

Aus dem  
Bremer Institut für Herz- und Kreislaufforschung (BIHKF)  
An-Institut der Universität zu Lübeck  
Leiter: Prof. Dr. med. Harm Wienbergen  
in Kooperation mit der Medizinischen Klinik II  
Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Ingo Eitel

**Langfristige Einstellung der modifizierbaren kardiovaskulären  
Risikofaktoren und unerwünschte Ereignisse bei jungen  
Patientinnen und Patienten mit Myokardinfarkt**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
an der Universität zu Lübeck  
- **Aus der Sektion Medizin** –

vorgelegt von:  
Hatim Kerniss  
aus Fes, Marokko

Lübeck 2024

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Harm Wienbergen

Kobetreuer/Kobetreuerin: Prof. Dr. med. Ingo Eitel

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Stephan Klaus

Tag der mündlichen Prüfung: 02.04.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 07.04.2025

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhaltverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einführung</b> .....	<b>1</b>
1.1.	Definition und Diagnose des akuten Myokardinfarktes.....	1
1.2.	Epidemiologie .....	1
1.3.	Myokardinfarkt im jungen Alter.....	2
1.4.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	2
1.5.	Prävention nach MI in der klinischen Praxis.....	6
1.6.	Leitlinienempfehlung und „Real World“ klinische Praxis .....	9
<b>2.</b>	<b>Fragestellung und Zielsetzung</b> .....	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>12</b>
3.1.	Patientenkollektiv und Studiendesign.....	12
3.2.	Datenerhebung und Visitenablauf .....	13
3.3.	Datenerfassung .....	15
3.4.	Definitionen.....	18
3.5.	Statistische Auswertung.....	20
3.6.	Studiendesign .....	22
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>23</b>
4.1.	Erste Patientengruppe: mittelfristige Visite.....	23
4.1.1.	Basischarakteristika .....	23
4.1.1.1.	Studienpopulation .....	23
4.1.1.2.	Aufnahmebefunde und Akuttherapie.....	24
4.1.1.3.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	26
4.1.2.	Vergleich der Risikofaktoren zwischen Baseline und 1-Jahr-Visite .....	29
4.1.2.1.	Klinische Risikofaktoren.....	30
4.1.2.2.	Dysglykämie .....	30
4.1.2.3.	Dyslipidämie .....	33
4.1.3.	Klinische Ereignisse.....	35
4.2.	Zweite Patientengruppe: mittel- und langfristige Visiten.....	36
4.2.1.	Basischarakteristika .....	36
4.2.1.1.	Studienpopulation .....	36

4.2.1.2.	Aufnahmebefunde und Akuttherapie .....	37
4.2.1.3.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	39
4.2.2.	Vergleich der Risikofaktoren zwischen Baseline, 1-Jahres- und 5-Jahres-Visite .....	41
4.2.2.1.	Klinische Risikofaktoren.....	41
4.2.2.2.	Dysglykämie .....	42
4.2.2.3.	Dyslipidämie .....	43
4.2.3.	Klinische Ereignisse.....	45
4.3.	Klinische Ereignisse (MACCE) im Gesamt-Follow-up .....	46
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>50</b>
5.1.	Rate der modifizierbaren Risikofaktoren zum Zeitpunkt des MI.....	50
5.2.	Entwicklung der Risikofaktoren während des mittel- und langfristigen Follow-ups ..	51
5.3.	Klinische Ereignisse und Einfluss modifizierbarer Risikofaktoren .....	58
5.4.	Evidenzbasierte Präventionskonzepte zur Verbesserung der kardiovaskulären Versorgung.....	59
5.4.1.	Kardiologische Rehabilitation.....	59
5.4.2.	Disease-Management-Programme .....	60
5.4.3.	Weiterbildung und Ausbildung von motivierten Ärzten .....	60
5.4.4.	Kardiovaskuläre Präventionsassistenz .....	61
5.5.	Limitationen der Arbeit.....	62
5.6.	Zukünftige Forschungsfragen .....	63
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>64</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>65</b>
<b>8.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>77</b>
8.1.	Tabellen.....	77
8.2.	Verkürzungsverzeichnis.....	79
<b>9.</b>	<b>Publikationen und wissenschaftliche Beiträge .....</b>	<b>82</b>
<b>10.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>85</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>87</b>

Im nachstehenden Text werden Personenbezeichnungen einheitlich und neutral für beide Geschlechter verwendet (also z. B. „Kandidat“ für „Kandidat“ und „Kandidatin“)

# 1. Einführung

## 1.1. Definition und Diagnose des akuten Myokardinfarktes

Der akute Myokardinfarkt (MI) wird in der gültigen internationalen Leitlinie folgendermaßen definiert:

„Der Ausdruck akuter Myokardinfarkt sollte dann verwendet werden, wenn eine akute Myokardschädigung mit klinischem Nachweis einer akuten Myokardischämie und Nachweis eines Anstiegs und/oder Abfalls von cTn-Werten vorliegt, mit mindestens einem Wert oberhalb des 99. Perzentils (ORW), und mit mindestens einem der folgenden Kriterien:

- Symptome einer Myokardischämie
- neue ischämische Veränderungen im EKG
- Entstehung pathologischer Q-Zacken
- Nachweis eines neu aufgetretenen Verlustes von vitalem Myokard oder neu aufgetretener regionaler Wandbewegungsstörungen in der Bildgebung, die mit einer ischämischen Ätiologie vereinbar sind
- Nachweis eines koronaren Thrombus durch Angiographie oder Autopsie“ (1-3).

Je nach Elektrokardiogramm-Befund (EKG) sollte der Myokardinfarkt in ST-Strecken-Elevationsinfarkt (STEMI) oder Nicht-ST-Strecken-Elevationsinfarkt (NSTEMI) unterteilt werden, um die entsprechenden Prozedere leitliniengemäß festlegen zu können (4).

## 1.2. Epidemiologie

Weltweit sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen für ein Drittel aller Todesfälle verantwortlich und damit die häufigste Todesursache (5,6). 338 000 Patienten sind in Deutschland im Jahr 2020 an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung verstorben. Ökonomisch gesehen verursachen kardiovaskuläre Erkrankungen mit 13,7 Prozent die höchsten Krankheitskosten im deutschen Gesundheitssystem (7). Die Prävention der koronaren Herzerkrankung (KHK) spielt daher zur Reduktion von Sterblichkeit und Kosten eine erhebliche Rolle (8).

Insgesamt ist die Inzidenz von MIs in der Bevölkerung fallend (6). Diese Tendenz wurde allerdings bei jungen Patienten ( $\leq 55$  Jahre) nicht beobachtet (6,9). Herzinfarkte bei jungen Menschen haben aufgrund der noch langen Lebenserwartung der Patienten und deren häufig wichtigen Position in Berufen und Familie eine besondere sozioökonomische Bedeutung.

### **1.3. Myokardinfarkt im jungen Alter**

Eine universale einheitliche Definition von MI im jungen Alter ist nicht etabliert. Die „Framingham Heart“ Studie beschrieb, dass 5 % der Männer und 1 % der Frauen mit (MI) jünger als 45 Jahre sind (10). Fournier et al. berichteten über einen Anteil von etwa 4 % aller Patienten mit MI, die ein Alter von  $\leq 40$  Jahren hatten (11). Doughty et al. zeigten, dass mehr als 10 % aller Patienten, die in ihre Einrichtung mit MI aufgenommen wurden, unter 45 Jahren alt waren (12). McManus et al. berichteten über eine MI-Inzidenz von 66/100.000 bei Patienten im Alter zwischen 25 und 54 Jahren (13).

### **1.4. Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Es gibt zahlreiche Studiendaten, die den Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und dem Auftreten von MIs belegen.

#### Rauchen

Das Rauchen ist jedes Jahr für mehr als 8 Millionen Todesfälle verantwortlich, davon etwa 1,2 Millionen durch Passivrauchen (14). Tabakkonsum ist ein anerkannter Risikofaktor für das Auftreten von KHK und kardiovaskulärer Mortalität (15).

Es bestehen immer noch Unklarheiten, wie das Rauchen zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen führt. Es ist jedoch bekannt, dass eine durch Rauchen bedingte Mikrozirkulationsstörung sowie die Förderung von endothelialer Dysfunktion und Thrombusbildungen pathophysiologisch zur KHK-Entstehung beitragen (16-18). Rauchen ist bei jungen Patienten mit STEMI weit verbreitet (19). Die Prävalenz des Rauchens zum Zeitpunkt eines Herzinfarktes ist bei jüngeren Patienten deutlich höher

als bei älteren Patienten (80 % vs. 57 %) (20). Junge Personen, die mehr als ein Pack-year geraucht haben, haben eine achtmal höhere Wahrscheinlichkeit einen Herzinfarkt zu erleiden als Nicht-Raucher (21).

### Adipositas

Durch die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) wird das Gewicht in verschiedenen Stufen kategorisiert. Personen mit einem BMI über 25 kg/m<sup>2</sup> gelten als übergewichtig, Personen über 30 kg/m<sup>2</sup> als adipös. Die Adipositas ist von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als unabhängige Erkrankung eingestuft worden, ist ein anerkannter Risikofaktor für die Entstehung einer KHK und geht mit einer erhöhten frühzeitigen Mortalität einher (22).

Eine Fall-Kontroll-Studie von Wienbergen et al. (2022) mit 1.713 Teilnehmenden zeigte eine positive Assoziation von BMI und Herzinfarkten in jungem Alter, auch nach Adjustierung für andere Risikofaktoren (23). Es wurden 522 junge Patienten unter 45 Jahren mit MI mit 1191 gematchten Personen der Allgemeinbevölkerung verglichen. Dabei hatten die jüngeren Patienten mit MI einem signifikant erhöhten BMI im Vergleich zur Kontrollgruppe (medianer BMI 28,4 vs. 25,5 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ) (23,24).

Ma et al. wiesen in einer Metaanalyse von 2017 eine Senkung der Gesamtmortalität um 18 % allein durch eine moderate Gewichtsreduktion nach (25).

Bei Vorliegen von Übergewicht oder Adipositas wird in der aktuellen Präventions-Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) mit einem Empfehlungsgrad I eine Gewichtsreduktion empfohlen. In der ersten Reihe kommen diätetischen Maßnahmen zum Ausdruck, jedoch sollte die bariatrische Chirurgie bei adipösen Hochrisikopersonen und nicht erfolgreichen Änderungsversuchen des Lebensstils in Betracht gezogen werden (Empfehlungsgrad IIa). Neue Studien zeigen zudem einen positiven Effekt von GLP-1-Rezeptor-Agonisten zur Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten (26-28, 29).



## Bewegungsmangel, ungesunde Ernährung

Die WHO prognostiziert, dass knapp eine halbe Milliarde Menschen zwischen 2020 und 2030 Erkrankungen entwickeln werden, die mit körperlicher Inaktivität verbunden sind. Darüber hinaus zeigen heutzutage mehr als 80 % der Jugendlichen und 27 % der Erwachsenen keine ausreichende körperliche Aktivität (30).

Zahlreiche Forschungsergebnisse kamen zu dem Schluss, dass Bewegungsmangel mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und vorzeitigen Tod assoziiert ist (31-36), hingegen hat die körperliche Aktivität ihre Nutzen in zahlreichen Studien gezeigt (37,38,39). Die Leitlinien empfehlen für Gesunde mindestens 150 Minuten pro Woche moderates aerobes Training (26-28).

Eine gesunde Ernährung wird als eine der wichtigsten Säulen der kardiovaskulären Prävention betrachtet. Dabei empfehlen die europäischen Leitlinien eine mediterrane oder ähnliche Diät zu befolgen, gesättigte Fette durch ungesättigte Fette zu ersetzen, Salz- und Zuckeraufnahme zu reduzieren und eine eher pflanzliche, ballaststoffreiche Ernährung zu wählen, die Vollkornprodukte, Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte und Nüsse einbezieht (26-28).

## Dysglykämie

Diabetes Mellitus (DM) ist definiert als eine metabolische Störung, die aufgrund einer insuffizienten Insulinsekretion und/oder einer abgeschwächten Insulinwirkung eine Hyperglykämie verursacht (40,41). Prädiabetes stellt eine eigenständige metabolische Entität dar, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines DMs einhergeht (42-44).

Die Früherkennung des DMs und Prädiabetes ist in der primären und sekundären Prävention der kardiovaskulären Erkrankung von großer Bedeutung. Personen mit gestörtem glykämischem Status weisen ein höheres Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf als Personen mit normalen Blutzuckerwerten, selbst nach Adjustierung für andere kardiovaskuläre Risikofaktoren (42-44).

## Dyslipidämie

Es gibt eine gute Evidenz dafür, dass Dyslipidämie und kardiovaskuläres Risiko korrelieren (45,46). Die Bestimmung der LDL-Cholesterin (LDL-C)-Werte spielt in dem Monitoring der Hypercholesterinämie eine zentrale Rolle. Apolipoprotein B, Non-HDL („high density lipoprotein“) und Triglyzeride gehören zu einer erweiterten Diagnostik der Dyslipidämie (47-49).

Ein Screening auf Lipoprotein(a) (Lp(a)) wird von den Leitlinien einmal im Leben zur Risikostratifizierung empfohlen, trotz bisher fehlender zugelassener medikamentöser Therapie (47-48). In einer Fall-Kontroll-Studie von Rallidis et al. wurde berichtet, dass ein erhöhter Lp(a)-Spiegel das Risiko für die Frühentstehung von MI verdreifacht. Allein eine Erhöhung des Lp(a) um 10 mg/dL war mit erhöhtem relativem Risiko für einen MI um 4% im jungen Alter assoziiert (50).

Eine besondere Form der Dyslipidämie stellt die familiäre Hypercholesterinämie (FH) dar. Sie betrifft 30 Millionen Menschen in der Welt und ist die häufigste autosomal-dominante genetische Erkrankung (51,52). Eine FH kann das Auftreten eines Herzinfarktes in jungem Alter bedingen und sollte entsprechend frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden (8).

## Arterielle Hypertonie

Bluthochdruck ist global der führende modifizierbare Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und den vorzeitigen Tod (53). Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck beeinflussen das Risiko unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (54). Die Diagnose basiert auf dem in der Praxis gemessenen Blutdruck, jedoch sollten ambulante Blutdruckmessungen (Out-of-Office Blutdruckmessungen) bei Verdacht auf eine maskierte Hypertonie oder einen „Weißkitteleffekt“ durchgeführt werden (55). Die nächtliche arterielle Hypertonie gewinnt in den letzten Jahren an Bedeutung, so konnte es in einer rezenten prospektiven Studie von 6359 Patienten mit einem Follow-up von 4,5 Jahren gezeigt werden, dass der nächtliche Blutdruck am stärksten prädiktiv für das Auftreten einer KHK ist (56).

## Familiäre Prädisposition und genetisches Risiko

Eine positive Familienanamnese (FA) ist ein anerkannter nicht modifizierbarer Risikofaktor zur Entstehung eines MIs im jungen Alter (23,57-62). Derzeit beschäftigen sich zahlreiche Studien mit dem Thema Genetik der KHK und Entwicklung von polygenen Risikoscores auf Grundlage identifizierter genetischer Polymorphismen, die mit dem Auftreten von MI assoziiert sind (63-66).

### **1.5. Prävention nach MI in der klinischen Praxis**

#### **1.5.1. Ziele der Prävention nach MI**

Patienten mit nachgewiesenen atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind Risikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere wenn die Risikofaktoren nicht eingestellt sind. Ein kompletter Rauchverzicht, eine gesunde Lebensstilmodifikation und die leitliniengerechte medikamentöse Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren sind der erste Schritt des Behandlungsprozesses. Schritt 2 sind die engmaschige Kontrolle und weitere Intensivierung der Behandlung im Langzeitverlauf (26-28).

Grundsätzlich beruht die Intensität der Prävention auf einer individualisierten Beurteilung der Patienten mit Berücksichtigung der Lebenszeitperspektive (26-28). Die vorliegende Arbeit hat die jungen Patienten  $\leq 45$  Jahre als Zielgruppe, die in der Regel weniger komorbid sind und noch eine längere Lebenserwartung sowie mehr berufliche und soziale Verantwortung haben als die älteren Patienten, was im therapeutischen Entscheidungsfindungsprozess zwischen Arzt und Patient in Betracht gezogen werden sollte und eine intensive Einstellung der Risikofaktoren bedingt.

#### **1.5.2. Optimierung des Lebensstils und Raucherentwöhnung**

Raucherentwöhnung ist bei jüngeren Patienten nach einem MI mit einem um 70 % verringerten Mortalitätsrisiko verbunden, verglichen mit denen, die das Rauchen 1 Jahr nach dem MI fortsetzen (67). Die Leitlinien empfehlen mit einem Empfehlungsgrad I eine absolute Nikotinkarenz (26-28). Die häufig zu beobachtene Gewichtszunahme

nach der Beendigung des Rauchens minimiert nicht den kardiovaskulären Nutzen des Rauchverzichtes (68-70).

Es gibt eine gute Evidenz dafür, dass Lebensstiländerung und die körperliche Aktivität die Mortalität nach MI signifikant reduziert (71,72). Eine Motivation zu Sport, Gewichtsreduktion und gesunde Ernährung ist deshalb nach MI essentiell. Prinzipiell gelten ähnliche Empfehlungen wie für gesunde Personen (siehe Seite 4), die aber ggf. an die individuelle Situation der Patienten nach MI angepasst werden müssen (26-28). Rehabilitations- und Langzeitpräventionsprogramme spielen eine wichtige Rolle, um Lebensstilmodifikationen nach MI individualisiert und nachhaltig zu unterstützen (73,74).

### **1.5.3. Dysglykämie**

Ein Screening auf Dysglykämie (Diabetes und Prädiabetes) sollte systematisch bei Patienten nach MI durchgeführt werden. Dafür schlägt die aktuelle Präventionsleitlinie die Bestimmung des HbA1c-Wertes oder des Nüchternblutzuckers vor (26-28).

Ein HbA1c-Wert von  $<7,0\%$  (53 mmol/mol) sollte für die Diabetiker, insbesondere bei jüngeren Patienten, erzielt werden (26-28,75).

In den letzten Jahren wurden moderne Therapieoptionen in der Behandlung von dem Diabetiker-Typ 2 mit nachgewiesenen kardiovaskulären Erkrankungen zugelassen. Die Substanzgruppen GLP-1-Rezeptor-Agonisten und SGLT2-Inhibitoren haben dabei in großen Studien eine Reduktion prognostischer Endpunkte (kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall) nachgewiesen (76-78).

### **1.5.4. Dyslipidämie**

Zur Sekundärprävention wird eine LDL-C-Senkung von  $\geq 50\%$  des Ausgangswertes und ein LDL-C-Zielwert von  $<55$  mg/dl empfohlen. Dazu sind ein Non-HDL-C  $<85$  mg/dl und Apolipoproteins B  $<65$  mg/dl anzustreben. Diese niedrigen Zielwerte wurde auf der Grundlage von Daten aus großen Randomisierungsstudien und Metaanalysen festgelegt (79,80).

In der Prävention nach MI ist der Einsatz von Lipidsenkern unverzichtbar, dabei ist in erster Linie ein hochpotentes Statin zu verschreiben. Sollten die Zielwerte unter maximal verträglicher Dosis des Statins nicht erreicht werden, ist die Kombination mit Ezetimib empfohlen. Durch diese Kombination ist eine durchschnittliche LDL-C-Senkung von 65% bei entsprechender Compliance zu erwarten. Die therapeutischen Optionen der Dyslipidämie sind in den letzten Jahren durch moderne Medikamente (PCSK9-Inhibitoren, Inclisiran, Bempedoinsäure) erweitert worden, die bei der Nichterreichung der Zielwerte oder fehlender Verträglichkeit der konventionellen Therapie einzusetzen sind (26-28).

Die Fibrate wurden in den vorherigen Jahren hauptsächlich zur Senkung der Triglyceride verwendet. Zwar konnten die Fibrate eine signifikante Senkung des Triglycerid-Spiegels beispielsweise in der PROMINENT-Studie zeigen, sie konnten das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Placebo allerdings nicht senken (81). Die aktuelle Präventionsleitlinien und die europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien empfehlen keine routinemäßige Verwendung von Fibraten zur Prävention der atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (26,27).

#### **1.5.5. Blutdruck**

Bei Patienten im Alter von 18 bis 69 Jahren gilt ein systolischer Blutdruck zwischen 120-130 mmHg als optimaler therapeutischer Zielbereich. Neben der Optimierung des Lebensstils ist die medikamentöse Therapie ein wichtiger Baustein in der Blutdruckeinstellung. Die Präventionsleitlinien empfehlen grundsätzlich eine Kombinationstherapie, d.h. Einzeltablettenskombination, um die Medikamententreue zu optimieren. Die bevorzugte initiale Kombination ist ein RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)-Blocker mit einem Kalziumantagonisten oder einem Diuretikum. Sollte der Blutdruck trotz Zweifach-Kombination noch nicht eingestellt sein, wird eine Dreifach-Kombination mit einem RAAS-Blocker, einem Kalziumantagonisten und einem Diuretikum empfohlen. Bei resistenter arterieller Hypertonie kann über weitere antihypertensiv wirkende Medikamente und ggf. eine renale Denervation nachgedacht werden (26-28).

## 1.6. Leitlinienempfehlung und „Real World“ klinische Praxis

Große internationale Studien zeigen, dass die Umsetzung der Leitlinienempfehlung zur Sekundärprävention bei Patienten mit manifester KHK in der klinischen Praxis mangelhaft ist.

