

# Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Versorgung und dem Outcome von pAVK Patienten – Eine Sekundärdatenanalyse- Sex Disparities in Treatment and Outcome of Patients with Lower Extremity Arterial Disease: A Secondary Data Analysis

## Autoren

Lena Makowski<sup>1</sup>, Jannik Feld<sup>2</sup>, Christiane Engelbertz<sup>1</sup>, Jeanette Köppe<sup>2</sup>, Leonie Kühnemund<sup>1</sup>, Alicia Fischer<sup>3</sup>, Stefan A Lange<sup>1</sup>, Patrik Dröge<sup>4</sup>, Thomas Ruhnke<sup>4</sup>, Christian Günster<sup>4</sup>, Nasser Malyar<sup>1</sup>, Joachim Gerß<sup>2</sup>, Eva Freisinger<sup>1</sup>, Holger Reinecke<sup>1</sup>

## Institute

- 1 Klinik für Kardiologie I: Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und Angiologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany.
- 2 Institut für Biometrie und Klinische Forschung, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster, Germany.
- 3 Klinik für Kardiologie III: Angeborene Herzfehler (EMAH) und Klappenerkrankungen, Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany.
- 4 Qualitäts- und Versorgungsforschung, Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO), Berlin, Germany.

## Schlüsselwörter

Sekundärdatenanalyse, Geschlechterunterschiede, Versorgungsforschung, pAVK, Krankenkassendaten, Amputation

## Key words

secondary data analysis, health claims data, sex differences, LEAD, health service research, amputation

online publiziert 28.09.2022

## Bibliografie

Gesundheitswesen 2023; 85 (Suppl. 2): S127–S134

DOI 10.1055/a-1916-9717

ISSN 0949-7013

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

## Korrespondenzadresse

Dr. Lena Makowski  
Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Kardiologie I: Koronare Herzkrankheit,  
Herzinsuffizienz und Angiologie  
Albert Schweitzer Campus 1  
48149 Münster  
Germany  
lena.makowski@ukmuenster.de

## ZUSAMMENFASSUNG

**Ziel der Studie** Ziel unserer Arbeit war es, die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Diagnostik und Therapie von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) im Stadium der Claudicatio intermittens (IC) auf Grundlage von Sekundärdaten zu analysieren. Weiterhin sollte der Einfluss des biologischen Geschlechts auf kurz- und langfristige Therapieerfolge bestimmt werden.

**Methodik** Das GenderVasc Projekt erfolgt in Kooperation mit dem Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) und als Datengrundlage dienten Sekundärdaten aller AOK-Versicherten, die aufgrund einer pAVK im Stadium der IC stationär behandelt wurden. Neben den intersektoralen Querschnittsanalysen wurden auch longitudinale Analysen mit einem Follow-up von bis zu 5 Jahren durchgeführt.

**Ergebnisse** Die durchgeführten Analysen der Sekundärdaten von 42.197 pAVK Patienten im Stadium der IC zeigten, dass Männer häufiger im Krankenhaus behandelt wurden und Frauen zum Zeitpunkt der Behandlung älter waren (Frauen: 72,6 vs. Männer: 66,4 Jahre). Weiterhin war die Rate an durchgeführten vaskulären Prozeduren (diagnostische Angiographie und Revascularisierung) bei Frauen mit IC geringer. Auch die Verschreibung von leitliniengerechten Medikamenten (Statine und Blutverdünner) war bei weiblichen Patienten niedriger im Vergleich zu Männern. Eine multivariate Cox Regression zeigte nach Adjustierung auf Alter, kardiovaskuläres Risikoprofil und den durchgeführten vaskulären Prozeduren, dass das weibliche Geschlecht protektiv bezüglich des Gesamtüberlebens und des Voranschreitens der pAVK (Progress zu einer chronischen Extremitätenischämie oder ischämische Amputation) ist.

**Schlussfolgerung** In Deutschland sind weibliche pAVK Patienten im Stadium der IC älter und bekommen weniger häufig die nach den Leitlinienempfohlene Therapie, während Frauen ein besseres Outcome aufweisen. Inwieweit das erhöhte Alter oder Vorhandensein anderer Komorbiditäten die Entscheidung zu einer vaskulären Prozedur beeinflusst, kann bei einer Sekundärdatenanalyse nur vermutet werden. Weiterhin ist die Verschreibung von Medikamenten bei multimorbiden Patienten eine Herausforderung und auch die Compliance der Patienten ist nicht Teil unserer Analysen gewesen. Nichtsdestotrotz sind gezielte Analysen, wie im Rahmen des GenderVasc Projektes,

dringend erforderlich, um zu Grunde liegende Versorgungsdefizite aufzudecken und anzugehen.

## ABSTRACT

**Aim of the study** The aim of our study was to analyse sex-specific differences in diagnosis and treatment of patients with lower extremity artery disease (LEAD) at Rutherford stage (RF) 1–3, based on secondary data. Furthermore, we focussed on the influence of the biological sex on short- and long-term outcome.

**Methods** The GenderVasc project is carried out in cooperation with the AOK Research Institute (WIdO). As data basis, anonymized routine data from all insured patients of the AOK were used. All patients hospitalized due to a main diagnosis of LEAD at RF 1–3 were included and in addition to the multisectoral cross-sectional analysis, longitudinal analysis (follow-up of up to 10 years) of the health claims data was performed and evaluated.

**Results** Our secondary data analysis of 42,197 patients with intermittent claudication (IC, LEAD at RF 1–3) showed that male patients were more often hospitalized due to LEAD, while women were older at time-point of index hospitalisation (fe-

male: 72.6 vs. male: 66.4 years). Fewer vascular procedures (diagnostic angiography and revascularisation) were carried out in females. Moreover, the prescription of guideline-recommended medications (statins and antithrombotic therapy) was lower in women compared to men. Multivariable Cox regression showed, after adjusting for age, cardiovascular risk profile and performed vascular procedure, that female sex was protective with respect to overall survival and progression of LEAD (progress to chronic limb-threatening ischemia or ischemic amputation).

