. Gragnano, G. Gargiulo, G. C. M. Siontis, F. Praz, J. Lanz, L. Hunziker, S. Stortecky, T. Pilgrim, D. Heg, M. Valgimigli, S. Windecker and L. Raber (2020). "Validation of the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR) criteria in patients undergoing percutaneous coronary intervention and comparison with contemporary bleeding risk scores." *EuroIntervention* **16**(5): 371-379.
- Urban, P., R. Mehran, R. Colleran, D. J. Angiolillo, R. A. Byrne, D. Capodanno, T. Cuisset, D. Cutlip, P. Eerdmans, J. Eikelboom, A. Farb, C. M. Gibson, J. Gregson, M. Haude, S. K. James, H. S. Kim, T. Kimura, A. Konishi, J. Laschinger, M. B. Leon, P. F. A. Magee, Y. Mitsutake, D. Mylotte, S. Pocock, M. J. Price, S. V. Rao, E. Spitzer, N. Stockbridge, M. Valgimigli, O. Varenne, U. Windhoevel, R. W. Yeh, M. W. Krucoff and M. C. Morice (2019). "Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk." *Eur Heart J* **40**(31): 2632-2653.
- Valgimigli, M., H. Bueno, R. A. Byrne, J. P. Collet, F. Costa, A. Jeppsson, P. Juni, A. Kastrati, P. Kolh, L. Mauri, G. Montalescot, F. J. Neumann, M. Petricevic, M. Roffi, P. G. Steg, S. Windecker, J. L. Zamorano, G. N. Levine, E. S. C. S. D. Group, E. S. C. C. f. P. Guidelines and E. S. C. N. C. Societies (2018). "2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)." *Eur Heart J* **39**(3): 213-260.
- Voeltz, M. D., A. D. Patel, F. Feit, R. Fazel, A. M. Lincoff and S. V. Manoukian (2007). "Effect of anemia on hemorrhagic complications and mortality following percutaneous coronary intervention." *Am J Cardiol* **99**(11): 1513-1517.
- Wang, L., H. Wang, P. Dong, Z. Li, Y. Wang, N. Duan, Y. Zhao and S. Wang (2014). "Long-term outcomes of drug-eluting versus bare-metal stent for ST-elevation myocardial infarction." *Arq Bras Cardiol* **102**(6): 529-538.
- Weiss, G. and L. T. Goodnough (2005). "Anemia of chronic disease." *N Engl J Med* **352**(10): 1011-1023.
- World Health Organisation. (2011). "Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System." Retrieved 26.05.2023, from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MN_M_11.1_eng.pdf.
- World Health Organisation (2020). Global Health Estimates 2019: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Geneva.
- Wyczalkowska-Tomasik, A., B. Czarkowska-Paczek, M. Zielenkiewicz and L. Paczek (2016). "Inflammatory Markers Change with Age, but do not Fall Beyond Reported Normal Ranges." *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* **64**(3): 249-254.

- Yadav, M., P. Genereux, G. Giustino, M. V. Madhavan, S. J. Brener, G. Mintz, A. Caixeta, K. Xu, R. Mehran and G. W. Stone (2016). "Effect of Baseline Thrombocytopenia on Ischemic Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention." Can J Cardiol **32**(2): 226-233.
- Zhang, S., Q. Ma, Y. Jiao, J. Wu, T. Yu, Y. Hou, Z. Sun, L. Zheng and Z. Sun (2022). "Prognostic value of myocardial salvage index assessed by cardiovascular magnetic resonance in reperfused ST-segment elevation myocardial infarction." Front Cardiovasc Med **9**: 933733.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen herzlich bedanken, die zum erfolgreichen Abschluss dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Professor Dr. Hendrik Sager für die hervorragende Betreuung und Unterstützung und dass ich meine Dissertation am Deutschen Herzzentrum München unter seiner Leitung anfertigen konnte.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Professor Dr. Heribert Schunkert vom Deutschen Herzzentrum München und Professor Dr. Karl-Ludwig Laugwitz vom Klinikum rechts der Isar München bedanken, die die Rahmenbedingungen für diese Arbeit ermöglicht haben. Professor Dr. Markus Krane danke ich für die wertvolle Mitbetreuung dieser Dissertation als meinen Mentor.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Dr. Alexander Dutsch für die zahlreichen bereichernden fachlichen und methodischen Anregungen und für die vielen konstruktiven Korrekturen meiner Arbeit.

Von Herzen danke ich meinen Eltern für die bedingungslose Unterstützung während des gesamten Studiums und in allen Lebensphasen. Vielen Dank, dass ihr mir dieses Studium ermöglicht habt. Ich möchte abschließend ihnen, meinem Partner und meiner Schwester für die unermüdliche und liebevolle Hilfe und Motivation in jeder noch so schwierigen Phase meiner Dissertation danken.