Seit 1995 evaluiert die EUROASPIRE-Querschnittsstudie (European action on secondary and primary prevention by intervention to reduce events) die Kontrolle der Risikofaktoren bei Patienten mit manifester KHK und die Umsetzung der europäischen Leitlinienempfehlung. Dabei berichtete die aktuellste EUROASPIRE (V-2019) über die folgenden Ergebnisse:

- Lediglich die Hälfte der übergewichtigen Patienten versuchte, Gewicht zu verlieren.
- 42% der Patienten erreichten die Blutdruck-Zielwerte nicht.
- Über die Hälfte der Raucher (53%) setzten das Rauchen 6 Monaten nach einem kardiovaskulärem Ereignis fort.
- Zwei Drittel (66%) der Patienten erreichten die Zielwerte für körperliche Aktivität nicht.
- 46% der Patienten mit DM hatten ein HbA1c  $\geq 7\%$ .
- 71% der Patienten hatten LDL-C  $\geq 70$  mg/dl (82-88).

In der DA VINCI Beobachtungsstudie wurden 5888 Patienten eingeschlossen und hinsichtlich ihrer aktuellen lipidsenkenden Therapie in den letzten 12 Monaten sowie des Erreichens des von ESC empfohlenen LDL-C-Ziels untersucht. Dabei erreichte nur etwa die Hälfte der Patienten den Zielwert gemäß der Leitlinien von 2016 und nur ein Drittel den Zielwert gemäß der Leitlinien von 2019. Nur 9% der Patienten erhielten Statin-Ezetimib-Kombination, viel weniger eine Therapie PCSK9-Inhibitoren (1%). Die Studie betonte, dass der Einsatz von Statin-Ezetimib-Kombination oder/und PCSK9-Inhibitoren das Erreichen des Therapieziels deutlich verbesserte (89).

Die DYSIS II Studie kam zu einem ähnlichem Ergebnis, dabei erreichten nur 18,9% der Patienten im Rahmen der sekundären Prävention vier Monate nach dem Auftreten eines akuten Koronarsyndroms LDL-C-Wert unter 70 mg/dl (90).

Die rezent publizierte SANTORINI-Studie (2022) zeigte bei über 9000 Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, wobei 76,9 % atherosklerotisch

vorerkrankt waren, dass lediglich 20,7 % der Patienten die LDL-C-Zielwerte erreichten. Ferner war bei 21,4% Patienten keine lipidsenkende Therapie in der Medikation. Dazu war die Gruppe mit manifester atherosklerotischer Erkrankung hauptsächlich unter lipidsenkende Monotherapie. Weniger als 2% dieser Patientengruppe waren mit PCSK9-Inhibitoren therapiert (91).

Diese Daten zeigen, dass die Diskrepanz zwischen den Leitlinienempfehlungen und der realen Einstellung der Risikofaktoren bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit groß ist. Die Implementierung der evidenzbasierten Empfehlungen in die Praxis lässt viel Raum für Verbesserungen.

## 2. Fragestellung und Zielsetzung

Aufgrund der Lebenserwartung und der Verantwortlichkeit für Beruf und Familie sind die jungen Patienten nach dem Auftreten eines MIs aus sozialer, medizinischer und gesundheitsökonomischer Sicht von besonderer Bedeutung. Eine optimale langfristige Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren ist entscheidend, um erneute Ereignisse zu vermeiden. Die wissenschaftliche Datenlage zu diesen Patienten ist bislang allerdings gering.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Einstellung sowie die „real life“ Versorgungssituation der o.g. Risikofaktoren in einer homogenen Population junger Patienten ( $\leq 45$  Jahre) ein Jahr und fünf Jahren nach einem MI zu analysieren.

Die Studienhypothese ist, dass die kardiovaskulären Risikofaktoren trotz des jungen Alters der Patienten nicht leitliniengerecht eingestellt sind.

Sollte eine nicht-leitliniengerechte Einstellung der Risikofaktoren nachgewiesen werden, wäre das ein Aufruf, bessere Strategien zur Versorgung junger MI-Patienten zu entwickeln.

Darüber hinaus wird in der vorliegenden Doktorarbeit eine Assoziation modifizierbarer Risikofaktoren, wie persistierendes Rauchen oder körperliche Inaktivität, mit klinischen Ereignissen im Langzeitverlauf untersucht.

Obwohl es sich um ein sehr selektierten Patientenkollektiv handelt, bei dem in Anbetracht des jungen Alters wenig klinische Ereignisse erwartet werden, soll versucht werden, in einer multivariaten Analyse darzustellen, welche Risikofaktoren die Ereignisrate beeinflussen.

Sollte sich eine Assoziation zwischen modifizierbaren Risikofaktoren und klinischen Ereignissen im Langzeitverlauf zeigen, würde dieses Ergebnis die Bedeutung intensiver Präventionsmaßnahmen bei jungen Patienten mit MI hervorheben.



### **3. Material und Methoden**

Der folgende Abschnitt fokussiert sich auf das Studiendesign und das untersuchte Patientenkollektiv für die vorliegende Doktorarbeit sowie die Datenerhebung, den Visitenablauf und die wissenschaftlichen Methoden.

#### **3.1. Patientenkollektiv und Studiendesign**

##### **3.1.1. Studiendesign**

Die Studie wurde am Bremer Institut für Herz- und Kreislaufforschung bzw. am Herzzentrum Bremen (Klinikum Links der Weser) durchgeführt.

Seit 2004 nimmt das Herzzentrum Bremen die Funktion des Herzinfarktzentrums für Bremen und Umland wahr, in dem jährlich ca. 2000 Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom behandelt werden.

Seit dem Jahr 2006 wurde das Bremer STEMI Register (BSR) geführt. In diese Datenbank wurden alle Patienten aufgenommen, die aufgrund eines STEMI im Herzzentrum Bremen behandelt wurden. Die Dokumentation in das BSR wird initial durch den zuständigen interventionellen Kardiologen im Herzkatheterlabor (HKL) initiiert. Eine ausführliche Dokumentation erfolgt dann aus den gespeicherten Patientendaten, nachdem ein Kardiologe die Diagnose nochmals bestätigte. Alle Patienten oder ihre rechtlich verantwortliche Person hatte zuvor einer Teilnahme am BSR schriftlich zugestimmt. Es liegen positive Voten der Ethikkommissionen der Ärztekammer Bremen (Aktenzeichen 839) und der Universität zu Lübeck (Aktenzeichen 17-262) vor.

Seit 2015 wurde ein besondere Fokus auf die jungen Patienten mit MI gerichtet. In dem U45-Projekt wurden die Patienten mit MI  $\leq$  45 Jahre erfasst, hier auch die Patienten mit NSTEMI, und besonders intensiv bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht. Seit dem Jahr 2021 erfolgte eine strukturierte persönliche Nachuntersuchung der jungen Patienten mit MI nach 1 Jahr und nach 5 Jahren. Die

Ergebnisse dieser Nachuntersuchungen sind in der vorliegenden Doktorarbeit dargestellt.

### **3.1.2. Patientenkollektiv**

#### Einschlusskriterien:

- Patienten mit MI (ST-Hebungs- oder Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt nach den gültigen internationalen Leitlinien);
- Zeitraum vom Januar 2015 bis Dezember 2021.

#### Ausschlusskriterien:

- Alter  $\leq 18$  Jahre oder  $> 45$  Jahre;
- Ablehnung der Studienteilnahme.

### **3.1.3. Endpunkte der Studie**

- Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren (wie LDL-C, Rauchen, körperliche Inaktivität, Adipositas) sowie der präventiv wirksamen Medikation nach 1 Jahr und 5 Jahren;
- Entwicklung von Dysglykämien nach 1 Jahr und 5 Jahren;
- Einstellung von DM nach 1 Jahr und 5 Jahren;
- Schwerwiegende klinische Ereignisse (Tod, Apoplex, erneute Herzinfarkte, akute Koronarsynndrome mit Krankenhausaufnahme) nach 1 Jahr und 5 Jahren.

## **3.2. Datenerhebung und Visitenablauf**

Die Patienten des U45-Projektes aus dem Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2021 wurden zu persönlichen Nachuntersuchungen eingeladen, um die oben genannten Endpunkte der Studie zu erfassen. 301 Patienten im Alter von  $\leq 45$  Jahren gingen in der Analyse ein. Zuerst wurden die Patienten telefonisch kontaktiert. Um die Teilnahmebereitschaft zu optimieren, wurden bis zu acht telefonische Kontaktversuche

zu unterschiedlichen Tageszeiten und an den Wochenenden unternommen. Sollten die Patienten nicht erreichbar sein oder liegen keine telefonischen Kontaktdaten vor, wurden die Patienten postalisch eingeladen. Falls die Adresse nicht mehr zutreffend war, erfolgt die Einladung durch den zuständigen Hausarzt. Dazu wurde versucht, sich mit den krankenhausangegebenen Kontaktpersonen bzw. Angehörigen in Verbindung zu setzen, um die neuen Kontaktdaten zu aktualisieren. In allen Einladungsformen wurden die Patienten dabei über den Studienablauf, Einverständniserklärung und Schweigepflicht aufgeklärt und Visitermine festgelegt.

Sollten die erreichten Patienten nicht kommen können, wurde eine ärztliche, telefonische Visite durchgeführt. Die medizinischen Vorbefunde wurden per Fax oder E-Mail von zuständigen behandelnden Ärzten nachgefordert und kritisch mit den von Patienten angegebenen Daten verglichen. Bei Unstimmigkeiten wurden die Patienten erneut zur Abgleichung der Daten kontaktiert.

Bei den Follow-up-Visiten erfolgte eine medizinische Anamnese und eine körperliche Untersuchung. Es wurden sozioökonomische Faktoren erfasst. Es erfolgte eine Blutentnahme (Lipidstatus, HbA1c, NTproBNP) und eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Abschließend erhielten die Patienten eine ärztliche Auswertung der erhobenen Werte und eine Empfehlung bezüglich der Lebensstiloptimierung, der medikamentösen Therapie und des Weiteren medizinischen Prozederes.

Die Dokumentation der Studiendaten erfolgte mittels Case Report Forms in einem Visitenprotokoll.

### **3.3. Datenerfassung**

#### **3.3.1. Erfasste Parameter für die Analyse im Infarktzeitpunkt**

Die erfassten detaillierten Baseline-Daten:

- Angaben zum Patienten:
  - Demographische Daten, behandelnder Hausarzt und/oder Kardiologe;
  - Alter, Geschlecht.
  
- Charakterisierung des MI-Ereignisses:
  - Klassifizierung des MIs: STEMI (akut oder subakut) oder NSTEMI;
  - Klinische Schwere: Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie, Wiederbelebungsmaßnahmen, kardiogener Schock, Risikostratifizierung des akuten MIs anhand der Killip-Klassifikation (Anhang Tabelle 1);
  - Aktueller Koronarstatus: Infarktgefäß (Culprit lesion) mit Ausmaß der koronaratherosklerotischen Veränderungen (koronare Eingefäß-erkrankung, Zweigefäß-erkrankung oder Dreigefäß-erkrankung);
  - Akute Therapie: Interventionelle Behandlung oder operative Myokardrevaskularisation.
  
- Koronarstatus vor Infarktzeitpunkt:
  - Akutes oder chronisches Koronarsyndrom in der Vorgeschichte;
  - Bereits stattgehabte Koronardiagnostik, Angioplastie (PTCA), Stentimplantationen;
  - Bereits stattgehabte Myokardrevaskularisation (ACVB).
  
- Erhobene Vorerkrankungen durch Anamnese, dokumentierte ärztliche Vorberichte oder Hausarzt:
  - Arterielle Hypertonie;
  - Chronische Niereninsuffizienz;
  - Hirninfarkt (Hirnsult oder transitorische ischämische Attacke);
  - Periphere arterielle Verschlusskrankung (pAVK).

- Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Infarktzeitpunkt:
  - Vorliegen eines passiven oder aktiven Nikotinkonsums in der Vorgeschichte, Zigaretten/Tag, „Pack Year“;
  - Vorliegen von Übergewicht oder Adipositas durch BMI-Berechnung;
  - Vorliegen einer Dysglykämie in der Vorgeschichte;
  - Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen.
- Körperliche Aktivität: Freizeitsport nach ESC-Präventionsleitlinien (2021) und Körperliche Inaktivität (anhand des IPAQ - International Physical Activity Questionnaire);
- Transthorakale Echokardiographie: Bestimmung der linksventrikulären systolischen sowie diastolischen Funktion, rechtsventrikuläre Funktion mittels TAPSE und Volumetrie);
- Medikamentöse Therapie: Vormedikation und Medikamentenplan bei Krankenhausentlassung
  - Aspirin; P2Y12-Inhibitoren; Antikoagulation;
  - RAAS-Blocker: ACE-Hemmer, AT1 Blocker;
  - Betablocker;
  - Lipidsenker: Statine, Ezetimib, PCSK9-Inhibitoren, Lipidapherese;
  - Aldosteronantagonisten, Sacubitril/Valsartan;
  - SGLT2-Inhibitoren;
  - Kalziumantagonisten;
  - Antianginöse Therapie: Nitrat, Ranolazin;
  - Diuretika;
  - Magenschutz;
  - Antidiabetika: Metformin, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1 Rezeptoragonisten, DDP4-Inhibitoren, Insulin.
- Laborparameter:
  - Creatinkinase;
  - DM-Screening: HbA1c, Plasma-Glucose;

- Lipidstatus: Gesamt-Cholesterin, LDL-/Non-HDL- und HDL-Cholesterin, Triglyceride, Apoprotein-A, Apoprotein-B, Lp(a);
- Nierenfunktion: Kreatinin, GFR, Proteinurie, Glucosurie;
- Inflammationsparameter: CRP;
- Biomarker Homocystein und NTproBNP.

### **3.3.2. Erfasste Parameter für die Analyse in der Follow up Visiten**

Die erfassten Daten in der Visite nach 1 Jahr und 5 Jahren in Details:

- Symptomatik:
  - Dyspnoe nach NYHA-Klassifikation (Anhang Tabelle 2);
  - Thoraxschmerzen, Häufigkeit nach CCS-Klassifikation (Anhang Tabelle 3).
- Klinische Ereignisse:
  - Akutes Koronarsyndrom: STEMI, NSTEMI, instabile Angina Pectoris (IAP);
  - Re-Koronarangiographien, PTCA, Stentimplantation;
  - Operative Myokardrevaskularisation.
- Hospitalisation wegen kardiovaskulären Ursachen.
- Klinische Daten: Raucherstatus, Screening BMI, Blutdruckmessung in Ruhe.
- Körperliche Aktivität: Freizeitsport, IPAQ.
- Transthorakale Echokardiographie.
- Medikamentenplan 1 Jahr und 5 Jahre nach dem MI.
- Laborparameter 1 Jahr und 5 Jahre nach dem MI:
  - HbA1c, Lipidstatus, Nierenfunktion, Inflammationsparametern, Homocystein und NTproBNP.

### 3.4. Definitionen

#### Risikofaktoren:

1. Aktives Rauchen: Definiert als selbst angegebener Tabakkonsum, gemessen in „Pack Year“.
2. „Pack Year“ (PY) wurde berechnet durch die Multiplizierung der Zahl der pro Tag gerauchten Zigarettenpackungen mit der Zahl der Raucherjahre.
3. Adipositas: Definiert als BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.
4. BMI wurde berechnet durch das Körpergewicht (kg) dividiert durch die Körpergröße (m) zum Quadrat, BMI = kg/m<sup>2</sup>, eingeteilt nach o.g. WHO-Definition.
5. Positive Familienanamnese für koronare Herzerkrankungen: Sollte der Patient einen Verwandten des ersten Grades mit bereits stattgehabtem MI im jungen Alter (Frauen  $\leq 65$  Jahre, Männer  $\leq 55$  Jahre) haben.
6. Die körperliche Inaktivität wurde durch Selbstangaben über die Beteiligung an Freizeitaktivitäten an weniger als 3 Tage pro Woche und weniger 150 Minuten pro Woche im Allgemeinen bewertet, angepasst je nach individuellem Gesundheitszustand.
7. Dyslipidämie: basierend auf der Erreichung der Leitlinien empfohlenen Zielwerte für den Cholesterinspiegel und der aktuellen Anwendung einer lipidsenkenden Therapie. Die ESC-Empfehlungen vor und nach August 2019 sind unterschiedlich und die Daten wurden entsprechend angepasst.
8. Diabetes mellitus: Nüchtern glukose  $\geq 126$  mg/dL oder einmalige zufällige Messung der plasmatischen Glukose  $\geq 200$  mg/dl.
9. Unzureichend kontrollierter Diabetes: Definiert als ein HbA1c-Wert  $\geq 8$  % oder ein unbekannter HbA1c-Wert bei der Nachuntersuchung nach einem Jahr;
10. Prädiabetes: Nüchtern glukose zwischen 100 und 125 mg/dL oder HbA1c zwischen 5,7% und 6,4% (ADA criteria - 2021).
11. Dysglykämie: definiert als ein HbA1c-Wert  $\geq 5,7$  %.
12. Arterielle Hypertonie: diagnostiziert und entsprechend behandelt von einem qualifizierten medizinischen Personal.

## **Klinische Ereignisse:**

1. Akutes Koronarsyndrom: Das Auftreten eines klinisch diagnostizierten STEMI, NSTEMI oder IAP in Kombination mit einer nachgewiesenen Koronaratherosklerose, die mittels Bildgebung bzw. Koronarangiographie diagnostiziert wurde.
2. Subakuter Myokardinfarkt: Vorstellung nach mindestens 6 Stunden vom Symptombeginn und/oder Anzeichen eines subakuten Myokardinfarkts im EKG bei der Aufnahme.
3. MACCE - Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events: Das Auftreten schwerwiegender kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse, einschließlich kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall, oder akutem Koronarsyndrom, das einen Krankenhausaufenthalt erfordert.



### 3.5. Statistische Auswertung

Die Dokumentation der Studiendaten erfolgte mittels Case Report Forms. Die Daten wurden in einer elektronischen Datenbank unter Beachtung des Datenschutzgesetzes pseudonymisiert, gespeichert und ausgewertet.

Für die deskriptive statistische Auswertung der erhobenen Daten sowie die Abbildungen wurde Microsoft® Excel für Windows (Microsoft 365 MSO - Version 2211) verwendet. Die erweiterten statistischen Analysen erfolgten mittels Jamovi für Windows (Version 2.3.18) und R Studio für Windows (Version 2022.07.2 - Build 576). Die multiple Imputationen der fehlenden Daten erfolgten mittels IBM SPSS Statistics (Version 29).

Die Tabellen- und Textverfassung erfolgten mit Microsoft® Word (Microsoft 365 MSO-Version 2211).

Es erfolgte die folgende Unterteilung der Variablen:

- Kontinuierliche Variablen: Alter, BMI, Rauchstatus (Zigaretten pro Tag, „Pack Year) und Laborparameter.
- Nominale Variablen: Geschlecht, positive Familienanamnese, arterielle Hypertonie, Zigarettenkonsum, Adipositas, körperliche Inaktivität, Vorliegen eines DM, Vorliegen eines Prädiabetes, Vorliegen einer Dysglykämie, Einstellung des DM, Einstellung der Hypercholesterinämie, vorhandene Niereninsuffizienz, vorbekannte koronare Erkrankung, vorbekannte pAVK, Zustand nach Hirninfarkt, Art des Ereignisses, Infarktverantwortliches Gefäß, Therapie und Medikation.
- Ordinale Variablen: Klassifizierung des MIs, Koronarstatus, Risikostratifizierung des akuten MIs nach der Killip-Klassifikation, Dyspnoe nach NYHA-Klassifikation, Häufigkeit der Thoraxschmerzen nach CCS-Klassifikation, MACCE, Anzahl der Hospitalisation wegen kardiovaskulärer Ursachen, Gewichtsklassifikation (WHO), Dysglykämien und linksventrikuläre Funktion.

Die Baseline-Charakteristika wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder Standardfehler des Mittelwerts für kontinuierliche Variablen und als absolute Zahlen und Prozentsätze für kategoriale Variablen präsentiert.

Die Daten wurden auf Normalverteilung getestet (Verteilungsanalyse, Kolmogorow-Smirnow-Test).

Gruppenvergleiche wurden unter Verwendung des Chi-Quadrat- und McNemar-Tests für kategoriale Variablen sowie des t-Tests sowie des ANOVA-Tests für kontinuierliche Variablen durchgeführt.