**Conclusion** In Germany, female LEAD patients were older and less likely to receive guideline-recommended therapy, while female sex is protective in terms of overall survival and progression of LEAD. The extent to which increased age or the presence of other comorbidities influence the decision for or against a vascular procedure can only be assumed from a secondary data analysis. Furthermore, the prescription of drugs in multimorbid patients is challenging and the compliance of the patients with prescribed medication intake is not part of our analysis. Nevertheless, targeted analysis, as in the GenderVasc project, are urgently needed to identify and describe differences in the medical care between the sexes.

## Einleitung

Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen und aktuell sind weltweit über 200 Millionen Menschen betroffen [1]. Ursache ist eine arteriosklerotisch bedingte Verengung oder ein Verschluss der Beinarterien, was, je nach Schweregrad der Erkrankung, zu Symptomen wie Claudicatio intermittens (IC), Ruheschmerzen oder Wunden führen und auch eine Amputation der unteren Extremität zur Folge haben kann [2]. Allein im Jahr 2009 waren 3 % aller Krankenhausaufenthalte aufgrund einer pAVK [3], wodurch der hohe Leidensdruck der Patienten und die immensen Kosten für das Gesundheitswesen widerspiegelt werden.

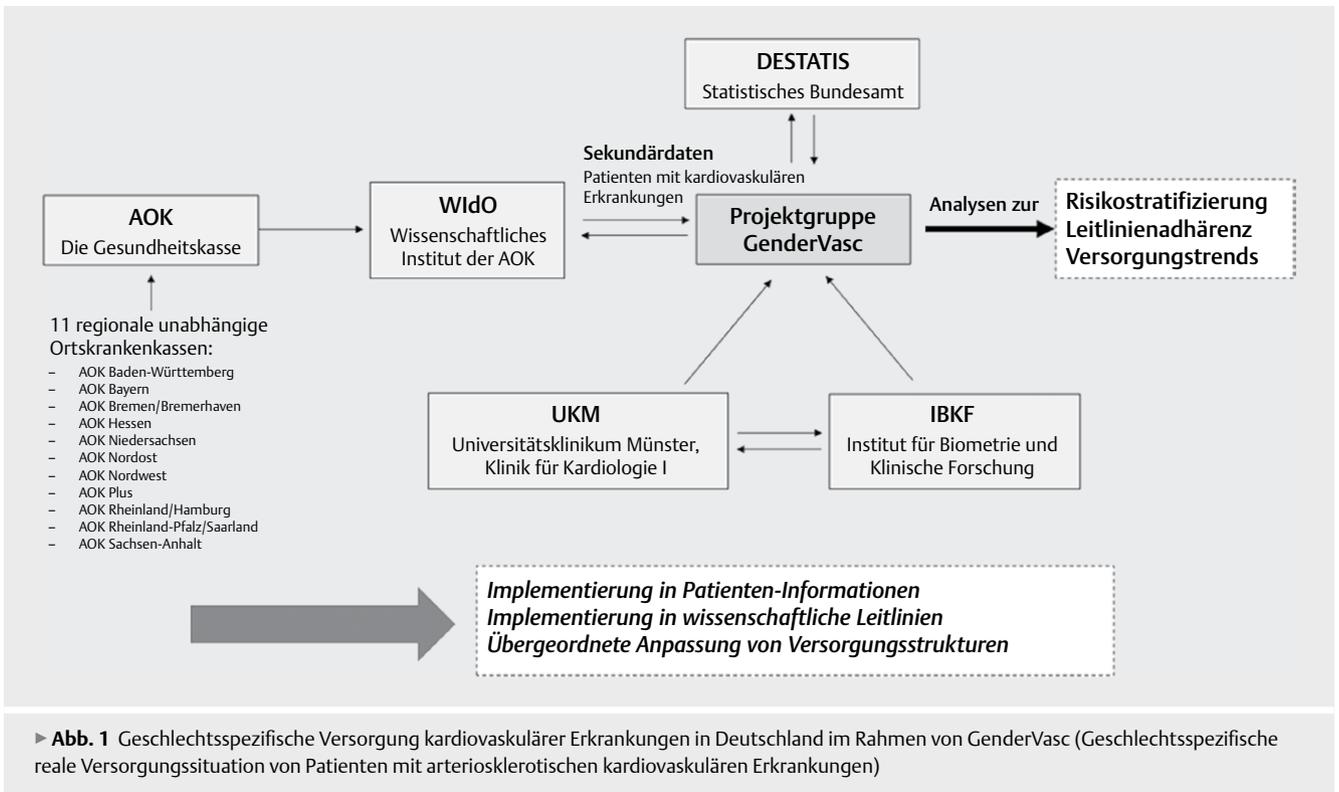
In den letzten Jahrzehnten wurde deutlich, dass Frauen und Männer mit diagnostizierter pAVK unterschiedliche Symptome aufweisen können und dadurch eine schnelle und adäquate Diagnose und Therapie teilweise nicht erfolgt. Vor allem Frauen weisen häufiger asymptomatische Verläufe [4] oder einen grenzwertigen (borderline) Knöchel-Arm-Index (*ankle-brachial-index*, ABI) auf, der auch das Risiko für kardiovaskulärer Ereignisse erhöht [5, 6]. Vor allem bei Frauen variiert die Prävalenz der pAVK, je nachdem welche Faktoren zur Diagnosestellung verwendet werden. Wird der ABI als Grundlage zur Diagnose genutzt, ist die Prävalenz 4–5-fach höher, im Vergleich zu den Frauen, die klassische Symptome wie Intermittent Claudication (IC) angeben [7]. Weitere Studien zeigen sogar, dass die Prävalenz der pAVK in Frauen höher ist, als bei Männern [8].