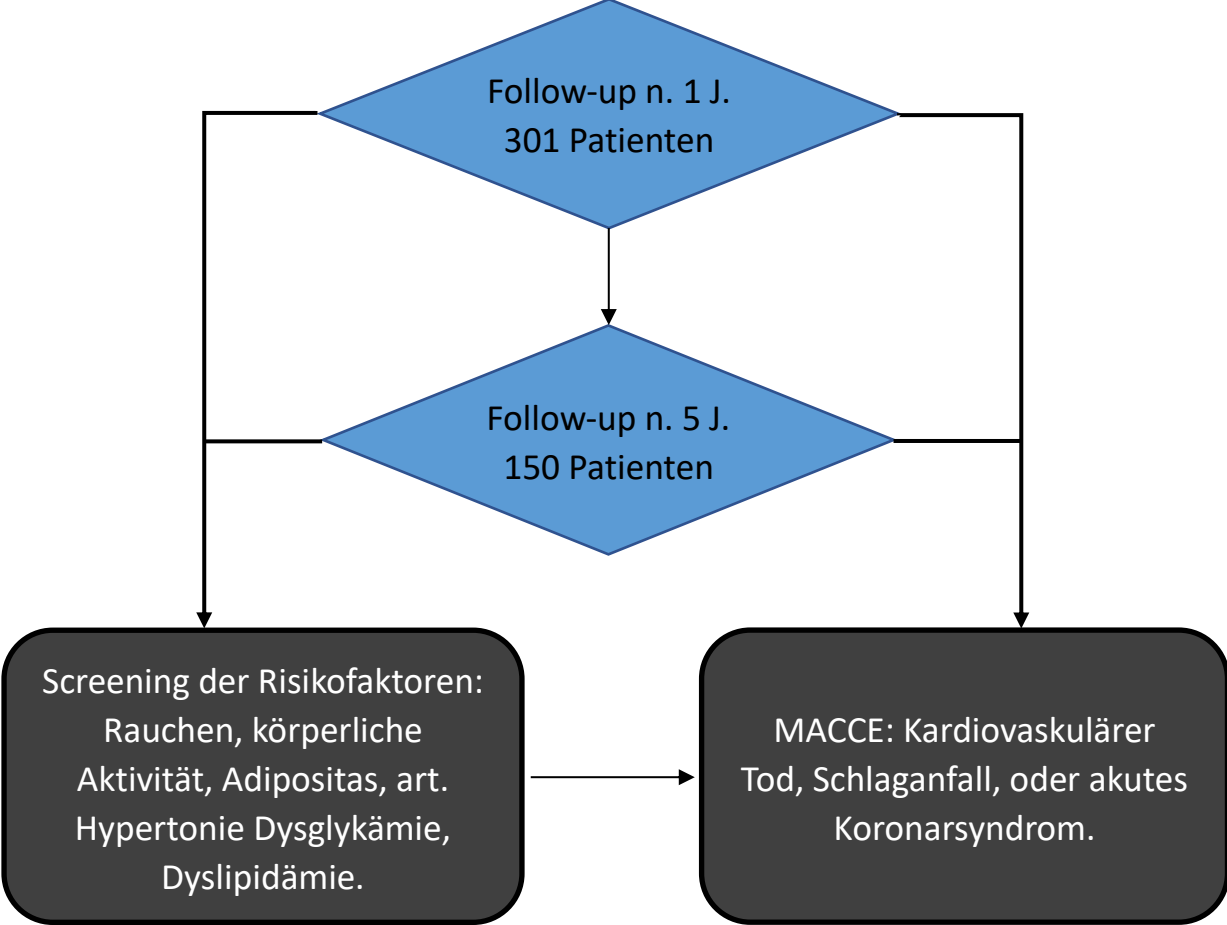
Die Inzidenzrate von MACCE wurde sowohl als Prozentsatz als auch als Inzidenzrate pro Personenjahr dargestellt.

Eine multivariable Überlebensanalyse wurde durchgeführt, um Prädiktoren für MACCE während des Langzeit-Follow-ups zu bestimmen. Alter, Geschlecht und Anzahl der erkrankten Koronargefäße wurden in das multivariable Modell aufgenommen sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren, die als prognostisch relevant angesehen wurden: fortgesetztes Rauchen, körperliche Inaktivität, positive Familienanamnese, Adipositas, Diabetes mellitus und Lipidwerte nicht im Zielbereich. Da junge Patienten mit MI in der Regel zum Zeitpunkt des Ereignisses mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen, wurden zahlreiche Risikofaktoren in das multivariable Modell aufgenommen.

Zusätzlich wurde die Assoziation der Lebensstilfaktoren fortgesetztes Rauchen und körperliche Inaktivität im Langzeitverlauf durch kumulative Hazardkurven veranschaulicht.

Ein p-Wert von  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

3.6. Studiendesign



Assoziation der Risikofaktoren mit dem Auftreten von MACCE.

Abbildung A: Studiendesign

## **4. Ergebnisse**

Im vorliegenden Kapitel werden die Ergebnisse der Analyse vorgestellt. Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt:

- Die erste Gruppe umfasst Patienten, die mittelfristig, nämlich ein Jahr nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus, untersucht wurden.
- Die zweite Gruppe umfasst Patienten, die sowohl mittel- als auch langfristig, nämlich ein und fünf Jahre nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus, untersucht wurden.

### **4.1. Erste Patientengruppe: mittelfristige Visite**

Im Weiteren werden die Baseline-Charakteristika, die vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren, die kardiale Vorgeschichte, der Koronarstatus sowie die Biomarker während des Akut-Krankenhausaufenthalts nach dem MI bei der Gruppe dargestellt, die ein Jahr nach Krankenhauserlassung untersucht wurden.

#### **4.1.1. Basischarakteristika**

##### **4.1.1.1. Studienpopulation**

Es wurden n=301 Patienten untersucht. Das mittlere Alter betrug  $40,7 \pm 4,4$  Jahre. Der jüngste Patient war 22 Jahre alt. Abbildung 1 stellt die Altersverteilung innerhalb des untersuchten Kollektivs dar, die meisten Patienten waren zwischen 40 und 45 Jahre alt. Von den Studienteilnehmern waren 82,4% (n=248) männlich.

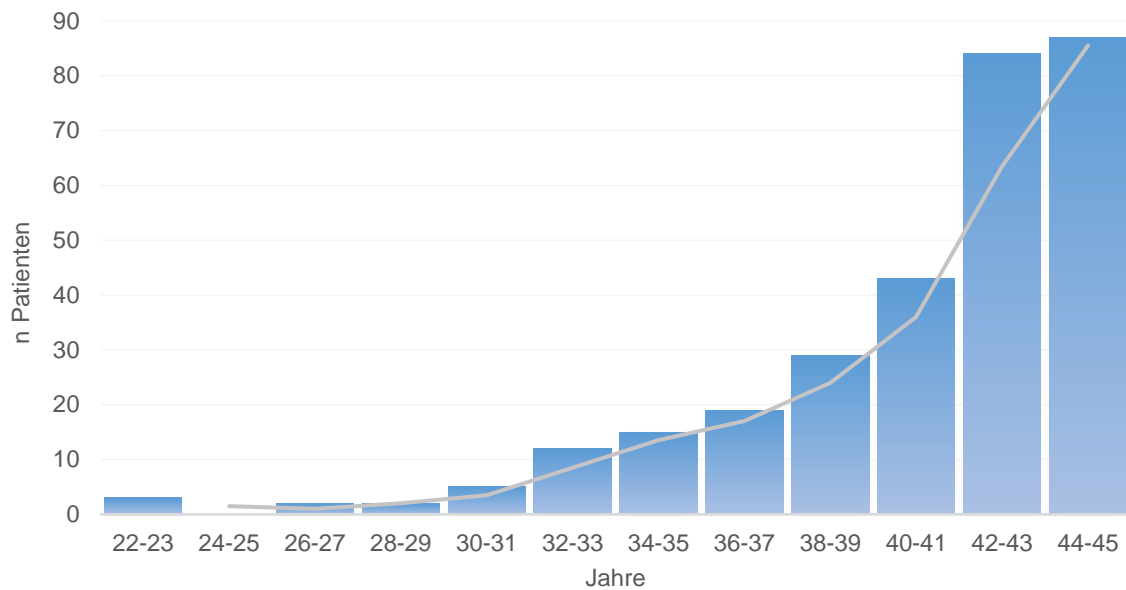


Abbildung 1: Altersverteilung der Studienpatienten mit 1-Jahres Nachuntersuchung (n=301).

#### 4.1.1.2. Aufnahmebefunde und Akuttherapie

Die jungen Patienten wurden hauptsächlich im Rahmen eines akuten STEMIs aufgenommen, während immerhin 15% der Patienten in der subakuten Phase vorstellig waren (Tabelle 4). Bei über der Hälfte der Fälle wurde eine 1-Koronargefäßkrankung nachgewiesen. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (85.7%) stellte sich mit dem ersten Ereignis vor. Knapp ein Fünftel präsentierte sich im Rahmen klinischer Zeichen eines akuten linksventrikulären Versagens nach der Killip-Klassifikation. Bei über 7% der MI-Fälle waren Reanimationsmaßnahmen notwendig gewesen. Mehr als 90% der Patienten wurden interventionell erfolgreich behandelt. 4.7% erhielten eine akute operative Myokardrevaskularisation (Tabelle 4).

<b>Aufnahmebefunde und Akuttherapie</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Art des Ereignisses</b>		
- Akuter STEMI	214	71,1
- Subakuter STEMI	45	14,9
- NSTEMI	42	14,0
<b>Anzahl der erkrankten Koronargefäße (KHK)</b>		
- 1 Gefäß-KHK	167	55,5
- 2 Gefäß-KHK	73	24,2
- 3 Gefäß-KHK	61	20,3
- Mehrgefäß-KHK (2- oder 3-G-KHK)	134	44,5
<b>Infarktverantwortliches Gefäß (Culprit Läsion)</b>		
- Hauptstamm	4	1,3
- RIVA	147	48,8
- RCX	41	13,6
- RCA	104	34,6
- RIM	1	0,3
- undefiniert	4	1,3
<b>Vorbekannte Koronarer Herzerkrankung</b>		
- 1. Ereignis	258	85,7
- 2. Ereignis	31	10,3
- 3. Ereignis oder mehr	12	4,0
<b>Ventrikuläre Arrhythmien und Reanimationsmaßnahmen</b>		
- KF/VT	23	7,6
- KF/VT mit Reanimation	22	7,3
<b>Killip Klassifikation</b>		
- Killip Klasse 1	245	81,4
- Killip Klasse 2	29	9,6
- Killip Klasse 3	2	0,7
- Killip Klasse 4	25	8,3
<b>Akute Therapie</b>		
- Interventionell		
o Erfolgreich	273	90,7
o Erfolglos	10	3,3
- Operativ	14	4,7
- Konservativ	4	1,3

**Tabelle 4: Aufnahmebefunde und Akuttherapie bei n=301 jungen Patienten mit MI.**  
Die Daten sind gleich Absolutwert (Prozentangabe) dargestellt. KF: Kammerflimmern - VT: Ventrikuläre Tachykardie.

#### 4.1.1.3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Zum Zeitpunkt des MI bestanden bei den jungen Patienten ausgeprägte kardiovaskuläre Risikofaktoren: Über 80% waren Raucher, fast die Hälfte hatte eine arterielle Hypertonie und über 40% waren adipös. Die Mehrheit der Patienten (87,4%) war körperlich inaktiv (Tabelle 5).

<b>Risikofaktoren und Begleiterkrankungen</b>	<b>Verteilung (Gesamt n=301)</b>
Aktiver Nikotinkonsum, <i>n (%)</i>	247 (82,1)
Arterielle Hypertonie, <i>n (%)</i>	146 (48,5)
BMI kg/m <sup>2</sup> ± SD	29,8 ± 6,1
- Adipositas BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> , <i>n (%)</i>	123 (40,9)
Körperlich inaktiv, <i>n (%)</i>	263 (87,4)
Positive Familienanamnese, <i>n (%)</i>	130 (43,8)
Bekannte pAVK, <i>n (%)</i>	9 (3,0)
Z.n. Hirninsult / TIA, <i>n (%)</i>	8 (2,7)
Niereninsuffizienz, <i>n (%)</i>	8 (2,7)

**Tabelle 5. Risikofaktoren und Begleiterkrankungen in der Studienpopulation.**

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung sowie Absolutwert (Prozentangabe) dargestellt.

## Dysglykämie

Ein Fünftel der jungen MI-Patienten hatte einen DM. Bei mehr als dem Fünftel der Patienten mit DM war der DM vor dem MI nicht bekannt und wurde im Rahmen des akuten Krankenhausaufenthalts neu diagnostiziert. Knapp die Hälfte wies eine Dysglykämie auf. Wiederum wurden die meisten Patienten mit Diabetes mit Metformin behandelt, während 19% eine Therapie mit SGLT2-Inhibitoren und 9% einen GLP-1-Rezeptor-Agonisten erhielten. Von den Patienten mit DM-Typ 2 (n= 58) waren 19% insulinpflichtig (Tabelle 6).

<b>Diabetes-Status und Therapie</b>	<b>Verteilung (Gesamt n=301)</b>
Diabetes Mellitus, <i>n (%)</i>	61 (20,3)
- Diabetes Mellitus Typ 1, <i>n (%)</i>	3 (4,9)
- Diabetes Mellitus Typ 2, <i>n (%)</i>	58 (95,1)
- Neu diagnostizierter Diabetes Mellitus, <i>n (%)</i>	17 (27,9)
Prädiabetes, <i>n (%)</i>	60 (19,9)
Dysglykämie, <i>n (%)</i>	121 (40,1)
HbA1c $\pm$ SD	6,0 $\pm$ 1,4
- HbA1c $\geq$ 7, <i>n (%)</i>	37 (12,3)
- HbA1c $\geq$ 8, <i>n (%)</i>	27 (9,0)
- Unbekannte HbA1c, <i>n (%)</i>	40 (13,2)
Antidiabetische Therapie bei Typ 2 Diabetes	n= 58
- Metformin, <i>n (%)</i>	37 (63,8)
- SGLT2-Inhibitoren, <i>n (%)</i>	11 (19,0)
- GLP-1-RA, <i>n (%)</i>	5 (8,6)
- Insulin, <i>n (%)</i>	11 (19,0)

**Tabelle 6. Diabetes-Status und Therapie.**

Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung sowie Absolutwert (Prozentangabe) dargestellt.



## Risikofaktoren bei den Patienten mit DM

Die Patienten mit DM wiesen eine signifikant höhere Prävalenz von arterieller Hypertonie ( $p < 0,01$ ) und Adipositas ( $p < 0,01$ ) im Vergleich zu den Patienten ohne DM auf. Der BMI war bei den Patienten mit DM signifikant höher ( $p < 0,01$ ). Patienten mit Diabetes waren signifikant mehr körperlich inaktiv ( $p = 0,04$ ). Der Anteil der Patientinnen war in der Gruppe mit DM signifikant höher als in der Gruppe ohne DM. Bezüglich des Alters, des Rauchens, der positiven Familienanamnese für KHK zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Hinsichtlich der Dyslipidämie wiesen die Patienten mit DM ein signifikant niedrigeres HDL-C und erhöhte Triglyceride auf (Tabelle 7).

<b>BASELINE</b>	<b>Kein Diabetes mellitus n=240</b>	<b>Diabetes mellitus n=61</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b> <i>MV ± SD</i>	40,7 ± 4,5	40,8 ± 3,9	0,82
<b>Weibliches Geschl.</b> <i>n (%)</i>	37 (15,4)	16 (26,2)	<0,05
<b>Art. Hypertonie</b> <i>n (%)</i>	107 (44,6)	39 (63,9)	<0,01
<b>Rauchen</b> <i>n (%)</i>	196 (81,6)	51 (83,6)	0,72
<b>Pos. Familienanam.</b> <i>n (%)</i>	98 (41,5)	32 (52,5)	0,13
<b>Körperliche Inaktivität</b> <i>n (%)</i>	205 (85,4)	58 (95,1)	0,04
<b>Adipositas</b> <i>n (%)</i>	88 (36,7)	35 (57,4)	<0,01
<b>BMI</b> <i>MV ± SD</i>	29,1 ± 5,7	32,3 ± 6,6	<0,01
<b>Mehrfäß-KHK</b> , <i>n (%)</i>	99 (41,2)	35 (57,4)	0,02
<b>LDL-C</b> <i>MV ± SD</i>	127,2 ± 48,8	118,6 ± 34,4	0,24
<b>Non-HDL-C</b> <i>MV ± SD</i>	157,2 ± 53,7	159,5 ± 42,1	0,77
<b>HDL-C</b> <i>MV ± SD</i>	40,5 ± 11,6	35,3 ± 10,5	<0,01
<b>Triglyceride</b> <i>MV ± SD</i>	148,9 ± 89,8	227,9 ± 154,6	<0,01

**Tabelle 7. Vergleich der Patienten mit vs. ohne Diabetes mellitus zum Zeitpunkt des MI.**

Adipositas: BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, Pos. Familienanam.: positive Familienanamnese, Art Hypertonie: Arterielle Hypertonie, Körperliche Inaktivität (Definition siehe Kapitel 3.4 Definitionen).

## Dyslipidämie

Das mittlere Gesamtcholesterin zum Zeitpunkt des MI betrug  $196,8 \pm 51,4$  mg/dl, das mittlere LDL-Cholesterin betrug  $125,6 \pm 46,6$  mg/dl.

Bei Entlassung hatte die Mehrheit der Patienten eine Statin-Monotherapie (Tabelle 8).

<b>Lipidstatus und Therapie</b>	<b>Verteilung (Gesamt n=301)</b>
Gesamtcholesterin mg/dl $\pm$ SD	196,8 $\pm$ 51,4
LDL-C mg/dl $\pm$ SD	125,6 $\pm$ 46,6
Non-HDL-C mg/dl $\pm$ SD	157,6 $\pm$ 51,7
ApoB-C mg/dl $\pm$ SD	114,0 $\pm$ 35,3
Lipidsenkende Therapie	
- Statine, <i>n</i> (%)	294 (97,7)
- Ezetimib, <i>n</i> (%)	10 (3,3)
- PCSK-9 Inhibitoren, <i>n</i> (%)	1 (0,3)
Therapieintensität	
- Monotherapie, <i>n</i> (%)	285 (94,7)
- Duale Therapie, <i>n</i> (%)	10 (3,3)
- Keine Therapie, <i>n</i> (%)	6 (2,0)

**Tabelle 8. Lipidprofil während des Akutaufenthaltes mit lipidsenkender Therapie.**

Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung sowie Absolutwert (Prozentangabe) dargestellt.

### **4.1.2. Vergleich der Risikofaktoren zwischen Baseline und 1-Jahr-Visite**

Im Weiteren werden die initial erhobenen modifizierbaren Risikofaktoren während des Akut-Krankenhausaufenthalts mit einem Jahr nach der Krankenhausentlassung verglichen.

#### 4.1.2.1. Klinische Risikofaktoren

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich im Vergleich zur Baseline-Visite nach einem Jahr ein signifikanter Anstieg des BMIs (von 29,8 kg/m<sup>2</sup> auf 30,3 kg/m<sup>2</sup>). Ebenso stieg der Anteil an Patienten mit Adipositas von 40,9% auf 45,8% an. Obwohl sich der Nikotinkonsum im Laufe des Jahres halbierte (von 82,1% auf 41,6%), rauchten immer noch 127 Patienten. Die Rate an arterieller Hypertonie nahm von 48,5% auf 57,1% signifikant zu. Zudem ging die Rate an körperlicher Inaktivität signifikant zurück, blieb jedoch mit 74% nach wie vor hoch (Tabelle 9).

Risikofaktor	Baseline	1 J. Visite	p-Wert
BMI kg/m <sup>2</sup> ± SD	29,8 ± 6,1	30,3 ± 5,9	0,006
Adipositas BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	123 (40,9)	138 (45,8)	0,029
Aktiver Nikotinkonsum, n (%)	247 (82,1)	127 (41,6)	<0,001
Arterielle Hypertonie, n (%)	146 (48,5)	172 (57,1)	<0,001
Körperliche Inaktivität, n (%)	263 (87,4)	223 (74,1)	<0,001

**Tabelle 9. Vergleich der klinischen Risikofaktoren in der Studienpopulation zwischen Baseline und 1-Jahr-Visite.**

p-Wert für kontinuierliche Daten mit t-Test gerechnet, p-Wert für Proportionen mit McNemar Test ( $\chi^2$  mit Kontinuitätskorrektur) gerechnet.

#### 4.1.2.2. Dysglykämie

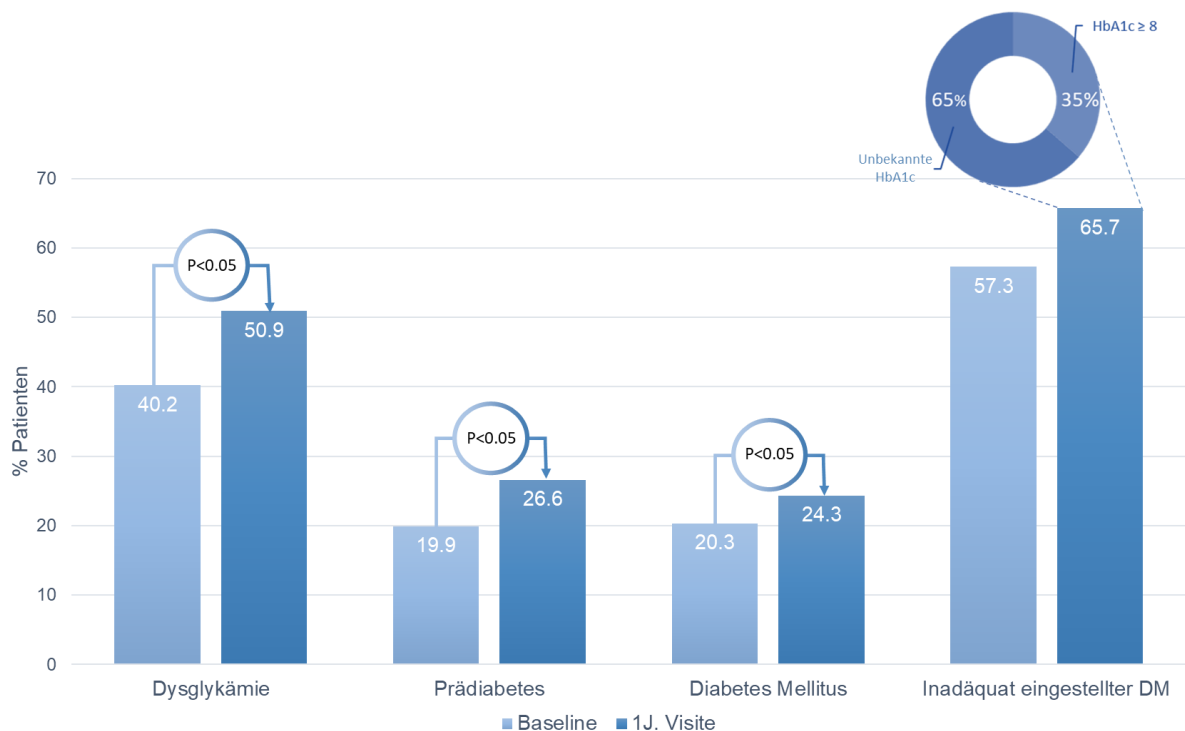
Im Vergleich zur Baseline-Visite zeigte sich nach einem Jahr ein signifikanter Anstieg des DM von 20,3% auf 24,3% sowie ein Anstieg des Prädiabetes von 19,9% auf 26,6%. Dementsprechend lag bei mehr als der Hälfte in unserem Patientenkollektiv (50,9%) eine Dysglykämie vor.

Bei fast der Hälfte der Patienten (47,5%) wurde der HbA1c-Wert nach einem Jahr nicht ambulant kontrolliert, und 42,5% der Patienten mit DM erhielten ein Jahr nach dem MI keine ambulante Kontrolle des HbA1c-Wertes. Wir definierten in unserer Studie einen inadäquat eingestellten DM als HbA1c-Wert ≥ 8% oder unbekannter HbA1c-Wert. Dementsprechend waren 65,7% der Patienten mit DM inadäquat eingestellt (Tabelle 10, Abbildung 2).

Diabetesstatus und Therapie	Baseline	1-Jahres Visite	p-Wert
Diabetes Mellitus, <i>n</i> (%)	61 (20,3)	73 (24,3)	0,001
- HbA1c $\geq$ 8, <i>n</i> (%)	27 (44,2)	17 (23,3)	
- Unbekannte HbA1c, <i>n</i> (%)	8 (13,2)	31 (42,5)	
- Schlecht eingestellter DM, <i>n</i> (%)	35 (57,3)	48 (65,7)	0,031
Prädiabetes, <i>n</i> (%)	60 (19,9)	80 (26,6)	<0,001
Dysglykämie, <i>n</i> (%)	121 (40,2)	153 (50,9)	<0,001
HbA1c $\pm$ SD	6,0 $\pm$ 1,4	6,2 $\pm$ 1,4	n.s.
Unbekannter HbA1c, <i>n</i> (%)	40 (13,2)	143 (47,5)	<0,001
Antidiabetische Therapie:			
- Metformin, <i>n</i> (%)	37 (60,7)	43 (58,9)	n.s.
- SGLT2-Inhibitoren, <i>n</i> (%)	11 (18,0)	12 (16,4)	n.s.
- GLP-1-RA, <i>n</i> (%)	5 (8,2)	8 (10,9)	n.s.
- Insulin, <i>n</i> (%)	14 (23,0)	17 (23,3)	n.s.

**Tabelle 10. Entwicklung des Diabetesstatus und Therapie in der Studienpopulation bei der Baseline und 1-Jahr-Visite.**

p-Wert für kontinuierliche Daten mit t-Test gerechnet, p-Wert für Proportionen mit McNemar Test ( $\chi^2$  mit Kontinuitätskorrektur) gerechnet. Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung sowie Absolutwert (Prozentangabe) dargestellt.



**Abbildung 2. Entwicklung der Dysglykämie in der Studienpopulation in Baseline und 1-Jahr-Visite.**

## Risikofaktoren bei Patienten mit Diabetes in Follow up

Nach einem Jahr Follow-up zeigte sich bei den Patienten mit DM eine höhere Prävalenz von arterieller Hypertonie ( $p = 0,04$ ), Adipositas ( $p < 0,01$ ) und erhöhtem BMI ( $p < 0,01$ ) im Vergleich zu den Patienten ohne DM. Die Patienten mit DM waren häufiger körperlich inaktiv ( $p = 0,01$ ). In dem Kollektiv waren mehr Frauen im Vergleich zu den Patienten ohne DM ( $p = 0,03$ ). Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Rauchen oder positive Familienanamnese für KHK. Hinsichtlich einer Dyslipidämie wiesen die Patienten mit DM ein signifikant niedrigeres HDL-C und höhere Triglyceride auf. Das Cholesterin-Therapieziel wurde bei den Patienten mit DM signifikant seltener erreicht ( $p = 0,03$ ) (Tabelle 11).

1 Jahr Follow-Up	Kein Diabetes mellitus n=228	Diabetes mellitus n=73	p-Wert
Alter <i>MV ± SD</i>	41,6 ± 4,5	41,9 ± 3,9	0,63
Weibliches Geschl. <i>n (%)</i>	34 (14,9)	19 (26,0)	0,03
Art. Hypertonie <i>n (%)</i>	123 (53,9)	49 (67,1)	0,04
Rauchen <i>n (%)</i>	96 (42,1)	31 (42,5)	0,95
Pos. Familienanam. <i>n (%)</i>	92 (41,0)	38 (52,1)	0,10
Körperliche Inaktivität <i>n (%)</i>	161 (70,6)	62 (84,9)	0,01
Adipositas <i>n (%)</i>	93 (40,8)	45 (61,6)	<0,01
BMI <i>MV ± SD</i>	29,4 ± 5,4	33 ± 6,6	<0,01
LDL-C <i>MV ± SD</i>	80,9 ± 39,7	88,0 ± 41,6	0,08
Non HDL-C <i>MV ± SD</i>	112,3 ± 49,1	123,9 ± 50	0,19
Choles. im Therapieziel <i>MV ± SD</i>	77 (33,8)	15 (20,5)	0,03

**Tabelle 11: Vergleich der Risikofaktoren zwischen Patienten mit und ohne Diabetes Mellitus im 1-Jahres-Follow-up.**

Adipositas - BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, Pos. Familienanam. – positive Familienanamnese, Art Hypertonie – Arterielle Hypertonie, Körperliche Inaktivität (Definition siehe Kapitel 3.4 Definitionen), Choles. im Therapieziel - Cholesterin im Therapiezielbereich.

### 4.1.2.3. Dyslipidämie

Ein Jahr nach dem MI betrug der LDL-C-Mittelwert 82,5 mg/dl und der Non-HDL-C-Mittelwert 110 mg/dl (Tabelle 12). Diese Werte sind signifikant höher als die Referenzwerte gemäß der gültigen Leitlinien (Tabelle 13). 70% der Patienten erreichten die Cholesterinzielwerte nach einem Jahr nicht, trotzdem blieben knapp 90% weiterhin unter einer Monotherapie.

Mehr als 70% der Patienten unter Monotherapie erreichten die Cholesterinzielwerte nicht. Knapp die Hälfte der Patienten unter dualer Therapie erreichten die Therapiezielwerte (Tabelle 14).

Lipidstatus	Baseline	1-Jahres Visite	p-Wert
LDL Cholesterol (mg/dl) <i>MV ± SD</i>	125,6 ± 46,6	82,5 ± 38	<0,001
Non-HDL Cholesterol (mg/dl) <i>MV ± SD</i>	157,6 ± 51,7	110 ± 44,4	<0,001

**Tabelle 12. Entwicklung vom Lipidstatus in Baseline und 1-Jahr-Visite.**

p-Werte für kontinuierliche Daten mit t-Test gerechnet.

Lipidstatus	1-Jahres Visite	Referenz-Wert gemäß Leitlinien	p-Wert
LDL Cholesterol (mg/dl) <i>MV ± SD</i>	82,5 ± 38	70	<0,001
Non-HDL Cholesterol (mg/dl) <i>MV ± SD</i>	110 ± 44,4	100	<0,001

**Tabelle 13. Lipidstatus bei der 1-Jahr-Visite.**

p-Werte für kontinuierliche Daten mit t-Test gerechnet.

<b>Lipidtherapie</b>	<b>1-Jahres Visite</b>
<b>Lipidsenker, <i>n</i> (%)</b>	
- Statin	258 (94,7)
- Ezetimib	29 (9,6)
- PCSK9- Inhibitor	2 (0,7)
<b>Lipidsenker-Grad, <i>n</i> (%)</b>	
- Keine Therapie	13 (4,3)
- Monotherapie	261 (86,7)
- Duale Therapie	26 (8,6)
- Dreifachtherapie	1 (0,3)
<b>Inadäquat eingestellte Cholesterinwerte*, <i>n</i> (%)</b>	<b>209 (69.4)</b>

**Tabelle 14. Lipidtherapie bei der 1-Jahres-Visite.**

\* "Inadäquat eingestellte Cholesterinwerte" bezieht sich auf Patienten, bei denen die Cholesterinwerte nicht innerhalb der empfohlenen Zielwerte liegen. Die Zielwerte wurden gemäß den zeitlichen ESC-Leitlinien für die Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen aktualisiert. Es ist zu beachten, dass die Empfehlungen vor und nach August 2019 unterschiedlich sind und entsprechend angepasst wurden. Die Daten sind als Absolutwert (Prozentangabe) dargestellt.

### 4.1.3. Klinische Ereignisse

In den 12 Monaten nach dem MI ereignete sich bei 8 % des Patientenkollektivs ein erneutes akutes Koronarsyndrom und bei 2,7% ein erneuter MI. 10% der Patienten erhielten nach der Krankenhausentlassung eine erneute PTCA, 7% eine ACVB-Operation (Tabelle 15).

<b>Charakteristika</b>	<b>n = 301</b>	<b>%</b>
<b>Akutes Koronarsyndrom in 12 Monaten</b>	24	8
- STEMI	3	1
- NSTEMI	5	1,7
- Instabile Angina Pectoris	16	5,3
<b>Re-Intervention (PTCA) nach Krankenhausentlassung</b>	30	10
- Ungeplante PTCA	23	7,7
- Geplante PTCA (wegen verbliebener Stenosen beim Index-MI)	7	2,3
Lokalisation der Re-Intervention (PTCA):		
- Bekannte Läsion*	12	13,3
- Neue Läsion	8	2,7
- Vorbehandelte Läsion	9	10
<b>Operative Behandlung (ACVB) nach Krankenhausentlassung</b>		
- Not-ACVB	6	2
- Geplante ACVB	15	5

**Tabelle 15. Klinische Ereignisse während des 1-Jahres-Follow-ups.**

\* Bekannte Läsion bezeichnet eine Koronarstenose, die in einer vorangegangenen Koronarangiographie diagnostiziert wurde, aber nicht behandelt wurde.

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung sowie Absolutwert (Prozentangabe) dargestellt.



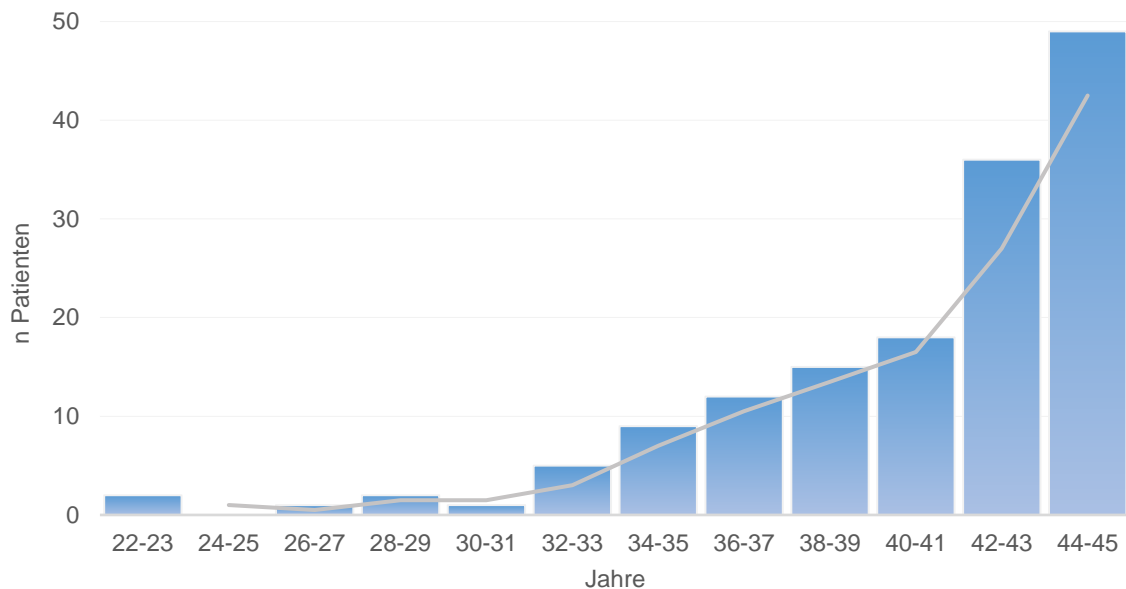
## 4.2. Zweite Patientengruppe: mittel- und langfristige Visite

Im Weiteren werden die Baseline-Charakteristika, die vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren, die kardiale Vorgeschichte, der Koronarstatus sowie die Biomarker während des Akut-Krankenhausaufenthalts nach dem MI bei der Gruppe präsentiert, welche ein Jahr und fünf Jahre nach Krankenhauserlassung einer Visite untersucht.

### 4.2.1. Basischarakteristika

#### 4.2.1.1. Studienpopulation

Es wurden n=150 Patienten untersucht. Das mittlere Alter betrug  $40,7 \pm 4,6$  Jahre. Der jüngste Patient war 22 Jahre alt. Von den Studienteilnehmenden waren 84,7% (n=127) männlich (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Altersverteilung der Studienpatienten mit 5-Jahres Nachuntersuchung (n=150).

#### **4.2.1.2. Aufnahmebefunde und Akuttherapie**

Die jungen Patienten wurden hauptsächlich im Rahmen eines akuten STEMIs aufgenommen, während 8% der Patienten in einer subakuten Phase vorstellig waren (Tabelle 16).

Bei über der Hälfte der Fälle wurde eine koronare 1-Gefäßerkrankung nachgewiesen. Die überwiegende Mehrheit der Patienten (85,3%) stellte sich mit dem ersten Ereignis vor.

Bei 16% der Fälle präsentierten sich klinische Zeichen eines akuten linksventrikulären Versagens nach der Killip-Klassifikation. Bei über 7% der MI-Fälle waren Reanimationsmaßnahmen notwendig gewesen.

Mehr als 94% der Patienten wurden interventionell erfolgreich behandelt. 3,3% erhielten eine akute operative Myokardrevaskularisation. Der Mittelwert der LV-EF betrug  $51,73\% \pm 0,8$  (Tabelle 16).

<b>Aufnahmebefunde und Akuttherapie</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Art des Ereignisses</b>		
- Akuter STEMI	121	80,7
- Subakuter STEMI	12	8
- NSTEMI	17	11,3
<b>Anzahl der erkrankten Koronargefäße (KHK)</b>		
- 1 Gefäß-KHK	85	56,7
- 2 Gefäß-KHK	39	26
- 3 Gefäß-KHK	26	17,3
- Mehrgefäß-KHK (2- oder 3-G-KHK)	68	43,3
<b>Infarktverantwortliches Gefäß (Culprit Läsion)</b>		
- Hauptstamm	2	1,3
- RIVA	66	44
- RCX	20	13,3
- RCA	61	40,7
- RIM	1	0,3
- undefiniert	1	0,7
<b>Vorbekannte Koronare Herzerkrankung</b>		
- 1. Ereignis	128	85,3
- 2. Ereignis	18	12
- 3. Ereignis oder mehr	4	2,7
<b>Ventrikuläre Arrhythmien und Reanimationsmaßnahmen</b>		
- KF/VT	11	7,3
- KF/VT mit Reanimation	10	6,7
<b>Killip Klassifikation</b>		
- Killip Klasse 1	126	84,0
- Killip Klasse 2	13	8,7
- Killip Klasse 3	2	1,3
- Killip Klasse 4	9	6,0
<b>Akute Therapie</b>		
- Interventionell		
o Erfolgreich	142	94,7
o Erfolglos	3	2
- Operativ	5	3,3

**Tabelle 16. Aufnahmebefunde und Akuttherapie bei n=150 jungen Patienten mit MI.** Die Daten sind gleich Absolutwert (Prozentangabe) dargestellt. KF: Kammerflimmern, VT: Ventrikuläre Tachykardie.

#### 4.2.1.3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Zum Zeitpunkt des MI bestanden bei den jungen Patienten ausgeprägte kardiovaskuläre Risikofaktoren: Über 80% waren Raucher, fast die Hälfte hatten eine arterielle Hypertonie und über 40% waren adipös. Die Mehrheit der Patienten (87,7) war körperlich inaktiv (Tabelle 17).

<b>Risikofaktoren und Begleiterkrankungen</b>	<b>Verteilung (Gesamt n=150)</b>
Aktiver Nikotinkonsum, <i>n (%)</i>	127 (84,7)
Arterielle Hypertonie, <i>n (%)</i>	70 (46,7)
BMI kg/m <sup>2</sup> ± SD	29,8 ± 5,8
Adipositas BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> , <i>n (%)</i>	61 (40,9)
Körperlich inaktiv, <i>n (%)</i>	127 (84,7)
Positive Familienanamnese, <i>n (%)</i>	70 (47)
Bekannte pAVK, <i>n (%)</i>	8 (5,3)
Z.n. Hirninsult / TIA, <i>n (%)</i>	5 (3,3)
Niereninsuffizienz, <i>n (%)</i>	4 (2,7)

**Tabelle 17. Risikofaktoren und Begleiterkrankungen in der Studienpopulation.**

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung sowie Absolutwert (Prozentangabe) dargestellt.

#### Dysglykämie

Ein Fünftel der jungen MI-Patienten hatte einen DM. Knapp die Hälfte wies eine Dysglykämie auf. Die meisten Patienten mit DM wurden mit Metformin behandelt, während 9% SGLT2-Inhibitoren und 6% GLP-1-Rezeptor-Agonisten erhielten. Von den Patienten mit Typ 2 Diabetes waren 21,2% insulinpflichtig (Tabelle 18).

<b>Diabetes-Status und Therapie</b>	<b>Verteilung (Gesamt n=150)</b>
Diabetes Mellitus, <i>n (%)</i>	33 (22,0)
- Diabetes Mellitus Typ 1, <i>n (%)</i>	0 (0)
- Diabetes Mellitus Typ 2, <i>n (%)</i>	33 (22,0)
Prädiabetes, <i>n (%)</i>	30 (20,0)
Dysglykämie, <i>n (%)</i>	64 (42,7)
HbA1c $\pm$ SD	6,1 $\pm$ 1,4
- HbA1c $\geq$ 7, <i>n (%)</i>	20 (15,3)
- HbA1c $\geq$ 8, <i>n (%)</i>	14 (10,7)
- Unbekannte HbA1c, <i>n (%)</i>	19 (12,7)
Antidiabetische Therapie bei Typ 2 Diabetes	n= 33
- Metformin, <i>n (%)</i>	20 (60,7)
- SGLT2-Inhibitoren, <i>n (%)</i>	3 (9,0)
- GLP-1 RA, <i>n (%)</i>	2 (6,0)
- Insulin, <i>n (%)</i>	7 (21,2)

**Tabelle 18. Diabetes-Status und Therapie.**

Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung sowie Absolutwert (Prozentangabe) dargestellt.

## Dyslipidämie

Das mittlere Gesamtcholesterin zum Zeitpunkt des MI betrug 205,6  $\pm$  53,9 mg/dl, das mittlere LDL-Cholesterin betrug 133  $\pm$  48,4 mg/dl .

Bei Entlassung hatte die Mehrheit der Patienten eine Statin-Monotherapie (Tabelle 19).

<b>Lipidstatus und Therapie</b>	<b>Verteilung (Gesamt n=150)</b>
Gesamtcholesterin mg/dl $\pm$ SD	205,6 $\pm$ 53,9
LDL-C mg/dl $\pm$ SD	133,0 $\pm$ 48,4
Non-HDL-C mg/dl $\pm$ SD	166,6 $\pm$ 54,8
ApoB-C mg/dl $\pm$ SD	116,9 $\pm$ 38,8
Lipidsenkende Therapie	
- Statine, <i>n (%)</i>	147 (98,0)
- Ezetimib, <i>n (%)</i>	3 (2,0)
- PCSK-9 Inhibitoren, <i>n (%)</i>	0 (0)
Therapieintensität	
- Monotherapie, <i>n (%)</i>	150 (100%)

**Tabelle 19. Lipidprofil im Akutaufenthalt mit lipidsenkender Therapie.**

Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung sowie Absolutwert (Prozentangabe) dargestellt.

#### 4.2.2. Vergleich der Risikofaktoren zwischen der Baseline-, 1-Jahres- und 5-Jahres-Visite

Anschließend werden die initial erhobenen modifizierbaren Risikofaktoren während des Akut-Krankenhausaufenthalts mit einem Jahr und fünf Jahren nach der Krankenhausentlassung verglichen.

##### 4.2.2.1. Klinische Risikofaktoren

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich im Vergleich zur Baseline-Visite nach fünf Jahren ein signifikanter Anstieg des BMIs (von 29,8 kg/m<sup>2</sup> auf 30,8 kg/m<sup>2</sup>). Ebenso stieg der Anteil an Patienten mit Adipositas von 40,7% auf 55,3% an.