Obwohl eine geschlechtsspezifische Diagnostik und Therapie das Outcome von Patienten mit pAVK positiv beeinflussen könnte, ist die Rate an weiblichen Patienten in randomisierten klinischen Studien (*randomized clinical trials*, RCTs) weiterhin sehr gering. Ziel unserer Analysen war die Darstellung von geschlechtsspezifischen

Unterschieden in der Behandlung und dem Outcome von pAVK Patienten, auf Grundlage von Sekundärdaten. Bei Sekundärdaten handelt es sich um Verwaltungs- und Abrechnungsdaten, die nicht primär für Analysen in der Versorgungsforschung erstellt wurden [9] und eine longitudinale Analyse aller Diagnosen und Einzelleistungen (Prozeduren und/oder Medikamentenverschreibung) erlauben [10].

## Methodik

Das Projekt GenderVasc ist ein Kooperationsprojekt mit dem Wissenschaftlichen Institut der AOK (Allgemeine Ortskrankenkasse, WIdO) und wird durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gefördert (Innovationsfond, Nummer: 01VSF18051, ► **Abb. 1**). Als Grundlage unserer Analysen werden die anonymisierten Patientendaten der AOK (Allgemeine Ortskrankenkasse) abgerufen, einem System von elf regionalen Krankenkassen in Deutschland mit mehr als 26 Millionen Versicherten (entsprechend 26.560,559 Versicherungsjahren; Daten von 2018). AOK Versicherte hatten konstant in allen Regionen (bis 2010) einen niedrigeren soziodemografischen Status (wie zum Beispiel niedrigerer Schulabschluss oder höheres Alter). Weiterhin ist der Anteil an Rauchern, Patienten mit Diabetes mellitus (DM), Adipositas oder kardiovaskulären Erkrankungen, sowie Versicherte mit Migrationshintergrund im Vergleich zu anderen gesetzlichen Krankenversicherungen (GKVs) in Deutschland höher [11, 12]. Der Beitritt zur AOK ist unabhängig von Region, Beruf, Einkommen, Alter und Gesundheitszustand der Versicherten, wodurch diese soziodemografischen und gesundheitsbezogenen Unterschiede teilweise in den letzten Jahren angeglichen werden konnten. Die interne Aufbereitung der Primärdaten erfolgte durch das WIdO und unterliegt den allgemeinen da-

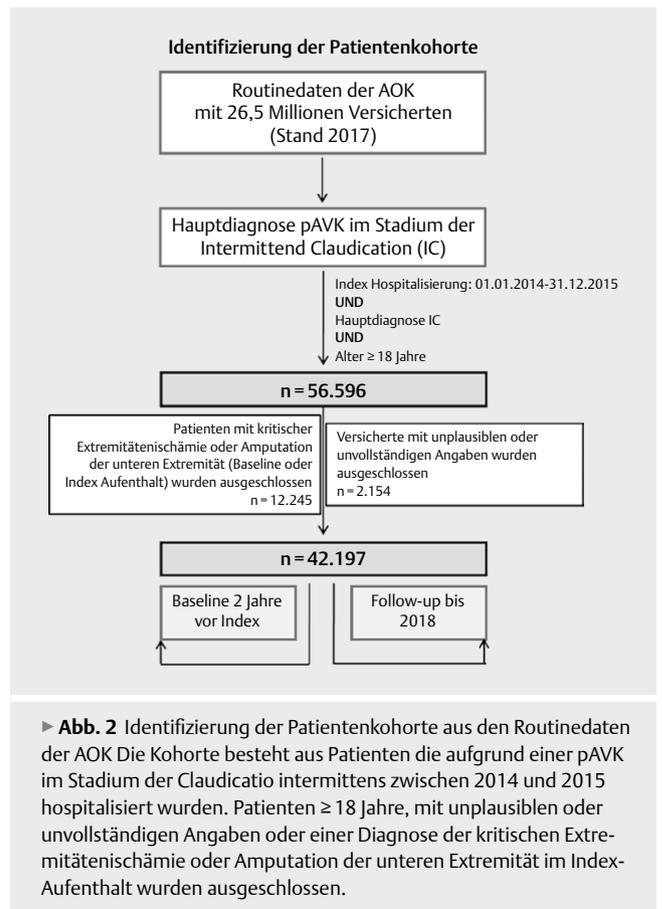


tenschutzrechtlichen Anforderungen, welche in der Originalarbeit detailliert erläutert werden [13].

Eingeschlossen wurden die Daten von 42.197 Patienten mit Hauptdiagnose der Intermittent Claudication (IC) zwischen dem 01. Januar 2014 und dem 31. Dezember 2015. Die Daten umfassten alle stationären und ambulanten Daten zwei Jahre vor der Index-Hospitalisierung und einen Follow-up (FU)- Zeitraum bis zum 31. Dezember 2018. Für die Analysen der Haupt- und Nebendiagnosen wurde die ICD-10-GM verwendet, während die vaskulären Eingriffen auf Basis des deutschen Prozedurenklassifikationssystems (OPS), bzw. der Analyse der verordneten Arzneimittel durch das Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikationssystem (ATC) erfolgte. Für weitere Informationen, insbesondere der verwendeten statistischen Methoden, verweisen wir auf die Originalarbeit [13].

### Patientenkohorte

Alle Patienten im Alter von  $\geq 18$  Jahren mit einer Hauptdiagnose pAVK im Stadium der Intermittent Claudication im Indexzeitraum, wurden für die weiteren Analysen eingeschlossen. Wurde ein Patient während des Indexzeitraums wiederholt hospitalisiert, wurde nur die erste Hospitalisierung als Index-Hospitalisierung verwendet. Patienten mit fragwürdigen oder unvollständigen Daten, wie unplausiblen Eintritts- oder Entlassungsdatum, unbekanntem Todes- oder Geburtsdatum, einer Lücke im Versicherungsschutz während der Baseline oder unbekanntem Geschlecht in der Patientenakte, wurden ausgeschlossen. Wurden während des FU unvollständige Daten festgestellt, wurde der Patient von diesem Zeitpunkt an zensiert (► **Abb. 2**). Die Baseline-Charakteristika, kardio-



vaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten, Durchführung vaskulärer Eingriffe und verordnete Medikamente wurden für jeden ausgewählten Patienten zwei Jahre vor der Index-Hospitalisierung abgefragt. ICD-Diagnosen und OPS-Codes wurden gewertet, wenn sie mindestens einmal im stationären oder ambulanten Bereich kodiert wurden. Diese Vorgehensweise wurde auch auf den Index-Zeitraum und im FU angewandt. ATC-Codes wurden im Baseline-Zeitraum gewertet, wenn sie in mindestens zwei verschiedenen Quartalen kodiert wurden und im FU ab der ersten Kodierung. Als primäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben und kritische-Ischämie-freie Überleben (kombinierter Endpunkt aus Tod, Amputation der unteren Extremität und/oder Diagnose einer chronischen Extremitätenischämie) definiert. Darüber hinaus wurden Komplikationen, wie akuter Myokardinfarkt (AMI), Blutungen, Infektionen oder akutes Nierenversagen, sowie die Notwendigkeit vaskulärer Eingriffe und die Verschreibung leitliniengerechter Medikamente als sekundäre Endpunkte verwendet.

Die Ethikkommission wurde informiert und hat die uneingeschränkte Nutzung der retrospektiven anonymisierten Datensätze, die vom Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) zur Verfüg-

ung gestellt wurden, genehmigt (Aktenzeichen: 2019–212-f-5; Ethikkommission Münster, Deutschland).

## Ergebnisse

In unseren Analysen der Sekundärdaten konnten insgesamt 42.197 stationär behandelte pAVK-Patienten im Stadium der IC eingeschlossen werden, davon waren 13.677 (32%) Frauen, die im Median 6 Jahre älter waren, als die männlichen Patienten (female: 72,6 Jahre vs. Male: 66,4 Jahre,  $P < 0,001$ ). Die Analyse des Risikoprofils zeigte, dass Männer häufiger die typischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie DM, Rauchen, Koronare Herzkrankheit, Zerebrovaskuläre Erkrankung, vorangegangener Herzinfarkt und Schlaganfall aufweisen, während Frauen öfter an Bluthochdruck, Übergewicht und chronischer Niereninsuffizienz litten. Die Prävalenz anderer Komorbiditäten wie Dyslipidämie, Vorhofflimmern/oder -flattern und Herzinsuffizienz, zeigte keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern (► **Tab. 1**).

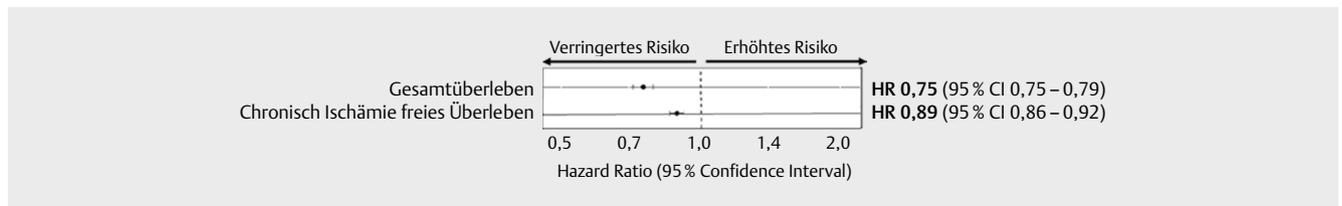
Während des Index-Aufenthaltes lag die Durchführungsrate einer diagnostischen Angiographie bei 70%, während ca. 80% sich

► **Tab. 1** Darstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten, sowie vaskulärer Eingriffe und Komplikationen während des Indexaufenthaltes.