Obwohl sich der Nikotinkonsum im Laufe des ersten Jahres halbierte (von 84,7% auf 46,7%), rauchten immer noch 46,7% der Patienten nach einem Jahr, dies fiel nicht signifikant nach 5 Jahren ab (p=0,11).

Die Rate an arterieller Hypertonie nahm von 46,7% auf 57,3% signifikant zu.

Zudem ging die Rate an körperlicher Inaktivität signifikant zurück, blieb jedoch über 75% nach einem Jahr und blieb auch nach fünf Jahren bei über 70% (Tabelle 20).

Risikofaktor	Baseline	1-Jahres Visite	5-Jahres Visite	P
BMI kg/m <sup>2</sup> ± SD	29,8 ± 5,9	30,2 ± 5,5	30,8 ± 5,9	<0,01
- Adipositas BMI ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	61 (40,7)	68 (45,3)	83 (55,3)	<0,01
Aktiver Nikotinkonsum, n (%)	127 (84,7)	70 (46,7)	63 (42,0)	<0,01
Arterielle Hypertonie, n (%)	70 (46,7)	80 (53,3)	86 (57,3)	<0,01
Körperliche Inaktivität, n (%)	128 (85,3)	113 (75,3)	109 (72,7)	<0,01

**Tabelle 20. Vergleich der klinischen Risikofaktoren in der Studienpopulation zwischen Baseline, 1- und 5 Jahr-Visite.**

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung sowie Absolutwert (Prozentangabe) dargestellt. p-Werte für kontinuierliche Daten mit ANOVA mit Messwiederholung gerechnet, p-Wert für Proportionen (H1: Baseline ≠ 5 J. Visite) mit McNemar Test  $\chi^2$  gerechnet.

#### 4.2.2.2. Dysglykämie

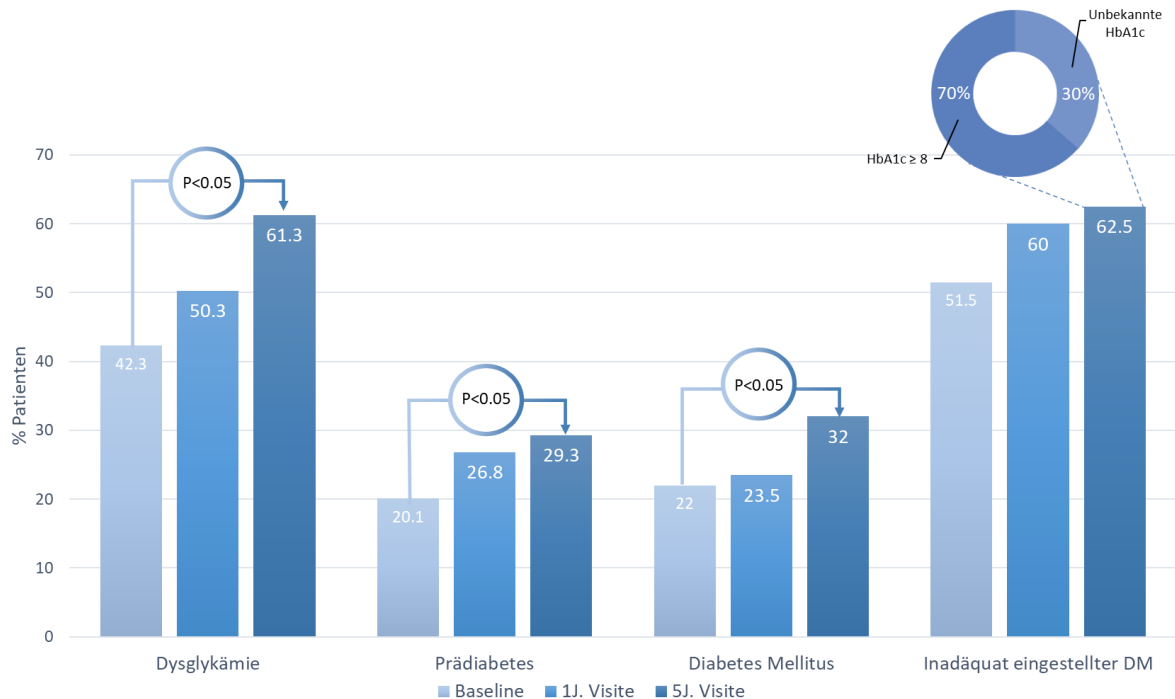
In unserer Studienpopulation zeigte sich im Vergleich zur Baseline-Visite nach fünf Jahren ein signifikanter Anstieg des DM von 22% auf 32% ( $p < 0,01$ ). Der Anteil an insulinpflichtigen Patienten mit DM-Typ 2 stieg signifikant von 21,2% auf 37,5% ( $p < 0,01$ ). Der Anteil an Patienten mit Prädiabetes stieg von 20,1% auf 29,3% ( $p < 0,01$ ). Die Anzahl der Patienten mit unbekanntem HbA1c-Wert stieg von 12,7% auf 26% ( $p < 0,01$ ).

Eine inadäquate Einstellung des DM (definiert als HbA1c  $\geq 8\%$  oder unbekannter HbA1c) betrug nach einem Jahr 60% und nach 5 Jahren 62,5%. Dieser Anstieg war nicht signifikant ( $p = 0,11$ ) (Tabelle 21, Abbildung 4).

Diabetesstatus und Therapie	Baseline	1-Jahres Visite	5-Jahres Visite	p-Wert
Diabetes Mellitus Typ 2, <i>n</i> (%)	33 (22)	35 (23,5)	48 (32)	<0,01
- HbA1c $\geq 8$ , <i>n</i> (%)	14 (42,4)	5 (14,3)	21 (43,8)	
- Unbekannte HbA1c, <i>n</i> (%)	3 (9,1)	16 (48,5)	9 (18,8)	
- Inadäquat eingestellter DM, <i>n</i> (%)	17 (51,5)	21 (60)	30 (62,5)	0,11
Prädiabetes, <i>n</i> (%)	30 (20,1)	40 (26,8)	44 (29,3)	<0,01
Dysglykämie, <i>n</i> (%)	63 (42,3)	75 (50,3)	92 (61,3)	<0,01
HbA1c $\pm$ SD	6,0 $\pm$ 1,4	5,9 $\pm$ 1,4	6,71 $\pm$ 1,9	<0,01
HbA1c unbekannt, <i>n</i> (%)	19 (12,7)	73 (48,7)	39 (26)	<0,01
Antidiabetische Therapie				
- Metformin, <i>n</i> (%)	20 (60,7)	23 (65,7)	28 (58,3)	<0,01
- SGLT2-Inhibitoren, <i>n</i> (%)	3 (9,1)	6 (17,1)	11 (22,9)	<0,01
- GLP-1-RA, <i>n</i> (%)	2 (6,1)	4 (11,4)	6 (12,5)	0,04
- Insulin, <i>n</i> (%)	7 (21,2)	10 (28,6)	18 (37,5)	<0,01

**Tabelle 21. Entwicklung von Diabetesstatus und Therapie in der Studienpopulation, 1- und 5-Jahr-Visite.**

Die Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung sowie Absolutwert (Prozentangabe) dargestellt. p-Wert für kontinuierliche Daten mit ANOVA mit Messwiederholung gerechnet, p-Wert für Proportionen ( $H_1$ : Baseline  $\neq$  5 J. Visite) mit McNemar Test  $\chi^2$  gerechnet.



**Abbildung 4.** Entwicklung der Dysglykämie in der Studienpopulation in Baseline, 1-Jahr-Visite und 5-Jahr-Visite.

#### 4.2.2.3. Dyslipidämie

Ein Jahr nach dem MI betrug der LDL-C-Mittelwert 83,6 mg/dl und der Non-HDL-C-Mittelwert 118 mg/dl. Fünf Jahren nach dem MI stiegen sowohl der LDL-C-Mittelwert als auch der Non-HDL-C-Mittelwert signifikant an (auf 91,2 mg/dl bzw. 126,6 mg/dl) (Tabelle 22).

In der Follow up zeigten sich die Cholesterinwerte signifikant höher als die in den Leitlinien empfohlenen Zielwerte (Tabelle 23-24).

70% der Patienten erreichten die Cholesterinzielwerte nach einem Jahr nicht. Dieser Anteil stieg bei der 5-Jahres-Visite signifikant auf 90% an (p-Wert <math> < 0,001</math>). Im Rahmen der Visiten wurde beobachtet, dass die Patienten hauptsächlich mit Statinen als Monotherapie behandelt wurden (Tabelle 25).



Lipidstatus	Baseline	1-Jahres Visite	5-Jahres Visite	p-Wert
LDL Cholesterol (mg/dl) <i>MV ± SD</i>	133 ± 48,4	83,6 ± 45	91,2 ± 39,6	0,036
Non-HDL Cholesterol (mg/dl) <i>MV ± SD</i>	166,6 ± 54,8	118 ± 53,9	126,6 ± 51,6	0,049

**Tabelle 22. Lipidstatus in der Baseline, 1- und 5-Jahres -Visite.**

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. p-Werte der kontinuierlichen Daten (H1: 1Jahres Visite ≠ 5 J. Visite) wurden mit T-Test nach Fisher gerechnet.

Lipidstatus	1 J. Visite	Referenz-Wert gemäß Leitlinien	p-Wert
LDL Cholesterol (mg/dl) <i>MV ± SD</i>	83,6 ± 45	70	<0,001
Non-HDL Cholesterol (mg/dl) <i>MV ± SD</i>	118 ± 53,9	100	<0,001

**Tabelle 23. Lipidstatus bei der 1- und 5-Jahres -Visite.**

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. p-Werte der kontinuierlichen Daten wurden mit t-Test gerechnet.

	5 J. Visite	Referenz-Wert gemäß Leitlinien	p-Wert
LDL Cholesterol (mg/dl) <i>MV ± SD</i>	91,2 ± 39,6	55	<0,001
Non-HDL Cholesterol (mg/dl) <i>MV ± SD</i>	126,6 ± 51,6	100	<0,001

**Tabelle 24. Lipidstatus bei der 1- und 5-Jahres -Visite.**

Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung dargestellt. p-Werte der kontinuierlichen Daten wurden mit t-Test gerechnet.

<b>Lipidtherapie</b>	<b>1 J. Visite</b>	<b>5 J. Visite</b>
<b>Inadäquat eingestellte Cholesterinwerte <i>n</i> (%)</b>	105 (70)	135 (90)
<b>Lipidsenker <i>n</i> (%)</b>		
- Statin	141 (94)	136 (90,7)
- Ezetimib	11 (7,3)	28 (18,6)
- PCSK9-Inhibitoren	0 (0)	2 (1,3)
<b>Lipidsenker <i>n</i> (%)</b>		
- Keine Therapie	9 (6,0)	13 (8,7)
- Monotherapie	130 (86,7)	108 (72)
- Duale Therapie	11 (7,3)	29 (19,3)

**Tabelle 25. Lipidtherapie bei der 1- und 5-Jahres -Visite.**

\* "Inadäquat eingestellte Cholesterinwerte" bezieht sich auf Patienten, bei denen die Cholesterinwerte nicht innerhalb der empfohlenen Zielwerte liegen. Die Zielwerte wurden gemäß den zeitlichen ESC-Leitlinien für die Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen aktualisiert. Es ist zu beachten, dass die Empfehlungen vor und nach August 2019 unterschiedlich sind und entsprechend angepasst wurden. Die Daten sind als Absolutwert (Prozentangabe) dargestellt.

#### **4.2.3. Klinische Ereignisse**

Bei knapp einem Viertel der Patienten wurde innerhalb von 5 Jahren nach dem MI ein erneutes akutes Koronarsyndrom diagnostiziert (38 Patienten).

Von dem gesamten Patientenkollektiv hatte 23,3% eine akute Koronarintervention. Bei mehr als 30% dieser Interventionen handelte es sich um vorbehandelte Läsionen, also In-Stent-Stenosen oder -Verschlüsse.

Innerhalb von 5 Jahren nach der Krankenhausentlassung erhielten 10% der Patienten eine ACVB-Operation (Tabelle 26).

<b>Charakteristika</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>ACS nach Myokardinfarkt</b>	<b>38</b>	<b>25,3</b>
- <b>Erscheinungsbild des ACSs</b>		
- STEMI	11	28,3
- NSTEMI	8	20,5
- Instabile Angina Pectoris	19	48,7
<b>Re-Intervention (PTCA) nach Krankenhausentlassung</b>		
- Ungeplante PTCA	35	23,3
- Geplante PTCA (wegen verbliebener Stenosen beim Index-MI)	10	6,7
<b>Lokalisation der Re-Intervention (PTCA)</b>	n= 45	
- Bekannte Läsion*	12	26,7
- Neue Läsion	17	37,8
- Vorbehandelte Läsion	15	33,3
<b>Operative Behandlung (ACVB) nach Krankenhausentlassung</b>		
- Not-ACVB	4	2,7
- Geplante ACVB	11	7,3

**Tabelle 26. Klinische Ereignisse während des Follow-ups.**

\* Bekannte Läsion bezeichnet eine Koronarstenose, die in einer vorangegangenen Koronarographie diagnostiziert wurde, aber nicht behandelt wurde. Die Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung sowie Absolutwert (Prozentangabe) dargestellt.

### 4.3. Klinische Ereignisse (MACCE) im Gesamt-Follow-up

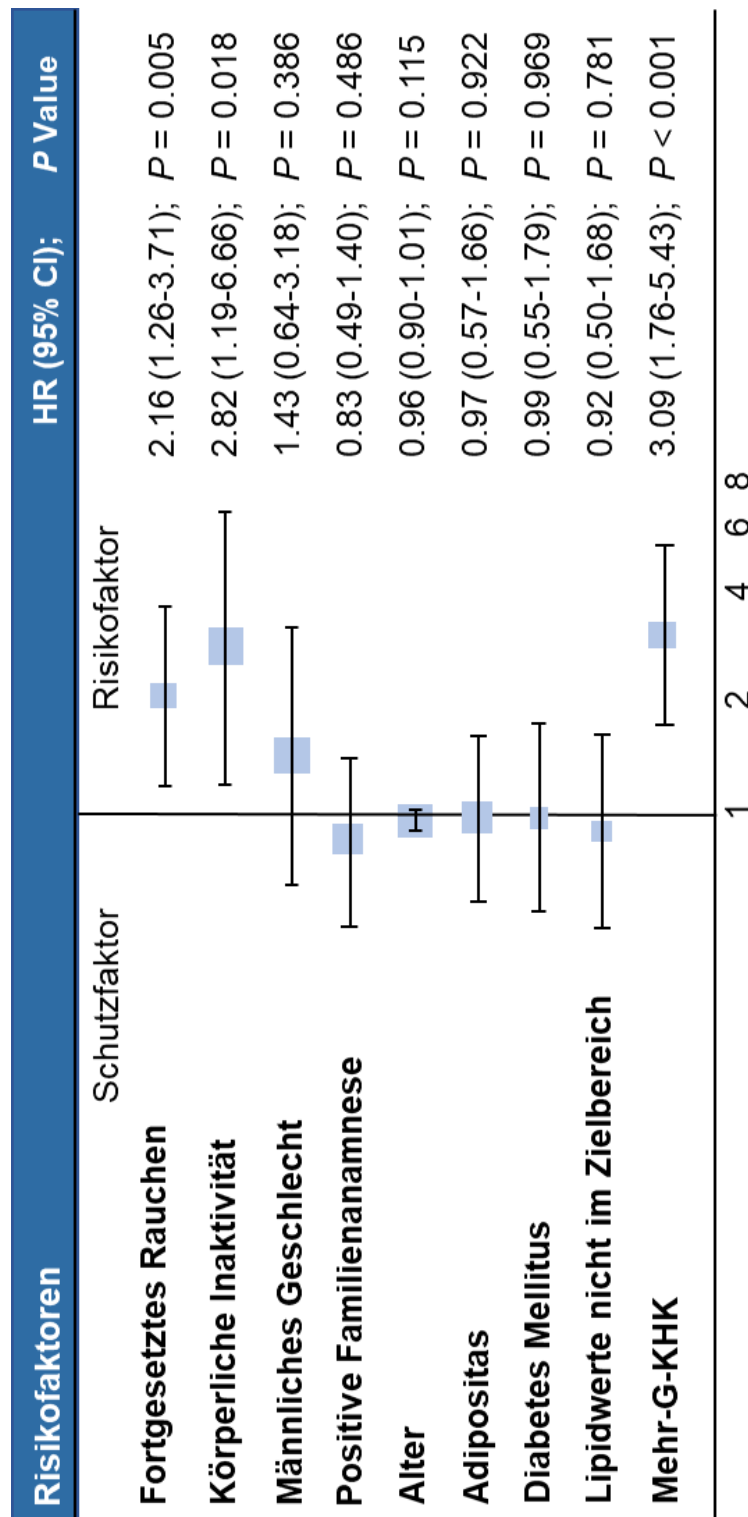
Die Ereignis-Rate aller Patienten im Follow-up (Median = 49 Monate) stellt Tabelle 27 dar. Die Inzidenzrate bezüglich MACCE betrug 0,05 pro Personenjahr.

<b>Komponenten von MACCE</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Akutes Koronarsyndrom</b>	<b>56</b>	<b>18,6</b>
- Myokardinfarkt	26	8,6
- Instabile Angina Pectoris	30	10,0
<b>Apoplex</b>	<b>4</b>	<b>1,3</b>
<b>Kardiovaskulärer Tod</b>	<b>1</b>	<b>0,3</b>
<b>MACCE</b>	<b>61</b>	<b>20,3</b>

**Tabelle 27:** Komponenten von MACCE „major adverse cardiac and cerebrovascular events“ im gesamten Follow up.

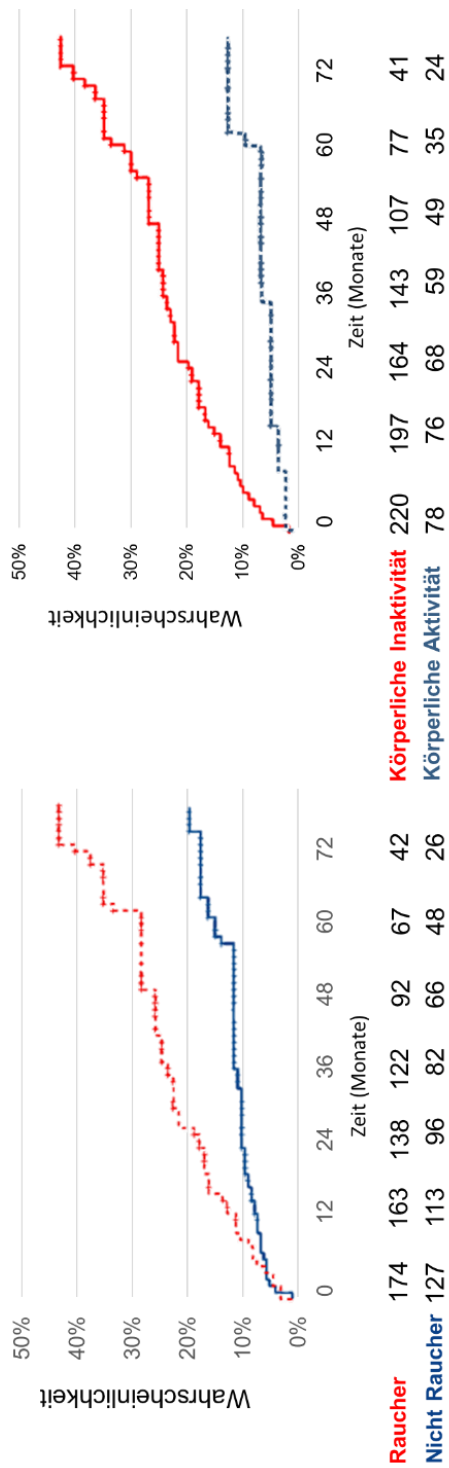
In einer multivariaten Analyse wurde die Assoziation verschiedener Risikofaktoren mit MACCE im Langzeitverlauf untersucht (Abbildung 4-5). Es zeigte sich, dass - neben Mehrgefäßerkrankungen (HR 3,09, 95%CI 1,76-5,43,  $p < 0,01$ ) – das fortgesetzte Rauchen ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten von MACCE war. Dabei hatten Raucher ein 2,2-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Nichtrauchern (HR 2,2, 95%CI 1,20-3,61,  $p < 0,01$ ). Auf der anderen Seite war regelmäßige körperliche Aktivität signifikant mit weniger MACCE assoziiert (HR 0,35, 95%CI 0,15-0,84,  $p = 0,018$ ). Geschlecht, Alter und positive Familienanamnese waren nicht mit MACCE assoziiert (Abbildung 5).

Die Hazard-Kurven zur Assoziation von Rauchen und körperlicher Inaktivität mit MACCE im Laufe der Zeit zeigten im Langzeitverlauf eine zunehmende Divergenz der Kurven (Abbildung 6).



**Abbildung 5: Risikofaktoren für MACCE der gesamten Studienbeobachtungszeit: Ergebnisse einer multivariablen Survival-Analyse.**

Adipositas = BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, Mehr-G-KHK = Mehr-Gefäß-koronare Herzerkrankung, , HR - Hazard Ratio, CI - Confidence Interval.



**Abbildung 6: Kumulative Hazard-Kurve zur Untersuchung des Effekts von Rauchen und körperlicher Inaktivität auf das Auftreten von MACCE.**

Körperliche Inaktivität (Definition siehe Kapitel 3.4 Definitionen). Raucher = Fortsetzung des Rauchens nach Myokardinfarkt.

## 5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde ein homogenes Kollektiv von Patienten untersucht, die bereits im Alter von  $\leq 45$  Jahre einen MI erlitten hatten.

Es ergaben sich folgende Hauptergebnisse:

1. Die jungen Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Infarktes eine hohe Rate modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie Rauchen und Adipositas, auf.
2. Die Mehrheit der jungen Patienten mit MI wies auch während des ein- und fünfjährigen Follow-ups eine unzureichende Kontrolle der Risikofaktoren auf:
  - Fast die Hälfte der Patienten rauchte weiter;
  - Die Rate von Patienten mit Adipositas bzw. Dysglykämie nahm im Langzeitverlauf nach MI nicht ab, sondern zu;
  - Die Zielwerte zur Einstellung der Lipidwerte gemäß internationaler Leitlinien wurden bei der Mehrzahl der Patienten nicht erreicht.
3. In einer multivariablen Analyse waren Rauchen und körperliche Inaktivität signifikante Prädiktoren für das Auftreten von schwerwiegenden klinischen Ereignisse während des Langzeit Follow-ups.

### 5.1. Rate der modifizierbaren Risikofaktoren zum Zeitpunkt des MI

Die internationalen Leitlinien zur kardiovaskulären Prävention betonen die Bedeutung der Lebenszeitexposition („lifetime risk exposure“) von Risikofaktoren, das bedeutet, dass selbst junge Personen, die aufgrund ihres Alters als „niedriges Risiko“ eingestuft wären, in höhere Risikokategorien fallen können, wenn sie vielen kardiovaskulären Risikofaktoren ausgesetzt sind (26-28).

Unsere Studie passt zu diesem Konzept, da das untersuchte Patientenkollektiv zwar jung war, aber mehr Risikofaktoren aufwies als die Allgemeinbevölkerung.

Die Prävalenz des Rauchens in der Allgemeinbevölkerung lag laut dem Statistischen Bundesamt in der Altersgruppe von 20 bis 45 Jahren im Jahr 2017 zwischen 19,6% und 25,3%, während die Rate des Rauchens in dem von uns untersuchten Kollektiv von Patienten mit MI mit über 80% deutlich höher war ( $p < 0,001$ ) (92).

Laut dem Robert Koch Institut (RKI) sind knapp 50% der jungen Bremer Bevölkerung von 30 bis 45 Jahren körperlich aktiv, in unserem Studienkollektiv waren es jedoch nur 12,6% ( $p < 0,001$ ) (93).

Die Rate adipöser Menschen lag laut RKI in den Jahren 2019 und 2020 bei 19% der Erwachsenen in Deutschland und laut statistischem Bundesamt im Jahr 2017 bei 16,9% der Bremer Bevölkerung. Auf der anderen Seite zeigte sich in unserer Analyse eine Rate von ca. 41% adipöser Patienten mit MI ( $p < 0,001$ ) (92,94).

Die Prävalenz von DM in der jungen Allgemeinbevölkerung (Alter  $< 45$  Jahre) belief sich laut den Daten des IDF Diabetes Atlas im Jahr 2019 auf 4% (95). Hingegen zeigte unsere Analyse mit 20,3% eine fünffach höhere Prävalenz von DM. Dazu hatten über 60% der Patienten mit DM ein  $HbA1c > 7\%$ . Bemerkenswert ist, dass der DM bei mehr als einem Fünftel der Diabetiker vor dem Infarkt ereignis nicht bekannt war und erst im Rahmen des akuten Krankenhausaufenthalts diagnostiziert wurde.

Insgesamt zeigte sich in dem von uns untersuchten Kollektiv von jungen Patienten mit MI also eine Rate von modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren, die deutlich über die Prävalenz der Risikofaktoren in der der Allgemeinbevölkerung hinausgeht. Dieses Ergebnis betont die Bedeutung von Primärprävention, also insbesondere die Anleitung zu Nichtrauchen, körperlicher Aktivität und Gewichtsreduktion, um Infarkt ereignisse in jungem Alter zu verringern.

## **5.2. Entwicklung der Risikofaktoren während des mittel- und langfristigen Follow-ups**

### **Lebensstilfaktoren:**

Obwohl ca. die Hälfte der Raucher unseres Patientenkollektivs einen dauerhaften Rauchverzicht erreichen konnte, blieb die Rate von Rauchern bei der 1- Jahres und 5-



Jahres-Visite mit mehr als 40% in Anbetracht der bestehenden Evidenz zum Nutzen einer Raucherentwöhnung zu hoch.

Ein komplette Rauchverzicht wird in den internationalen Leitlinien als die effektivste aller lebensstilbasierten Präventionsmaßnahmen betrachtet und mit einem Klasse-I-Empfehlungsgrad empfohlen (26-28).

Zahlreiche Studien belegen, dass das Rauchen die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität erhöht. Doll et al. wiesen in einer 50 Jahre dauernden Beobachtungsstudie mit 34.439 britischen männlichen Ärzten nach, dass Rauchen das Risiko für kardiovaskuläre, neoplastische und Atemwegserkrankungen signifikant erhöht. Lebenslange Raucher verstarben im Durchschnitt etwa 10 Jahre früher als Nichtraucher. Darüber hinaus nahm die Lebenserwartung von Rauchern signifikant ab, je später sie mit dem Rauchen aufhörten (96). In einer prospektiven Studie mit 11.472 Frauen und 13.191 Männern, die über durchschnittlich 12,3 Jahre hinweg verfolgt wurden, zeigte Prescott, dass das kardiovaskuläre Risiko bei Rauchern unter 50 Jahren etwa fünfmal höher war als bei Nichtrauchern (97).

Auch sportliche Aktivität hat ihren Nutzen in zahlreichen Studien gezeigt (37,38). Hambrecht et al. zeigte in einer Fall-Kontroll-Studie (Trainingsgruppe vs. Kontrollgruppe) bei Patienten mit vorbekannter KHK, dass ein vierwöchiges intensives Training signifikant die endothelabhängige Vasodilatation der Koronargefäße verbesserte. Dies führte zu einer Abnahme der koronaren Vasokonstriktion in Reaktion auf Acetylcholin und einer Zunahme der koronaren Blutflussreserve und somit potenziell zu positiven Effekten des intensiven Trainings auf die Myokardperfusion (39). In einer randomisierten Studie derselben Arbeitsgruppe führte körperliches Training bei Patienten mit vorbekannter KHK bereits nach 12 Monaten zu einer höheren ereignisfreien Überlebensrate im Vergleich zu einer interventionellen Therapie mit Stentimplantationen. Es konnte zudem eine Kosteneffektivität von Training nachgewiesen werden, da reduzierte Krankenhausaufenthalte und Re-Interventionen mit reduzierten Kosten für das Gesundheitssystem verbunden waren (98).

Trotz dieser Evidenz erfüllten ca. Dreiviertel der von uns untersuchten Patienten mit MI mittel- und langfristig nicht das leitlinienempfohlene Maß an körperlicher Aktivität.

Die internationalen Leitlinien empfehlen bei übergewichtigen und adipösen Patienten eine Gewichtsreduktion und das Erreichen eines normalen Gewichtes (26-28), Trotzdem beobachteten wir in der vorliegenden Studie im mittel- und langfristigen Verlauf nach MI keine Abnahme, sondern eine signifikante Zunahme des BMI. Mehr als 55% der jungen Patienten mit MI waren bei der 5 Jahren-Visite adipös. Passend dazu zeigte sich im Verlauf eine signifikant steigende Prävalenz von arterieller Hypertonie und Dysglykämie als Folgeerkrankungen einer Adipositas.

### **Dyslipidämie:**

Bei Patienten mit atherosklerotischer Gefäßerkrankung, also auch bei Patienten mit MI, empfehlen die Leitlinien für Dyslipidämie von 2016 einen LDL-C Zielwert < 70mg/dl (bzw. eine Reduktion um mindestens 50% bei einem Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl) oder Non-HDL-C < 100mg/dl. Die Dyslipidämie-Leitlinien von 2019 haben diese Zielwerte evidenzbasiert mit LDL-C < 55mg/dl oder Non-HDL-C < 85mg/dl tiefer festgelegt (26-28).

LDL-C und andere apo-B-haltige Lipoproteinen spielen eine kausale Rolle in der Entwicklung der atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung, wie unter anderem von Ference et al. belegt wurde (99). Die Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration hat gezeigt, dass das relative kardiovaskuläre Risiko unabhängig von der verwendeten medikamentösen Therapie proportional zur Veränderung des LDL-C.-Spiegels ist (100). Mihaylova et al. zeigten in einer Metaanalyse, dass die Reduktion des LDL-Cholesterins durch Statintherapie das Risiko für vaskuläre Ereignisse unabhängig vom Ausgangsrisiko senkt; selbst bei Patienten mit niedrigem Risiko hat sich der Nutzen der LDL-C-Senkung bewährt (101).

Unsere Nachbeobachtungsstudie zeigt, dass die Mittelwerte in Mittelfrist von LDL-C und Non-HDL-C hochsignifikant höher als die empfohlenen Werte waren, sodass über 70% der Patienten das Therapieziel nicht erreichten. Bei der 5 Jahres-Follow-up-Visite stiegen die Mittelwerte von LDL-C. und Non-HDL-C. signifikant weiter an, dementsprechend erreichten langfristig über 90% der Patienten die empfohlenen Zielwerte nicht.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten erhielt im Langzeit-Verlauf keine Eskalation der lipidsenkenden Therapie in dem ambulanten Bereich, obwohl die Werte nicht leitliniengerecht eingestellt waren.

Hierzu wäre insbesondere die Kombination aus einem Statin und Ezetimib geeignet gewesen. Die IMPROVE-IT Studie, in die 18144 Patienten eingeschlossen wurden, zeigte, dass diese Kombination zu einer signifikanten Reduktion der LDL-C-Spiegel und der Rate an kardiovaskulären Ergebnissen im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem Statin führte (102). Die positiven Effekte von Ezetimib auf kardiovaskuläre Ereignisse konnten ebenso in genetischen Studien gezeigt werden (103).

Auch in unserer Studie zeigte sich, dass eine duale Therapie als Eskalationsform der Dyslipidämie-Behandlung in unserer Studie effektiv war, da knapp die Hälfte der Patienten die empfohlenen Therapieziele darunter erreichten.

Über die Gründe der fehlenden Therapie-Eskalation lässt sich an dieser Stelle nur spekulieren: Die Vermeidung einer Polypharmazie, zusätzliche Kosten durch eine intensivere Therapie, aber auch die unzureichende Aufmerksamkeit bezüglich des Themas Dyslipidämie dürften eine Rolle spielen (104-106).

4 bis 9% der jungen Infarktpatienten wurden im Follow-up ohne Lipidsenker behandelt. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in Statin-Unverträglichkeit begründet liegen.

Die Verwendung von PCSK9-Inhibitoren oder/und Bempedoinsäure stellt in diesem Fall eine mögliche Therapieoptionen dar.

Bempedoinsäure stellt eine Alternative bei Statinintoleranz dar. Dieses Prodrug hat einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Statine und wird in der Leber zum aktiven Metaboliten metabolisiert, jedoch nicht im peripheren Gewebe, wodurch Bempedoinsäure keine muskelbedingten Nebenwirkungen wie Statine verursacht. In zahlreichen Studien wurde die Wirksamkeit von Bempedoinsäure sowohl bei der Senkung des LDL-Cholesterinspiegels (107,108) als auch beim Reduzieren schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen (109,110).

Eine Alternative besteht in der Anwendung von PCSK9-Antikörpern und Inclisiran. Grundsätzlich haben LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche von Leberzellen die Aufgabe, LDL-Cholesterin aus dem Blut zu eliminieren. Das Protein Proprotein

Convertase Subtilisin-Kexin Typ 9 (PCSK9) fördert den Abbau von LDL-Rezeptoren. Durch PCSK9-Hemmung bleiben somit mehr LDL-Rezeptoren erhalten, was zu einer effektiveren Senkung des LDL-C.-Spiegels führt (111). Randomisierte Studien haben gezeigt, dass PCSK9-Antikörper eine effektive Senkung des LDL-Cholesterins und eine signifikante Reduzierung des kardiovaskulären Risikos bewirken. Dies wurde für Evolocumab in der FOURIER-Studie (112) und für Alirocumab in der ODYSSEY OUTCOMES-Studie nachgewiesen (113). Das Medikament Inclisiran wirkt als Synthesehemmer (small interfering RNA) von PCSK9 und führt auf diesem Weg zu einer knapp 50%igen Senkung des LDL-C.-Spiegels. Inclisiran-Injektionen erfolgen lediglich alle 6 Monate und verbessert damit möglicherweise Medikamententreue (114).

Allerdings zeigte unsere Analyse, dass diese Optionen in dem ambulanten Setting selten zur Anwendung kommt, da PCSK9-Antikörper lediglich bei zwei Patienten verschrieben wurden und Inclisiran bei keinem Patienten eingesetzt wurde.

Insgesamt ging aus unseren Daten hervor, dass es in der ambulanten Versorgung mehr Sensibilisierung zur Eskalation der lipidsenkenden Therapie bzw. Verwendung von Alternativen bei Statin-Unverträglichkeit geben sollte. Polypharmazie oder Muskelschmerzen sind kein Grund, bei Patienten nach MI keine Therapieoptimierung durchzuführen, um die empfohlenen Ziele zu erreichen und damit das kardiovaskuläre Risiko zu minimieren.

### **Dysglykämie:**

Wie bereits im Kapitel Ergebnisse erwähnt wurde, wiesen zum Zeitpunkt des Einschlusses bereits ca. 40% eine Dysglykämie auf. Im weiteren Verlauf wurde ein signifikanter Anstieg der Prävalenz sowohl von DM als auch Prädiabetes beobachtet, sodass bei der 5-Jahres Visite schließlich über 61% der Patienten eine Dysglykämie aufwiesen.

Eine Assoziation zwischen DM und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren ist in zahlreichen Studien beschrieben und wurde auch in unserer Untersuchung beobachtet:

- „Diabesity“ beschreibt die enge Assoziation zwischen Adipositas und Typ-2-DM. Adipositas spielt eine Rolle für die Entwicklung von Typ-2-DM und trägt zur Zunahme der DM-Prävalenz bei. „Diabesity“ erhöht die Mortalität siebenfach, da sowohl Adipositas als auch DM relevante kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen (116). Pathophysiologisch führt Adipositas zur systemischen und zu chronisch-entzündlichen Dysfunktionen, die die Insulinresistenz fördern (117). Ebenfalls können genetische Faktoren eine Rolle spielen (118). GLP-1-Rezeptoragonisten werden sowohl für die Therapie von Typ-2-DM als auch für Adipositas von den aktuellen Leitlinien empfohlen (26-28).

- Der Begriff „Diabetische Dyslipidämie“ beschreibt die Assoziation zwischen Dyslipidämie und DM; Die Patienten mit DM weisen häufig eine Lipid-Stoffwechselstörung auf. Pathophysiologisch gehören Hypertriglyceridämie, reduzierte HDL-Werte und glykierte Apolipoproteine zu den atherogenen quantitativen und qualitativen Störungen. Die kardioprotektiven Wirkungen von HDL sind damit reduziert. Trotz nicht erhöhter LDL-C.-Spiegel scheint mehr atherogenes Potenzial bei Patienten mit DM zu bestehen (119).

Unsere Daten zeigen signifikant erhöhte Triglycerid- sowie reduzierte HDL-Spiegel bei Patienten mit DM. Die LDL-Werte waren zwar nicht signifikant unterschiedlich zwischen Patienten mit und ohne DM, aber die Erreichung der empfohlenen Cholesterinzielwerte war bei dem Patientenkollektiv mit DM signifikant geringer.

- Assoziation mit arterieller Hypertonie: DM und arterielle Hypertonie sind häufig assoziiert. Die medikamentöse Bluthochdruckeinstellung kann eine Herausforderung bei Patienten mit DM darstellen. Romano et al. berichten über eine erhöhte Prävalenz therapieresistenter arterieller Hypertonie bei Patienten mit DM (119-121). Pathophysiologisch führen die Insulinresistenz bei DM und Endothel-Dysfunktion bei arterieller Hypertonie zu verminderter Vasodilatation und Sympathikusstimulation. Dazu führt die Hyperglykämie zur Aktivierung des RAA-Systems. Diese Mechanismen können erhöhte Blutdruckwerte bedingen (122).

Unser Patientenkollektiv mit DM wies eine signifikant höhere Prävalenz von arterieller Hypertonie im Vergleich zu den Patienten ohne DM auf.

Des Weiteren ist in mehreren Studien beschrieben worden, dass junge Frauen häufiger von DM betroffen sind als gleichaltrige Männer (123-127). Auch in unseren Daten war der Anteil der Patientinnen in der Gruppe mit DM signifikant höher als in der Gruppe ohne DM. Dieser Aspekt weist darauf hin, dass auch geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Prävention und Einstellung eines DM bedacht werden sollten.

Die Präventionsleitlinien empfehlen ein regelmäßiges Screening auf Dysglykämie sowie ein Monitoring des DM mittels HbA1c (26). Die vorliegenden Daten zeigen hingegen, dass ein Jahr nach dem MI bei 42% der jungen Patienten keine Bestimmung von HbA1c erfolgt war. Es zeigte sich zudem, dass mehr als 60% der Patienten mit DM im Rahmen der Follow-up-Visiten inadäquat eingestellt waren.

Die ESC-Richtlinien zur kardiovaskulären Prävention und die nationale Versorgungsleitlinie - Typ-2-DM empfehlen die Verwendung eines GLP-1-Rezeptor-Agonisten und/oder SGLT2-Inhibitors bei Patienten mit DM und Zustand nach MI als evidenzbasierte Erstlinientherapie mit einem Klasse-I-Empfehlungsgrad. Die aktuellen ESC-Leitlinien betonen sogar, dass Metformin kein Obligat in der Erstlinientherapie für diese Patientenkategorie sei und der Einsatz von den SGLT2-Inhibitoren oder/und den GLP-1-Rezeptor-Agonisten nicht verzögert werden dürfte (26-, 115). Die Realität der Therapie bei unseren jungen Infarktpatienten mit DM sah jedoch anders aus. Mehr als die Hälfte unserer Patienten mit DM war sowohl bei Krankenhausentlassung als auch im ambulanten Setting unter Metformintherapie, während SGLT2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptor-Agonisten viel seltener eingesetzt wurden. Offensichtlich haben sich also diese neueren Therapieoptionen in der klinischen Praxis noch nicht durchgesetzt.

Insgesamt zeigen unsere Daten, dass die jungen Patienten mit MI und DM überwiegend nicht adäquat eingestellt waren und dass ein großes Potential besteht, durch optimale Lebensstilmodifikation und medikamentöse Therapie einen prognostischen Nutzen zu erreichen.

### 5.3. Klinische Ereignisse und Einfluss modifizierbarer Risikofaktoren

Unsere Studie ergab, dass die MI-Rezidivrate in einem Follow-up nach ca. 4 Jahren 8,6% betrug.

J.A. Fournier et al. berichteten in einer prospektiven Studie von 1996 über eine MI-Rezidivrate von 4,5% bei einem jungen Patientenkollektiv von  $\leq 40$  Jahren während eines Beobachtungszeitraums von 6,5 Jahren (128). Su-Kiat Chua et al. berichteten in einer Studie von 2010 über eine MI-Rezidivrate von 6,1% bei Patienten jünger als 45 Jahren während eines Follow-up-Zeitraums von  $53,4 \pm 44,2$  Monaten ( $4,43 \pm 3,68$  Jahren) (129).

Unsere Ergebnisse können nicht direkt mit den o.g. Studienergebnissen verglichen werden, da sie unterschiedliche Patientenkollektive und Follow-up-Dauer haben. Jedoch deuteten sie darauf hin, dass die MI-Rezidivrate im Laufe der Zeit trotz moderner Präventionsmaßnahmen keine abnehmende Tendenz zeigt.

Um die Effekte der Risikofaktoren auf die Prognose der KHK zu untersuchen, führten wir eine multivariate Analyse durch. Wir nahmen auf mehrere potenzielle modifizierbare und nicht-modifizierbare Risikofaktoren Rücksicht. Langfristig zeigte sich in der multivariable Survival-Analyse, dass fortgesetztes Rauchen ein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten von MACCE war. Raucher wiesen ein um 2,2 fach erhöhtes MACCE-Risiko im Vergleich zu Nichtrauchern auf. Zudem zeigte sich körperliche Inaktivität als signifikanter Risikofaktor: Körperlich inaktive Patienten hatten ein um 2,8 fach erhöhtes MACCE-Risiko im Vergleich zu körperlich aktiven Patienten. Andere bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Adipositas oder Diabetes mellitus, konnten in der vorliegenden Analyse -am ehesten aufgrund der begrenzten Fallzahlen und Ereignisraten- keine Vorhersage bezüglich MACCE treffen. Auch Alter, Familienanamnese und männliches Geschlecht als bekannte nicht-modifizierbare Risikofaktoren ließen in den Analysen keinen signifikanten Effekt erkennen.

Das Vorhandensein einer Mehrgefäßerkrankung war jedoch signifikant mit einer erhöhten Rate an unerwünschten Ereignissen verbunden.