	Total	Frauen	Männer	p-Wert
Patienten: n (%)	42.197	13.677 (32,4)	28.520 (67,6)	<0,001
Alter (median): Jahre (interquartile range)	68,3 (16,1)	72,6 (15,8)	66,4 (15,6)	<0,001
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>				
Diabetes mellitus: n (%)	17.579 (41,7)	5.482 (40,1)	12.097 (42,4)	<0,001
Dyslipidämie: n (%)	32.263 (76,5)	10.460 (76,5)	21.803 (76,5)	0,945
Hypertonie: n (%)	37.152 (88,0)	12.356 (90,3)	24.796 (86,9)	<0,001
Aktiver Raucherstatus: n (%)	20.031 (47,5)	5.586 (40,8)	14.445 (50,7)	<0,001
Übergewicht: n (%)	10.749 (25,5)	3.656 (26,7)	7.093 (24,9)	<0,001
<b>Kardiovaskuläre Komorbiditäten</b>				
Vorhofflimmern/-flattern: n (%)	5.589 (13,3)	1.815 (13,3)	3.774 (13,2)	0,915
Zerebrovaskuläre Erkrankung: n (%)	12.382 (29,3)	3.878 (28,4)	8.504 (29,8)	0,002
Koronare Herzkrankheit: n (%)	19.312 (45,8)	5.557 (40,6)	13.755 (48,2)	<0,001
Herzinsuffizienz: n (%)	9.843 (23,3)	3.187 (23,3)	6.656 (23,3)	0,935
Chronische Niereninsuffizienz: n (%)	11.449 (27,1)	3.998 (29,2)	7.451 (26,1)	<0,001
Vorangegangener Herzinfarkt: n (%)	4.873 (11,6)	1.229 (9,0)	3.644 (12,8)	<0,001
Vorangegangener Schlaganfall: n (%)	5.333 (12,6)	1.524 (11,1)	3.809 (13,4)	<0,001
<b>Andere Komorbiditäten</b>				
Kreberkrankung: n (%)	8.174 (19,4)	2.649 (19,4)	5.525 (19,4)	0,992
<b>Vaskuläre Prozeduren im Index Aufenthalt</b>				
Diagnostische Angiographie der Beinarterien: n (%)	29.363 (69,6)	9.578 (70,0)	19.785 (69,4)	0,169
Revaskularisation der Beinarterien: n (%)	34.945 (82,8)	11.187 (81,8)	23.758 (83,3)	<0,001
<b>Komplikationen im Index Aufenthalt</b>				
Akute Nierenschädigung: n (%)	210 (0,5)	74 (0,5)	136 (0,5)	0,380
Herzinfarkt: n (%)	162 (0,4)	56 (0,4)	106 (0,4)	0,557
Schlaganfall: n (%)	112 (0,3)	31 (0,2)	81 (0,3)	0,284
Infektion: n (%)	108 (0,3)	35 (0,3)	73 (0,3)	0,999
Blutung: n (%)	1.819 (4,3)	744 (5,4)	1.075 (3,8)	<0,001
Die Darstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren, Komorbiditäten, vaskulären Eingriffe und Komplikationen während des Index Aufenthaltes, werden als bivariater Vergleich der Anteile nach Geschlecht dargestellt. Qualitative Merkmale wurden mit einem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test und quantitative Merkmale mit einem zweiseitigen Wilcoxon-Test getestet; Abkürzung: n = Anzahl				

► **Tab. 2** Vaskuläre Prozeduren, Komplikationen und Verschreibung von Medikamenten im Zwei-Jahres-Follow-up.

	Total	Frauen	Männer	p-Wert
<b>Vaskuläre Prozeduren im 2-Jahres-Follow-up</b>				
Diagnostische Angiographie der Beinarterien: n (%)	12,448 (29,5)	3,852 (28,2)	8,596 (30,1)	<0,001
Revaskularisation der Beinarterien: n (%)	14,868 (35,2)	4,515 (33,0)	10,353 (36,3)	<0,001
<b>Komplikationen im 2-Jahres-Follow-up</b>				
Amputation der unteren Extremität: n (%)	748 (1,8)	201 (1,5)	547 (1,9)	<0,001
Minor Amputation der unteren Extremität: n (%)	454 (1,1)	99 (0,7)	355 (1,2)	<0,001
Major Amputation der unteren Extremität: n (%)	387 (0,9)	124 (0,9)	263 (0,9)	0,491
Akute Nierenschädigung: n (%)	2,756 (6,5)	783 (5,7)	1,973 (6,9)	<0,001
Herzinfarkt: n (%)	5,362 (12,7)	1,381 (10,1)	3,981 (14,0)	<0,001
Schlaganfall: n (%)	5,346 (12,7)	1,564 (11,4)	3,782 (13,3)	<0,001
<b>Medikamente im 2-Jahres-Follow-up</b>				
Statine: n (%)	31,248 (74,1)	9,884 (72,3)	21,364 (74,9)	<0,001
Orale Antikoagulation (VKA, NOAC): n (%)	7,622 (18,1)	2,482 (18,2)	5,140 (18,0)	0,084
Thrombozytenaggregationshemmer: n (%)	31,796 (75,4)	10,129 (74,1)	21,667 (76,0)	0,009
Die Zwei-Jahres-Ereignisraten für vaskuläre Eingriffe, Komplikationen und Medikation wurden mit Modellen für konkurrierende Ereignisse über die kumulative Inzidenz geschätzt, wobei der Tod als konkurrierendes Ereignis betrachtet wurde; Abkürzungen: n = Anzahl; VKA = vitamin K antagonist; NOAC = neue orale Antikoagulantien; PAI = Platelet aggregation inhibitor; CI = confidence interval; CLTI = chronic limb-threatening ischemia				



► **Abb. 3** Multivariate Cox Regression-Analyse Die Modelle enthielten Risikoprofile der Patienten bei Studienbeginn (Alter, Vorangegangener akuter Myokardinfarkt, vorangegangener Schlaganfall, vorherige Revaskularisierung, Vorhofflimmern/ -flattern, Dyslipidämie, Übergewicht, Rauchen, Krebserkrankungen) und zusätzlich zeitabhängig auftretende Komorbiditäten (Chronische Extremitäten Ischämie, Herzinsuffizienz, Chronische Niereninsuffizienz, Diabetes Mellitus) oder Eingriffe im FU (Revaskularisierungen und Amputationen der unteren Extremität). Geplottet sind die female Hazard Ratios (male sex ist die Referenz). Abkürzungen: HR = Hazard Ratio; CI = Confidence Intervall

einer Revaskularisierung unterzogen haben (endovaskulär oder offen chirurgisch). Die Rate der diagnostischen Angiographie war in beiden Geschlechtern gleich, während die der Revaskularisierung bei Frauen niedriger war (81,8 vs. 83,3 %,  $P < 0,001$ ). Die Komplikationsrate wie akute Nierenschädigung, Herzinfarkt, Schlaganfall, und Infektionen zeigte während des Index-Aufenthaltes keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern, Blutungen hingegen waren bei Frauen häufiger vertreten (5,4 vs. 3,8 %,  $P < 0,001$ ).