Zusammenfassend zeigt die Analyse, dass kostengünstige Maßnahmen wie regelmäßige sportliche Aktivitäten und Rauchstopp einen relevanten Einfluss auf die mittel- und langfristige Prognose der jungen koronarerkrankten Patienten haben. Die Daten sind ein Aufruf, bessere präventive Strategien zur Versorgung junger Patienten

mit einem Fokus auf Lebensstilumstellung mit regelmäßigen sportlichen Aktivitäten und Rauchstopp zu entwickeln.

Welche Konzepte zur Verbesserung der Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei jungen Patienten mit MI werden derzeit umgesetzt?

#### **5.4. Evidenzbasierte Präventionskonzepte zur Verbesserung der kardiovaskulären Versorgung**

##### **5.4.1. Kardiologische Rehabilitation**

Die kardiologische Rehabilitation (KardReha) wird als umfassende multidisziplinäre Intervention definiert, die die Umstellung des Lebensstils wie körperliche Aktivität, gesunde Ernährung, Raucherentwöhnung, Lipid- und Blutdruckkontrolle fördert. Dazu werden die beruflichen und psychosozialen Faktoren erfasst und mitbehandelt. Ziel ist die Wiederherstellung und die Aufrechterhaltung der physischen und psychischen Gesundheit sowie der beruflichen und sozialen Integration der Patienten (8).

Die KardReha ist ein wichtiger Baustein in der Prävention, die ihre Effektivität sowohl kurz- als auch langfristig in verschiedenen Studien gezeigt hat (130,73). Doimo et al. untersuchten in einer Beobachtungsstudie mit 839 Patienten den langfristigen Einfluss der kardialen Rehabilitation nach MI oder einer koronaren Bypass-Operation. Dabei zeigte die Gruppe der Rehabilitations-Teilnehmer im Langzeitverlauf eine geringere Inzidenz von kardiovaskulären Hospitalisationen und Todesfällen im Vergleich zur Gruppe ohne Rehabilitation (propensity matched analysis). Die Ergebnisse unterstreichen den positiven Nutzen der Teilnahme an der Rehabilitation für die Prognose von Patienten mit koronarer Herzkrankheit (73).

Ein Kritikpunkt an der KardReha ist, dass sie einmalig stattfindet und keine zwangsläufige langfristige Begleitung bietet. Durch die fehlende Kontinuität könnten die erzielten präventiven Fortschritte nicht nachhaltig aufrechterhalten werden, so dass ein möglicher Rückfall in alte Verhaltensmuster droht. Eine kontinuierliche konsistente Nachsorge (über bestehende Rehabilitations-Nachsorgeangebote hinaus) wäre nach der Kardreha-Phase wichtig, um die erreichten Lebensstiländerungen zu befestigen.



### **5.4.2. Disease-Management-Programme**

Disease Management Programme (DMP) sind strukturierte Behandlungsprogramme für chronisch kranke Patienten. Ziel ist eine regelmäßige qualitative Begleitung der Patienten mit differenzierter leitliniengerechter Behandlung durch niedergelassene Ärzte (131). Es gibt eine Evidenz dafür, dass die DMP-teilnehmenden MI-Patienten eine bessere leitliniengerechte Versorgung erhalten (132,133). So wiesen Stark et al in einer Studie mit 975 Patienten mit vorbekannten KHK auf, dass die Teilnahme an DMP für KHK die Wahrscheinlichkeit der Umsetzung von Leitlinienempfehlungen steigert und dadurch die langfristige Überlebensrate (132).

Allerdings ist ein Selektionsbias einer der Kritikpunkte an diesen Programmen (134).

Ein zweiter möglicher Kritikpunkt ist die praktische Umsetzbarkeit. Oft haben die behandelnden Ärzte in der Praxis nicht genügend Zeit, ausführlich mit ihren Patienten über präventive Maßnahmen zu sprechen sowie Schulungen durchzuführen, so dass die Programme nicht in allen Fällen effektiv umgesetzt werden können.

### **5.4.3. Weiterbildung und Ausbildung von Ärzten**

Die ärztliche Aus- und Weiterbildung stellt einen wichtigen Baustein zur Verbesserung der kardiovaskulären Prävention in der Praxis dar.

Seit 2019 hat die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie ein Curriculum zur Erlangung der Sachkunde "Spezielle kardiovaskuläre Prävention" etabliert. Die Teilnahme an entsprechenden Lernmodulen bietet eine fundierte Ausbildung zur Herz-Kreislauf-Prävention. Es wird eine umfassende Übersicht über die Prävention, einschließlich Diagnose und Therapie von Risikofaktoren wie Lebensstilmodifikation (Bewegungsmangel, Rauchen, ungesunde Ernährung und Übergewicht), Hypertonie, Hypercholesterinämie und Dysglykämie vermittelt. Dazu werden die Grundlagen der Sportkardiologie und Psychokardiologie gelehrt (135). Diese und ähnliche Weiterbildungen können die „Awareness“ für kardiovaskuläre Prävention bei Ärzten steigern und eine kompetente Umsetzung von Präventionsmaßnahmen unterstützen.

#### **5.4.4. Kardiovaskuläre Präventionsassistenz**

Präventionsassistenten sind nicht-ärztlich geschulte Fachkräfte mit einem Fokus auf kardiovaskuläre Prävention. Durch intensive, wiederholte, persönliche Kontakte mit den Patienten fungieren sie als primäre Ansprechpartner in enger Koordination mit verschiedenen Behandlungsbeteiligten (136).

In der europäischen EUROACTION-Studie erwies sich dieses Konzept als hocheffektiv (137). Im deutschen Kontext wurde im Rahmen der randomisierten IPP-Studie die Wirksamkeit von wiederholten Kontakten zwischen nicht-ärztlichen "Präventionsassistenzen" und Patienten nach einem Herzinfarkt evaluiert. Nach 24 Monaten wies die Gruppe mit einem durch Präventionsassistenzen unterstützten Präventionsprogramm (IPP) im Vergleich zur Standardversorgung eine bessere Kontrolle von Risikofaktoren auf und zeigte einen Trend zu wenigen kardiovaskulären klinischen Ereignissen. Die Studie konnte zudem belegen, dass das Konzept der Präventionsassistenz kosteneffektiv ist (138).

Die Ausbildung zur kardiovaskulären Präventionsassistenz wurde von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) in einem festen Curriculum „Kardiovaskuläre Präventions-Assistenz“ standardisiert. Die angehenden Präventionsassistenzen müssen dabei sowohl einen 1-wöchigen Ausbildungskurs belegen als auch praktische Tätigkeiten in der Präventionsmedizin (mit >75 dokumentierten Beratungsgesprächen) nachweisen (136).

Zusammengefasst ist die Einführung der kardiovaskulären Präventionsassistenz ein vielversprechendes neues Konzept, um die Versorgung von Patienten mit KHK zu verbessern und langfristig Kosten zu senken (139).

## 5.5. Limitationen der Arbeit

- Eine der Limitationen der vorliegenden Studie ist die begrenzte Fallanzahl. Allerdings beschäftigt sich die Arbeit mit Patienten, die im klinischen Alltag sehr selten sind. Die Studie stellt dabei eines der größten Studienkollektive zu diesem Thema überhaupt dar.
- Die Teilnahme an Studien bedingt eine gewisse Motivation. Dementsprechend ist ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen. Zudem kann ein „Soziale-Erwünschtheit-Bias“ bei nicht prüfbareren Risikofaktoren (wie die anamnestische Angabe Rauchen) eine mögliche Limitation in unserer Studie darstellen. Diese Limitation verstärkt aber die wesentliche Botschaft der Studie, da sogar bei dem wahrscheinlich noch recht motivierten Studienkollektiv die Risikofaktoren insuffizient eingestellt waren.
- Auch wenn unsere Studie keinen großen Anteil an fehlenden Daten hat, bilden fehlende Daten ein Verzerrungsrisiko, wenn sie nicht adäquat behandelt sind. Wir verwendeten eine multiple Imputation als bewährte Methode, um die unvermeidlichen fehlenden Daten abzuschätzen.

## **5.6. Zukünftige Forschungsfragen**

Aufbauend auf der vorliegenden Arbeit bietet das Thema junge Patienten mit MI viele weiterführende Fragestellungen, die unsere Arbeitsgruppe zukünftig bearbeiten möchte:

- Weitere Vergrößerung des Patienten-Kollektives und Follow-up von 10 Jahren, dabei auch Fokussierung auf das Thema Herzinsuffizienz nach MI und Analyse von Echokardiographie-Daten;
- Analyse von weiteren Risikofaktoren, z.B. sozioökonomische, umweltbedingte und genetischen Faktoren;
- Fall-Kontroll-Studien mit älteren Patienten.

Auch die Ausweitung auf multizentrische Projekten zu dem Thema könnte ein Weg sein, das Wissen über junge Patienten mit MI weiter zu verbessern.

## 6. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, ein homogenes Kollektiv von Patienten zu untersuchen, die bereits in jungem Alter von  $\leq 45$  Jahre einen MI erlitten hatten. In der Studie wurden Patienten mit MI  $\leq 45$  Jahre zunächst in einem Register erfasst und dann nach 1 und 5 Jahren zu einer persönlichen Nachuntersuchung einbestellt. Der Fokus der Nachuntersuchung lag auf der Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren. Es ergaben sich folgende Hauptergebnisse:

**1.** Die jungen Patienten mit MI wiesen eine hohe Rate modifizierbarer kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie Rauchen, körperliche Inaktivität und Adipositas auf.

**2.** Trotz des jungen Alters waren die meisten Patienten im Verlauf von 1 und 5 Jahren nach dem MI nicht leitliniengerecht präventivmedizinisch eingestellt:

- Fast die Hälfte der Patienten rauchten weiter;
- Die Zahl der Patienten mit Adipositas nahm im Langzeitverlauf nach MI nicht ab, sondern zu;
- Auch die Rate der Patienten mit Dysglykämie nahm im Langzeitverlauf nach MI nicht ab, sondern zu;
- Die medikamentöse Therapie des DM war in den meisten Fällen nicht den gültigen Leitlinien entsprechend;
- Die Cholesterin-Zielwerte wurden bei ca. 70% der jungen Patienten im Langzeitverlauf nicht erreicht.

**3.** Eine multivariate Analyse der schwerwiegenden klinischen Ereignisse im Nachbeobachtungszeitraum zeigte, dass fortgesetztes Rauchen nach MI ein signifikanter Risikofaktor für erneute Ereignisse war, während körperliche Aktivität ein protektiver Faktor war.

Zusammengefasst zeigen die Daten eine Diskrepanz zwischen den Leitlinienempfehlungen und der realen Umsetzung bei der Einstellung der Risikofaktoren. Sie betonen die essentielle Rolle der Einstellung der modifizierbaren Risikofaktoren bei jungen Patienten mit MI. Die Stärkung von Rehabilitations- und DMP-Programmen, die Verbesserung der präventivmedizinische Weiterbildung von Ärzten und die Ausbildung von kardiovaskulären Präventionsassistenten sind Ansätze zur Optimierung der Prävention für diese vulnerable junge Patientengruppe.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Katus HA, Hamm CW, Zahn R; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufrorschung e.V. ESC Pocket Guidelines. 4. Definition des Myokardinfarkt. Version 2018. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald. 2019.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-2264.
3. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) [published correction appears in *Circulation.* 2018 Nov 13;138(20):e652]. *Circulation.* 2018;138(20):e618-e651.
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177.
5. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):56.
6. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus.* 2020;12(7):e9349.
7. Statistisches Bundesamt: Sterbefälle durch Herz-Kreislaufferkrankungen insgesamt 2020. <https://www.destatis.de> (Tag des Zugriffs: 30.12.2022).
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [published correction appears in *Eur Heart J.* 2022 Nov 7;43(42):4468]. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337.
9. Salomaa V. Worrisome trends in the incidence of coronary artery disease events among young individuals. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(11):1175-1177.
10. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med.* 1984;311(18):1144-1147.
11. Fournier JA, Sánchez A, Quero J, Fernández-Cortacero JA, González-Barrero A. Myocardial infarction in men aged 40 years or less: a prospective clinical-angiographic study. *Clin Cardiol.* 1996;19(8):631-636.
12. Doughty M, Mehta R, Bruckman D, et al. Acute myocardial infarction in the young--The University of Michigan experience. *Am Heart J.* 2002;143(1):56-62
13. McManus DD, Piacentine SM, Lessard D, et al. Thirty-year (1975 to 2005) trends in the incidence rates, clinical features, treatment practices, and short-term outcomes of patients <55 years of age hospitalized with an initial acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2011;108(4):477-482.

14. Organization WHO. Tobacco <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> (Tag des Zugriffs: 30.12.2022).
15. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in Circulation. 2019 Sep 10;140(11):e649-e650.
16. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(3):509-515.
17. Rooks C, Faber T, Votaw J, et al. Effects of smoking on coronary microcirculatory function: a twin study. *Atherosclerosis.* 2011;215(2):500-506.
18. Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(4):219-230.
19. L Larsen GK, Seth M, Gurm HS. The ongoing importance of smoking as a powerful risk factor for ST-segment elevation myocardial infarction in young patients. *JAMA Intern Med.* 2013;173(13):1261-1262.
20. Zgheib H, Al Souky N, El Majzoub I, et al. Comparison of outcomes in ST-elevation myocardial infarction according to age. *Am J Emerg Med.* 2020;38(3):485-490.
21. Hbejan K. Smoking effect on ischemic heart disease in young patients. *Heart Views.* 2011;12(1):1-6.
22. Organization WHO. Obesity and overweight <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Tag des Zugriffs: 30.12.2022).
23. Wienbergen H, Boakye D, Guenther K, Schmucker J, Mata Marín LA, Kerniss H, Nagrani R, Struß L, Rühle S, Retzlaff T, Fach A, Osteresch R, Hambrecht R, Ahrens W. Lifestyle and metabolic risk factors in patients with early-onset myocardial infarction: a case-control study. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 Nov 15;29(16):2076-2087.
24. Wienbergen H, Guenther K, Boakye D, Schmucker J, Mkalaluh S, Retzlaff T et al. Risk factors in young patients with myocardial infarction: what is different from the general population? *European Heart Journal.* 2021 Oct 14;42(Supplement 1).
25. Ma C, Avenell A, Bolland M, Hudson J, Stewart F, Robertson C et al (2017) Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017;359:j4849.
26. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [published correction appears in *Eur Heart J.* 2022 Nov 7;43(42):4468]. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337.

27. Gielen S, Koenig W, Landmesser U, Reibis R, Weil J, Wienbergen H; ESC Pocket Guidelines. Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Version 2021. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie.
28. Gielen S, Wienbergen H., Reibis R et al. Kommentar zu den neuen Leitlinien (2021) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur kardiovaskulären Prävention. *Kardiologie* 16, 439–454; 2022.
29. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989-1002.
30. Organization WHO. Global Status Report on Physical Activity 2022 <https://www.who.int/teams/health-promotion/physical-activity/global-status-report-on-physical-activity-2022> (Tag des Zugriffs: 30.12.2022).
31. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet.* 2016;388(10051):1302–10.
32. Henschel B, Gorczyca AM, Chomistek AK. Time spent sitting as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Am J Lifestyle Med.* 2020;14(2):204–15.
33. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sa TH, Smith AD, Sharp SJ, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(9):811–29.
34. Garcia JM, Duran AT, Schwartz JE, Booth JN, Hooker SP, Willey JZ, et al. Types of sedentary behavior and risk of cardiovascular events and mortality in blacks: the Jackson Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(13):e010406.
35. Grontved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *Jama.* 2011;305(23):2448–55.
36. Diaz KM, Howard VJ, Hutto B, et al. Patterns of Sedentary Behavior and Mortality in U.S. Middle-Aged and Older Adults: A National Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2017.
37. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl HW3rd, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation* 2011;124:789–795.
38. Moore SC, Patel AV, Matthews CE, Berrington de Gonzalez A, Park Y, Katki HA, Linet MS, Weiderpass E, Visvanathan K, Helzlsouer KJ, Thun M, Gapstur SM, Hartge P, Lee IM. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. *PLoS Med* 2012;9:e1001335.



- 39.** Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342(7):454-460.
- 40.** Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323.
- 41.** Marx N, Frantz S, Gitt AK, Zirikli A. ESC Pocket Guidelines. Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen, Version 2019. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie.
- 42.** American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S14-S31.
- 43.** American College of Cardiology. "Prediabetes may not be as benign as once thought: Study shows greater risk of serious cardiac events; suggests need for more aggressive treatment." *ScienceDaily.* ScienceDaily, 5 May 2021.
- 44.** Jyotheeswara Pillai K, Luo H, Raj K, Xu S, Thota G. OR02-4 Prediabetes is a Risk Factor for Myocardial Infarction-A National Inpatient Sample Study. *J Endocr Soc.* 2022;6(Suppl 1):A248. Published 2022 Nov 1.
- 45.** Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al (2017) Low-density lipoprotein cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiological, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*38(32):2459–2472.
- 46.** Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2019;322(14):1381-1391.
- 47.** Weingärtner O, Landmesser U, März W et al. Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC/EAS zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. *Kardiologie* 2020 (14): 256–266.
- 48.** Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. (2019) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 37(3):2999.
- 49.** Zhang WP, Yuan ZY, Liu Y, et al. Risk factors and coronary angiographic findings in young and elderly patients with acute myocardial infarction: a comparative analysis. *Nan Fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University.* 2008 May;28(5):718-721.

50. Rallidis LS, Pavlakis G, Foscolou A, et al. High levels of lipoprotein (a) and premature acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2018;269:29-34.
51. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society [published correction appears in *Eur Heart J*. 2020 Dec 14;41(47):4517]. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-90a.
52. Beheshti S, Madsen C, Varbo A, et al. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May, 75 (20) 2553–2566.
53. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(4):223-237.
54. Flint AC, Conell C, Ren X, Banki NM, Chan SL, Rao VA, Melles RB, Bhatt DL. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med*. 2019 Jul 18;381(3):243-251.
55. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475]. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
56. Mokwatsi GG, Hoshide S, Kanegae H, et al. Direct Comparison of Home Versus Ambulatory Defined Nocturnal Hypertension for Predicting Cardiovascular Events: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP) Study. *Hypertension*. 2020;76(2):554-561.
57. Friedlander Y, Arbogast P, Schwartz SM, et al. Family history as a risk factor for early onset myocardial infarction in young women. *Atherosclerosis*. 2001;156(1):201-207.
58. Assanelli D, Bonanome A, Grassi M, et al. Determinants of early-onset cardiovascular disease: a case-control study of young myocardial infarction patients. *Ital Heart J*. 2004;5(8):604-611
59. Panagiotakos DB, Rallidis LS, Pitsavos C, Stefanadis C, Kremastinos D. Cigarette smoking and myocardial infarction in young men and women: a case-control study. *Int J Cardiol*. 2007;116(3):371-375.
60. Goliasch G, Oravec S, Blessberger H, et al. Relative importance of different lipid risk factors for the development of myocardial infarction at a very young age ( $\leq$  40 years of age). *Eur J Clin Invest*. 2012;42(6):631-636.
61. Du H, Dong CY, Lin QY. Risk factors of acute myocardial infarction in middle-aged and adolescent people ( $<$  45 years) in Yantai. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:106. Published 2015 Sep 29.
62. Zöller B, Sundquist J, Sundquist K, Crump C. Perinatal risk factors for premature ischaemic heart disease in a Swedish national cohort. *BMJ Open*. 2015;5(6):e007308.

- 63.** Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2349-2358.
- 64.** Erdmann J, Linsel-Nitschke P, Schunkert H. Genetic causes of myocardial infarction: new insights from genome-wide association studies. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(40):694-699.
- 65.** Rincón LM, Sanmartín M, Alonso GL, et al. A genetic risk score predicts recurrent events after myocardial infarction in young adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020;73(8):623-631.
- 66.** Iribarren C, Lu M, Jorgenson E, et al. Clinical Utility of Multimarker Genetic Risk Scores for Prediction of Incident Coronary Heart Disease: A Cohort Study Among Over 51 000 Individuals of European Ancestry. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016;9(6):531-540.
- 67.** Biery DW, Berman AN, Singh A, et al. Association of Smoking Cessation and Survival Among Young Adults With Myocardial Infarction in the Partners YOUNG-MI Registry. *JAMA Netw Open.* 2020;3(7):e209649.
- 68.** Hu Y, Zong G, Liu G, et al. Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *N Engl J Med.* 2018;379(7):623-632.
- 69.** Kim K, Park SM, Lee K. Weight gain after smoking cessation does not modify its protective effect on myocardial infarction and stroke: evidence from a cohort study of men.
- 70.** Sahle BW, Chen W, Rawal LB, Renzaho AMN. Weight Gain After Smoking Cessation and Risk of Major Chronic Diseases and Mortality. *JAMA Netw Open.* 2021;4(4):e217044. Published 2021 Apr 1.
- 71.** Gonzalez-Jaramillo N, Wilhelm M, Arango-Rivas AM, et al. Systematic Review of Physical Activity Trajectories and Mortality in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):1690-1700.
- 72.** Ekblom O, Ek A, Cider Å, Hambraeus K, Börjesson M. Increased Physical Activity Post-Myocardial Infarction Is Related to Reduced Mortality: Results From the SWEDEHEART Registry. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(24):e010108.
- 73.** Doimo S, Fabris E, Piepoli M, et al. Impact of ambulatory cardiac rehabilitation on cardiovascular outcomes: a long-term follow-up study [published correction appears in *Eur Heart J.* 2019 Apr 14;40(15):1213]. *Eur Heart J.* 2019;40(8):678-685.
- 74.** Wienbergen H, Fach A, Meyer S, et al. Effects of an intensive long-term prevention programme after myocardial infarction - a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(5):522-530.3.
- 75.** Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD [published correction appears in *Eur Heart J.* 2020 Dec 1;41(45):4317]. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323.