In den zwei Jahren nach dem Index-Aufenthalt mussten sich 35 % der Patienten einer weiteren Revaskularisierung unterziehen und erneut war die Rate bei Frauen geringer (33,0 vs. 36,3 %,  $P < 0,001$ ). Die Amputationsrate im zwei-Jahres-Follow-up lag bei 1,8 %. Männer erhielten häufige reine Minor Amputation (0,7 vs. 1,2 %,  $P < 0,001$ ), während die Major Amputation mit knapp 1 % keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigte. Eine akute Nierenschädigung, Herzinfarkt und Schlaganfall betrafen im Follow-up häufiger männliche pAVK Patienten (► **Tab. 2**). Die Verschreibungsrate von Statinen, liegt 2 Jahre nach dem Index-Aufenthalt

bei nur 74 %, mit geringeren Verschreibungsraten bei Frauen (72,3 vs. 74,9 %,  $P < 0,001$ ). Die Verschreibungsrate der oralen Antikoagulation lag bei 18 %, während 75 % einen Thrombozytenaggregationshemmer zwei Jahre nach dem Index Aufenthalt bekamen (► **Tab. 2**).

Aufgrund des unterschiedlichen Alters und dem sehr divergenten kardiovaskulären Risikoprofil haben wir eine multivariate Cox Regression-Analyse durchgeführt und auf das Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten und durchgeführte vaskuläre Prozeduren adjustiert. Hier zeigt sich, dass das weibliche Geschlecht protektiv gegenüber dem Gesamtüberleben (female Hazard ratio (HR) 0,75; 95 %-Confidence intervall (CI) 0,72–0,79,  $p < 0,001$ ) und Voranschreiten der pAVK zu einer Kritischen Ischämie (*chronic limb threatening ischemia*, CLTI; Kritische-Ischämie-freies Überleben; female HR 0,89; 95 %-CI 0,86–0,92,  $p < 0,001$ ) war (► **Abb. 3**).

## Diskussion

Nach unserem Kenntnisstand ist GenderVasc derzeit das einzige Projekt in Deutschland, welches gezielt die geschlechtsabhängige Versorgung von kardiovaskulären Erkrankungen in Sekundärdaten untersucht. In den vorliegenden Analysen wurden geschlechtsspezifische Unterschiede in der Diagnostik, Therapie und dem Verlauf von pAVK Patienten im Stadium der IC untersucht. Die Eventraten nach zwei Jahren zeigen, dass ca. ein Drittel eine erneute Revaskularisierung benötigen, ein Viertel eine CLTI entwickeln und 2% amputiert wurden. Insbesondere Männer hatten ein höheres Risiko für Tod und den Progress zu einer CLTI, trotz der statistisch signifikanten geringeren medikamentösen und interventionellen Versorgung von Frauen.

Um die Versorgungsrealität von Frauen und Männern darzustellen, waren die Abrechnungsdaten von allen GKV-Versicherten der AOK Grundlage unserer Analysen und alle stationären Patienten mit einer Hauptdiagnose pAVK im Stadium der IC wurden eingeschlossen, wodurch wir annehmen, dass bei allen Patienten eine behandlungsbedürftige pAVK vorlag. Insgesamt waren ca. ein Drittel der Patienten Frauen, die im Durchschnitt 6 Jahre älter waren, als die männlichen Patienten. Die höhere Anzahl an männlichen IC Patienten, kann nicht an einer nicht ausgewogenen Geschlechterverteilung im Grunddatensatz liegen, da der Anteil an weiblichen AOK Versicherten höher ist im Vergleich zu den Männern [12]. Zum anderen ist bekannt, dass weibliche pAVK Patienten häufig längere symptomfreie Phasen, bzw. atypische Beschwerden aufweisen, was zu einer späteren Vorstellung beim Facharzt und somit zu einer verzögerten Diagnosestellung führen kann. In der Literatur wird die Prävalenz der pAVK zwischen den Geschlechtern sehr unterschiedlich beschrieben [14–16], wobei gezeigt werden konnte, dass Frauen häufiger an einer CLTI leiden. Es wurden weder asymptomatische, noch Patienten im Stadium der CLTI in unseren Analysen eingeschlossen und die beste etablierte Untersuchung zur Diagnosestellung einer pAVK erfolgt über die Messung des Knöchel-Arm-Index (ABI). Einige Veröffentlichungen geben an, dass die Prävalenz der pAVK zwischen Männern und Frauen gleich ist, wenn die Diagnosestellung aufgrund des ABI gestellt wird [4, 6, 16], jedoch sind keine Daten über ABI Messungen, Dauer oder Art der Symptomatik und Diagnosestellung in den Sekundärdaten hinterlegt. Ein weiterer wichtiger Punkt in unseren Analysen war die mögliche Unterversorgung von Frauen, bei der Durchführung von vaskulären Prozeduren und Verschreibung von leitlinienempfohlenen Medikamenten. Bei Patienten mit IC stellt ein vaskulärer Eingriff keine zwingende Therapieoption dar und dient meist nur der Symptomlinderung [17]. Die Rate an vaskulären Prozeduren war bei Frauen signifikant niedriger im Krankenhausaufenthalt, der zum Einschluss führte. Die gleiche Tendenz war im Zwei-Jahres-Follow-up zu sehen. Ein höherer Leidensdruck bei männlichen IC Patienten könnte die Rate an Hospitalisierungen und die Behandlung mittels Revaskularisation erhöhen. Weiterhin sind Kathetereingriffe und Gefäßoperationen invasive Maßnahmen, die vor allem für ältere Patienten sehr belastend sein können. In der Analyse von Sekundärdaten können die Gründe, die eventuell gegen eine durchgeführte vaskuläre Prozedur sprechen, nicht dargestellt werden, wir können die Durchführung einer vaskulären Prozedur nur deskriptiv erfassen. Auch ist nicht bekannt, ob der Eingriff erfolgreich war oder warum ein Arzt sich eher für eine kathetergestützte Behandlung

oder offen-chirurgische entschieden hat. Beides hat Auswirkungen auf folgende im Follow-up durchgeführte vaskuläre Prozeduren. Eine Sensitivitätsanalyse (altersadjustiert) lässt jedoch vermuten, dass das höhere Alter der weiblichen Patienten ein Faktor der niedrigeren Durchführungsrate war [siehe Originalpublikation 13]. Weiterhin erhalten weibliche IC-Patienten im Follow-up seltener leitlinienempfohlene Medikamente wie Statine oder Blutverdünner, was mit anderen Studien vergleichbar ist [18]. Als Grundlage dieser Aussage wird die Verschreibung eines Medikamentes, jedoch nicht die tatsächliche Einnahme durch den Patienten genutzt. In unserer Kohorte, wie auch in anderen Studien, wurde beschrieben, dass die meisten pAVK Patienten an mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor und/oder einer Komorbidität leiden [3, 19–21]. In unserer Kohorte wurden Männer vor allem häufiger mit weiteren arteriosklerotischen Manifestationen diagnostiziert (wie Koronare Herzerkrankung, Zerebrovaskuläre Erkrankung), was vermuten lässt, dass Männer eher als kardiovaskuläre Risikopatienten eingeschätzt werden. Inwieweit nach dem Index-Aufenthalt und der sicheren Diagnose einer pAVK ein Facharzt aufgesucht wurde, was die Wahrscheinlichkeit einer leitliniengerechten Verschreibung von Statinen und Blutverdünnern erhöhen würde, war nicht Teil dieser Analyse und bedarf weiterer Untersuchungen. Weiterhin stellt die Therapie von multimorbiden Patienten und das Auftreten von Nebenwirkungen Mediziner immer wieder vor Herausforderungen.

Interessanterweise ist das weibliche Geschlecht in der multivariaten Cox Regressionsanalyse protektiv gegenüber dem Langzeitüberleben und Voranschreiten der pAVK zu einer CLTI. Die Sterblichkeit ist bei pAVK Patienten bei gleichzeitiger Diagnose von DM oder Koronarer Herzerkrankung erhöht [22]. Unsere Analysen zeigten, dass Männer häufiger einen DM und/oder eine koronarer Herzerkrankung aufweisen, was zu einem schlechterem Outcome der männlichen pAVK Patienten im Stadium der IC beitragen kann. Unsere Analysen zeigten, dass Männer häufiger rauchen an zerebrovaskulärer Erkrankung leiden und auch häufiger im Vorfeld einen Herzinfarkt oder Schlaganfall aufwiesen. Ähnliche Ergebnisse konnten wir bei Patienten, die im Stadium der CLTI hospitalisiert wurden, zeigen [23].

Die Prognose von pAVK Patienten im Stadium der IC ist erheblich beeinträchtigt und insbesondere Männer, die zwei Drittel der Kohorte ausmachen, weisen ein hohes Mortalitätsrisiko und das Risiko eines Progresses der pAVK auf. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um geschlechtsspezifische Unterschiede in der pAVK-Therapie und der Prognose dieser Patientengruppe besser verstehen zu können.

## Stärken und Limitationen

Die Stärke unserer Analyse liegt in der großen Anzahl von pAVK Patienten, da die AOK-Krankenkasse fast 32% der deutschen Bevölkerung erfasst. Die AOK besteht aus 11 unabhängigen, regionalen Krankenkassen, die die Gesundheitsversorgung in Deutschland flächendeckend abdecken. Neben einem über alle Regionen niedrigeren sozioökonomischen Status, ist der Migrationshintergrund und das Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren bei den AOK Versicherten höher, im Vergleich zu anderen Krankenkassen [11, 12]. Diese Unterschiede könnten, je nach regionaler Krankenkasse, zu einer unterschiedlichen Gesundheitsversorgung führen

und somit die Daten beeinflussen. Das FU war bis zu 5 Jahre lang, ohne dass es zu einem relevanten Verlust der Nachbeobachtung kam, da ein Wechsel der Krankenkasse, insbesondere im höheren Alter, ein seltenes Ereignis ist.

Im Gegensatz zu randomisierten Studien, Beobachtungsstudien und Registern, unterliegen die untersuchten Sekundärdaten der GKV keiner Selektion durch den Auftraggeber oder der durchführenden Person, sowie ist eine Ablehnung von Seiten des Pateinten nicht möglich, was eine Verzerrung der Daten minimiert. Weitere wichtige Vorteile in der Nutzung von Sekundärdaten ist, dass auch verstorbene Personen und Patienten die aufgrund ihres Alters oder Erkrankung nicht an Befragungen oder Studien teilnehmen können, inkludiert werden können [9]. Jedoch weisen die hier vorgestellten Analysen allgemeine Einschränkungen bei der Verwendung von Krankenkassendaten auf (z. B. fehlende Informationen über medizinische Untersuchungen, wie ABI Messungen, Laborparameter, Fragebögen zur Lebensqualität, Erfolg oder Misserfolg von vaskulären Prozeduren, Compliance der Patienten bei der Medikamenteneinnahme, etc.). Dies liegt vor allem daran, dass die Daten routinemäßig für einen anderen Grund erstellt werden und eine geringe Flexibilität aufweisen. Darüber hinaus bildeten die Diagnosecodes, die aus Validierungsgründen verwendet wurden, die Grundlage unserer analysierten Daten. Das bedeutet, dass nicht abrechenbare Diagnosen oder Behandlungen oft nicht vorhanden waren und daher nicht in unsere Analysen einbezogen wurden. Im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt) oder die Überlebensrate sind die Gesundheitsdaten aber sehr gut validiert. Außerdem können Faktoren, die ein Ereignis während der Nachbeobachtung beeinflussen, identifiziert und statistisch ausgewertet werden.