- 76.** Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(10):653-662.
- 77.** Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [published correction appears in *Lancet.* 2019 Jan 5;393(10166):30]. *Lancet.* 2019;393(10166):31-39.
- 78.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128.
- 79.** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-1681.
- 80.** Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA.*
- 81.** Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2022;387(21):1923-1934.
- 82.** EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events [published correction appears in *Eur Heart J* 1998 Feb;19(2):356-7]. *Eur Heart J.* 1997;18(10):1569-1582.
- 83.** EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J.* 2001;22(7):554-572.
- 84.** EUROASPIRE I and II Group; European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. *Lancet.* 2001;357(9261):995-1001.
- 85.** Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(2):121-137.
- 86.** Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet.* 2009;373(9667):929-940.

- 87.** Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(6):636-648.
- 88.** Younus A, Aneni EC, Spatz ES, et al. Prevalence of Ideal Cardiovascular Health Among Adults in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(14):1633-1634.
- 89.** Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(11):1279-1289.
- 90.** Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis.* 2017;266:158-166.
- 91.** Catapano AL, Manu MC, Burden A, Ray KK; the SANTORINI Investigators . LDL-C goal achievement and lipid-lowering therapy in patients by atherosclerotic cardiovascular disease subtype: the SANTORINI study. *Eur Heart J* 2022; 43 Suppl\_2: ehac544.2373.
- 92.** Nachhaltige Entwicklung in Deutschland - Indikatorenbericht 2021. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Nachhaltigkeitsindikatoren/Publikationen/Downloads-Nachhaltigkeit/indikatoren-0230001219004.html> (Tag des Zugriffs: 05.04.2023).
- 93.** Robert Koch-Institut (2022): Dashboard zu Gesundheit in Deutschland aktuell - GEDA 2019/2020. Berlin. <https://public.tableau.com/app/profile/robert.koch.institut/viz/shared/76ZHTRD5X>
- 94.** Schienkiewitz A, Kuhnert R, Blume M, Mensink GBM (2022) Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *J Health Monit* 7(3): 23–31.
- 95.** IDF Diabetes Atlas 2019. „International Diabetes Federation ninth edition 2019“.
- 96.** Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 2004;328(7455):1519.
- 97.** Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ.* 1998;316(7137):1043-1047.
- 98.** Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation.* 2004;109(11):1371-1378.
- 99.** Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-2472.

- 100.** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-1681.
- 101.** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-590.
- 102.** Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-2397.
- 103.** Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators, Stitzel NO, Won HH, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2072-2082.
- 104.** KV Nordrhein Verordnung von Lipidsenkern - Einsparpotenziale durch nachrangige Verordnung von Ezetimib-Generika, [https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/verordnungen/ag\\_arzneimittel/2018-09-Lipidsenker.pdf](https://www.kvno.de/fileadmin/shared/pdf/online/verordnungen/ag_arzneimittel/2018-09-Lipidsenker.pdf), (Tag des Zugriffs: 19.04.2023).
- 105.** Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein, Eine Information der Krankenkassen/-verbände und der KVSH nach §73 Abs. 8 SGB V Lipidsenker wirtschaftlich verordnen, [https://www.kvsh.de/fileadmin/user\\_upload/dokumente/Praxis/Praxisfuehrung/Newsletter/2019/Newsletter\\_Lipidsenker.pdf](https://www.kvsh.de/fileadmin/user_upload/dokumente/Praxis/Praxisfuehrung/Newsletter/2019/Newsletter_Lipidsenker.pdf), (Tag des Zugriffs: 19.04.2023).
- 106.** Bundesministerium für Gesundheit, Zuzahlung und Erstattung von Arzneimitteln, <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/zuzahlung-und-erstattung-arzneimittel.html>, (Tag des Zugriffs: 19.04.2023).
- 107.** Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of Bempedoic Acid vs Placebo Added to Maximally Tolerated Statins on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients at High Risk for Cardiovascular Disease: The CLEAR Wisdom Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA*. 2020 Jan 21;323(3):282]. *JAMA*. 2019;322(18):1780-1788.
- 108.** Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2019;380(11):1022-1032.
- 109.** Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023;388(15):1353-1364.
- 110.** Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J*. 2021;235:104-112.
- 111.** Marais DA, Blom DJ, Petrides F, Gouëffic Y, Lambert G. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(6):511-517.

- 112.** Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-2107.
- 113.** Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, et al. Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on Total Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol.* 2019;4(7):613-619.
- 114.** Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519.
- 115.** Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2021.
- 116.** Toplak, H., Leitner, D.R., Harreiter, J. et al. „Diabesity“ – Adipositas und Typ-2-Diabetes (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr* 131 (Suppl 1), 71–76 (2019).
- 117.** Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res.* 2020;126(11):1549-1564.
- 118.** Chadt A, Scherneck S, Joost HG, Al-Hasani H. Molecular links between Obesity and Diabetes: “Diabesity”. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; January 23, 2018.
- 119.** Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J Diabetes.* 2019;10(5):280-290.
- 120.** Sowers JR. Diabetes mellitus and vascular disease. *Hypertension.* 2013;61(5):943-947. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00612.
- 121.** Romano S, Idolazzi C, Fava C et al (2018) Prevalence and comorbidities of resistant hypertension: a collaborative population-based observational study. *High Blood Press CardiovascPrev*25:295–301.
- 122.** Ferrannini E, Cushman WC. Diabetes and hypertension: the bad companions. *Lancet.* 2012;380(9841):601-610. doi:10.1016/S0140-6736(12)60987-8.
- 123.** Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ (1998) Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 41(8):904–910.
- 124.** Moore KR, Harwell TS, McDowall JM, Helgerson SD, Gohdes D (2003) Three-year prevalence and incidence of diabetes among American Indian youth in Montana and Wyoming, 1999 to 2001. *J Pediatr* 143(3):368–371.
- 125.** Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D et al (2017) Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med* 376(15):1419–1429.

- 126.** Schober E, Holl RW, Grabert M et al (2005) Diabetes mellitus type 2 in childhood and adolescence in Germany and parts of Austria. *Eur J Pediatr* 164(11):705–707.
- 127.** Fu J, Prasad HC (2014) Changing epidemiology of metabolic syndrome and type 2 diabetes in Chinese youth. *Curr Diab Rep* 14(1):447.
- 128.** J. A. Fournier; A. Sanchez; J. Quero; J. A. P. Fernandez-Cortacero; A. González-Barrero (1996). Myocardial infarction in men aged 40 years or less: A prospective clinical-angiographic study., 19(8), 631–636.
- 129.** Su-Kiat Chua; Huei-Fong Hung; Kou-Gi Shyu; Jun-Jack Cheng; Chiung-Zuan Chiu; Che-Ming Chang; Sheng-Chang Lin; Jer-Young Liou; Huey-Ming Lo; Peiliang Kuan; Shih-Huang Lee (2010). Acute ST-elevation Myocardial Infarction in Young Patients: 15 Years of Experience in a Single Center., 33(3), 140–148.
- 130.** Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):1-12.
- 131.** Bundesamt für Soziale Sicherung.  
<https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/disease-management-programme/dmp-grundlegende-informationen> (Tag des Zugriffs: 18.05.2023).
- 132.** Stark R, Kirchberger I, Hunger M, et al. Improving care of post-infarct patients: effects of disease management programmes and care according to international guidelines. *Clin Res Cardiol*. 2014;103(3):237-245.
- 133.** Schulte T, Mund M, Hofmann L, Pimperl A, Dittmann B, Hildebrandt H. Pilotstudie zur Evaluation des DMP Koronare Herzkrankheit - Entwicklung einer Methodik und erste Ergebnisse [A pilot study to evaluate the DMP for coronary heart disease - Development of a methodology and first results]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2016;110-111:54-59.
- 134.** Röttger J, Blümel M, Busse R. Selective enrollment in Disease Management Programs for coronary heart disease in Germany - An analysis based on cross-sectional survey and administrative claims data. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):246. Published 2017 Apr 4.
- 135.** Wienbergen, H., Gielen, S., Gysan, D. et al. Sachkunde „Spezielle kardiovaskuläre Prävention“ der DGK. *Kardiologie* 13, 346–351 (2019).
- 136.** Wienbergen, H., Jacobs, M., Schwaab, B. et al. Curriculum „Kardiovaskuläre Präventions-Assistenz“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Kardiologie* 16, 34–37 (2022).
- 137.** Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9629):1999-2012.



- 138.** Osteresch R, Fach A, Frielitz FS, et al. Long-Term Effects of an Intensive Prevention Program After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2021;154:7-13.
- 139.** Wienbergen H, Gielen S, Landmesser U, Berrisch-Rahmel S, Jacobs M, Frielitz F-S, Katalinic A, Marx N, Hoffmeister HM, Baldus S, Hambrecht R. Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Prävention stärken. *Dtsch Arztebl.* 2022;119(18):A-815/B-674.
- 140.** Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* 1967;20(4):457-464.
- 141.** Itzahki Ben Zadok O, Ben-Gal T, Abelow A, et al. Temporal Trends in the Characteristics, Management and Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndrome According to Their Killip Class. *Am J Cardiol.* 2019;124(12):1862-1868.
- 142.** Dißmann R et al. (2019) Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 5. Auflage. Version 1. 2019.
- 143.** Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation.* 1976;54(3):522-523.

## 8. Anhang

### 8.2. Tabellen

<b>Killip-Klasse I</b>	Keine Zeichen einer Herzinsuffizienz
<b>Killip-Klasse II</b>	Auskultatorisch feinblasige Rasselgeräusche der Lunge, Jugularvenenstauung oder 3. Herzton
<b>Killip-Klasse III</b>	Lungenödem
<b>Killip-Klasse IV</b>	Kardiogener Schock. Ausgeprägte Hypotonie (systolisch <90mmHg) mit Zeichen einer peripheren Hypoperfusion (Oligurie, Zyanose)

**Tabelle 1.** Killip-Klassifikation: Klassifikation für ein akutes Herzversagen bei einem Myokardinfarkt (140,141).

<b>NYHA I</b>	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA II</b>	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung (z. B. Bergaufgehen oder Treppensteigen) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA III</b>	Herzerkrankung mit hochgradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung (z. B. Gehen in der Ebene) verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
<b>NYHA IV</b>	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.

**Tabelle 2.** NYHA-Klassifikation - New York Heart Association.

<b>CCS-Klasse I</b>	Keine Angina pectoris bei Alltagsbelastung (Laufen, Treppensteigen), jedoch bei plötzlicher oder längerer physischer Belastung
<b>CCS-Klasse II</b>	Angina pectoris bei stärkerer Anstrengung (schnelles Laufen, Bergaufgehen, Treppensteigen nach dem Essen, bei Kälte, Wind oder psychischer Belastung)
<b>CCS-Klasse III</b>	Angina pectoris bei leichter körperlicher Belastung (normales Gehen, Ankleiden)
<b>CCS-Klasse IV</b>	Ruhebeschwerden oder Beschwerden bei geringster körperlicher Belastung

**Tabelle 3.** Einteilung der Schweregrade der Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (142,143).

## 8.2. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACS	Acute Coronary Syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
ACVB	Aorto-Coronarer-Venenbypass
ApoB-C	Apolipoprotein B--Cholesterin
ASS	Aspirin
AT1- Blocker	Angiotensin Blocker
BIHKF	Bremer Institut für Herz- und Kreislauf Forschung
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCB	Calciumkanalblocker
CCS	Chronisches Koronarsyndrom
CI	Confidence Interval
CRP	C-reaktive Protein
DDP4	Dipeptidylpeptidase 4
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society for Cardiology
EUROASPIRE	EUROpean Action on Secondary and Primary prevention by Intervention to Reduce Events study
FA	Familienanamnese
FH	Familiäre Hypercholesterinämie

GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HbA1c	Hämoglobin Typ A1c (Glykohämoglobin)
HDL	High-Density-Lipoprotein
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HR	Hazard Ratio
HS	Hauptstamme der linken Koronararterie
IAP	Instabile Angina Pectoris
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
IPP	Intensive longterm Prevention Program after myocardial infarction in northwest Germany trial
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LP(a)	Lipoprotein(a)
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events
MI	Myokardinfarkt
Non-HDL	Non-High-Density-Lipoprotein
Non-HDL-C	Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
NSTEMI	Non-ST-segment-Elevation Myocardial Infarction (Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt)
NT-pro-BNP	N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
P2Y12	ADP-Rezeptor-Antagonisten

pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9
PTCA	perkutane transluminale Coronar-Angioplastie
PY	Packungsjahr
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCA	Rechte Coronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SANTORINI:	Treatment of High and Very High riSk Dyslipidemic pAtients for the PreveNTion of CardiOvasculaR Events Studie
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGLT2	Natrium-Glukose-Cotransporter
SPSS	Statistical Package für Social Sciences
STEMI	ST-segment-Elevation Myocardial Infarction (ST-Strecken-Hebungsinfarkt)
TC	Total Cholesterol (Gesamt-Cholesterin)
TG	Triglyzerid(e)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

## 9. Publikationen und wissenschaftliche Beiträge

**2024**      **Kerniss, H.**, Mata Marín, L. A., Clemens, K., Litfin, C., Seidel-Sarpong, A., Hanses, U., Rühle, S., Schmucker, J., Osteresch, R., Fach, A., Eitel, I., Hambrecht, R., Wienbergen, H.; Long-Term Risk Factor Management and Adverse Events in Patients with Early-Onset Myocardial Infarction - a “Real-World” Study. Clin Res Cardiol 2024 [Epub ahead of print].

**H. Kerniss**, L. A. Mata Marín, K. Clemens, C. Litfin, A. Seidel-Sarpong, S. Rühle, J. Schmucker, R. Osteresch, A. Fach, R. Hambrecht, H. Wienbergen (Bremen)  
Residential noise exposure is associated with the risk of early-onset myocardial infarction - Results from the DECIBEL-MI Study; Poster auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2024.

**H. Kerniss**, L. A. Mata Marín, K. Clemens, A. Seidel-Sarpong, C. Litfin, S. Alo, S. Rühle, J. Schmucker, R. Osteresch, A. Fach, R. Hambrecht, H. Wienbergen; 3-week rehabilitation after acute myocardial infarction in young patients is associated with better risk factor control and lower event rates; Poster auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2024.

K. Clemens, **H. Kerniss**, L. A. Mata Marín, C. Litfin, A. Seidel-Sarpong, S. Rühle, J. Schmucker, R. Osteresch, A. Fach, R. Hambrecht, H. Wienbergen; Very young patients with myocardial infarction and obesity: A high-risk constellation in clinical practice; Poster auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2024.

H. Wienbergen, A. Fach, S. Rühle, C. Litfin, **H. Kerniss**, K. Clemens, L. A. Mata Marín, J. Schmucker, U. Hanses, R. Osteresch, S. Gielen, E. B. Winzer, A. Linke, I. Eitel, R. Hambrecht, für die Studiengruppe: IPP-Studie; Patients with myocardial infarction and depression: Effects of an intensive prevention program in a high-risk cohort; Poster auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2024.

S. Rühle, A. Fach, R. Osteresch, J. Schmucker, L. A. Mata Marín, **H. Kerniss**, D. Garstka, R. Hambrecht, H. Wienbergen, für die Studiengruppe: BSR (Bremen); Risk for Tirofiban-induced thrombocytopenia in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction; Poster auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2024.

**2023**

**Kerniss H**, Mata Marin LA, Seidel A, Alo S, Rühle S, Schmucker J, Osteresch R, Fach A, Hambrecht R, Wienbergen H; Secondary prevention in very young patients with myocardial infarction: Are risk factor targets achieved after one year? Vortrag auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim 2023.

**Kerniss H**, Mata Marin LA, Seidel A, Alo S, Litfin C, Rühle S, Schmucker J, Osteresch R, Fach A, Hambrecht R, Wienbergen H; Secondary prevention in very young patients with myocardial infarction: Have risk factor targets been achieved after one and five years? Vortrag auf den Herztagen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Bonn 2023.



## **H. Kerniss und Prof. H. Wienbergen**

Sekundärprävention bei sehr jungen Patient:innen mit Myokardinfarkt: Wie gut sind die Risikofaktoren nach einem Jahr und nach fünf Jahren eingestellt?

Pressearbeit der DGK (Herzmedizin):

<https://herzmedizin.de/meta/presse/dgk-herztage-2022/Sekundaerpraevention-bei-sehr-jungen-PatientInnen-mit-Myokardinfarkt--Wie-gut-sind-die-Risikofaktoren-nach-einem-Jahr-und-nach-fuenf-Jahren-eingestellt-.html>

Wienbergen, H., Fach, A., Winzer, E. B., Schmucker, J., Hanes, U., Retzlaff, T., Rühle, S., Litfin, C., **Kerniss, H.**, Marín, L. A. M., Elsässer, A., Gielen, S., Eitel, I., Linke, A., Hambrecht, R., & Osteresch, R. (2023). Impact of educational attainment on preventive efforts after myocardial infarction: results of the IPP and NET-IPP trials. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*, 10.1007/s00392-023-02285-2.

**2022**

Wienbergen, H., Boakye, D., Günther, K., Schmucker, J., Mata Marín, L. A., **Kerniss, H.**, Nagrani, R., Struß, L., Rühle, S., Retzlaff, T., Fach, A., Osteresch, R., Hambrecht, R., & Ahrens, W. (2022). Lifestyle and metabolic risk factors in patients with early-onset myocardial infarction: a case-control study. *European journal of preventive cardiology*, 29(16), 2076–2087.

## **10. Lebenslauf**

Name: Hatim Kerniss  
Geburtsdatum: 14.08.1991  
Geburtsort: Fes, Marokko

### **Wissenschaftliche Tätigkeit**

Seit 10/2021 Doktorand am Bremer Institut für Herz- und Kreislaufforschung (BIHKF), einem An-Institut der Universität zu Lübeck. Standort: Klinikum Links der Weser, Bremen

### **Berufliche Werdegang in Deutschland**

Seit 04/2021 **Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin II am Klinikum Links der Weser, Bremen**  
Klinik für Innere Medizin II; Kardiologie, Angiologie & internistische Intensivmedizin

01/2021 **Zusatzbezeichnung Notfallmedizin**  
Landesärztekammer Hessen

01/2020 - 03/2021 **Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin, Intensiv- und Notfallmedizin**  
DRK-Krankenhauses Biedenkopf

02/2018 - 01/2020 **Assistenzarzt in der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie**  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg

08/2017 – 02/2018 **Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie**  
Knappschaftskrankenhaus Recklinghausen

### **Studium**

- 11/2017                    **Approbation als Arzt, Münster**
- 09/2016 – 02/2017 **Praktisches Jahr in der Kardiologie und Herzchirurgie**  
Universitätsklinikum Heidelberg
- 12/2009 - 04/2017 **Studium der Humanmedizin an der Medizinischen**  
**Fakultät Fes**

## **Kenntnisse & Fähigkeiten**

### **Sprachen**

**Deutsch:** Goethe-Zertifikat C1 (75%) - DSH II

**Englisch:** Gut in Wort und Schrift

**Französisch:** Muttersprache

**Arabisch:** Muttersprache

### **PC-Kenntnisse**

Microsoft Office, Visual Basic, SPSS, JAMOVI

Bremen, den 01.05.2024

Hatim Kerniss

## 11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich dem gesamten Team des Bremer Instituts für Herz- und Kreislaufforschung (BIHKF) meinen herzlichen Dank für die Realisierung dieser Doktorarbeit aussprechen.

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Harm Wienbergen, bedanken. Seine engagierte, hochkompetente Betreuung und freundliche Unterstützung während des gesamten Arbeitsprozesses haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Seine Geduld und sein fortwährendes Interesse an meiner persönlichen Entwicklung als Arzt und Wissenschaftler haben mich zutiefst berührt.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch meinem Chef, Prof. Dr. med. Rainer Hambrecht, für seine wegweisenden Forschungsanregungen und sein Vertrauen in meine Fähigkeiten. Seine kontinuierliche Unterstützung hat einen maßgeblichen Beitrag zum Erfolg dieser Arbeit geleistet.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. Ingo Eitel, dem Direktor der Med. Klinik II, Campus Lübeck des UKSH, der uns mit seiner Expertise als Kobetreuer der Arbeit zur Seite stand.

An meine liebevollen Eltern, Z.O.T. und H.K., richte ich meinen tief empfundenen Dank. Ihre bedingungslose Unterstützung und Liebe haben mir immer Rückhalt gegeben, sei es in meinen Projekten oder in meinen Entscheidungen. Es ist schwer in Worte zu fassen, wie sehr ich ihre stete Ermutigung und ihre opferbereite Fürsorge zu schätzen weiß.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch meinem neugeborenen Sohn, T.K.. Du bist mein größtes Gottesgeschenk und erfüllst mein Leben mit unendlicher Freude. Deine bloße Existenz berührt mein Herz zutiefst und zeigt mir, was im Leben wirklich zählt.

Abschließend danke ich besonders herzlich meiner Frau H.K., da ohne ihren uneingeschränkten und liebevollen Beistand, diese Arbeit niemals möglich gewesen wäre. Ihre Geduld, ihr Verständnis und ihre beständige Unterstützung haben mir nicht nur in den herausforderndsten Momenten Kraft gegeben, sondern mich auch immer wieder motiviert, weiterzumachen. Ihre Liebe und ihr Glaube an mich haben mir den nötigen Rückhalt und die Stärke gegeben, die ich für das Gelingen dieser Arbeit brauchte.