## Interessenkonflikt

LM und CE Reisekostenunterstützung von Bayer Vital GmbH und Abbot; NM Referentenhonorare und Reisekostenunterstützung von BARD und Bayer Vital GmbH; EF nicht-finanzielle Unterstützung von Vasculos; HR persönliche Honorare von Daiichi, MedUpdate, DiaPlan, NeoVasc, NovoNordisk, StreamedUp, Corvia, Pluristem, sowie Zuschüsse von BMS/Pfizer, Bard, Biotronik, Pluristem; alles außerhalb der vorgelegten Arbeit.

## Literatur

- [1] Fowkes FG, Rudan D, Rudan I et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013; 382: 1329–1340
- [2] Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis* 2018; 275: 379–381. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.033
- [3] Malyar N, Fürstenberg T, Wellmann J et al. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *Eur Heart J*. 2013; 34: 2706–2714. doi:10.1093/eurheartj/ehd288 Epub 2013 Jul 17. PMID: 23864133
- [4] Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D et al. German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*. 2009; 120: 2053–2061. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865600 Epub 2009 Nov 9. PMID: 19901192
- [5] McDermott MM, Applegate WB, Bonds DE et al. Ankle brachial index values, leg symptoms, and functional performance among community-dwelling older men and women in the lifestyle interventions and independence for elders study. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000257. doi:10.1161/JAHA.113.000257 PMID: 24222666; PMCID: PMC3886743
- [6] Espinola-Klein C, Rupperecht HJ, Bickel C et al. AtheroGene Investigators. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008; 118: 961–967. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.763227 Epub 2008 Aug 12. PMID: 18697822
- [7] Higgins JP, Higgins JA. Epidemiology of peripheral arterial disease in women. *J Epidemiol* 2003; 13: 1–14. doi:10.2188/jea.13.1 PMID: 12587608
- [8] Timmis A, Vardas P et al. Atlas Writing Group, European Society of Cardiology. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022; 43: 716–799. doi:10.1093/eurheartj/ehab892 Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Feb 04;.: PMID: 35016208
- [9] Swart E, Stallmann C, Powietzka J. et al. Datenlinkage von Primär- und Sekundärdaten. *Bundesgesundheitsbl* 57: 180–187 2014. doi:10.1007/s00103-013-1892-1
- [10] Zeidler J, Braun S. 2 Sekundärdatenanalysen. In: Schöffski O, Graf von der Schulenburg JM, editors. *Gesundheitsökonomische evaluationen*. Berlin: Springer; 2012: p 243–274
- [11] Hoffmann F, Icks A. Unterschiede in der Versichertenstruktur von Krankenkassen und deren Auswirkungen für die Versorgungsforschung: Ergebnisse des Bertelsmann-Gesundheitsmonitors [Structural differences between health insurance funds and their impact on health services research: results from the Bertelsmann Health-Care Monitor]. *Gesundheitswesen*. 2012; 74: 291–297. German. doi:10.1055/s-0031-1275711 Epub 2011 Jul 13. PMID: 21755492
- [12] Hoffmann F, Koller D. Verschiedene Regionen, verschiedene Versichertenpopulationen? Soziodemografische und gesundheitsbezogene Unterschiede zwischen Krankenkassen. *Gesundheitswesen*. 2017; Vol. 79: e1–e9. 2017
- [13] Makowski L, Feld J, Köppe J et al. Sex related differences in therapy and outcome of patients with intermittent claudication in a real-world cohort. *Atherosclerosis* 2021; 325: 75–82. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.019 Epub 2021 Mar 25. PMID: 33901740
- [14] Kröger K, Stang A, Kondratieva J et al. Prevalence of Peripheral Arterial Disease – Results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 279–285. doi:10.1007/s10654-006-0015-9
- [15] Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJ et al. Peripheral Artery Disease: Epidemiology and Global Perspectives. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 156–170. doi:10.1038/nrcardio.2016.179
- [16] Higgins JP, Higgins JA. Epidemiology of peripheral arterial disease in women. *J Epidemiol* 2003; 13: 1–14. doi:10.2188/jea.13.1 PMID: 12587608
- [17] Deutsche Gesellschaft für Angiologie-Gesellschaft für Gefäßmedizin, S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit; available at: [https://www.dga-gefaessmedizin.de/uploads/media/S3\\_PAVK\\_15-11-30.pdf](https://www.dga-gefaessmedizin.de/uploads/media/S3_PAVK_15-11-30.pdf)
- [18] Freisinger E, Malyar NM, Reinecke H et al. Low rate of revascularization procedures and poor prognosis particularly in male patients with peripheral artery disease – A propensity score matched analysis. *Int J Cardiol* 2018; 255: 188–194. doi:10.1016/j.ijcard.2017.12.054 Epub 2017 Dec 26. PMID: 29329771

- [19] Makowski L, Köppe J, Engelbertz C et al. Sex-related differences in treatment and outcome of chronic limb-threatening ischaemia: a real-world cohort. *Eur Heart J* 2022; ehac016:. doi:10.1093/eurheartj/ehac016 Epub ahead of print. PMID: 35134893
- [20] Diehm C, Schuster A, Allenberg JR et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 95–105. doi:10.1016/S0021-9150(03)00204-1
- [21] Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res* 2015; 116: 1509–1526. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849
- [22] Stalling P, Engelbertz C, Lüders F et al. Unmet medical needs in Intermittent Claudication with Diabetes and Coronary Artery Disease – a ‚real-world‘ analysis on 21,197 PAD patients. *Clin Cardiol* 2019; 42: 629–636. doi:10.1002/clc.23186
- [23] Makowski L, Köppe J, Engelbertz C et al. Sex-related differences in treatment and outcome of chronic limb-threatening ischaemia: a real-world cohort. *Eur Heart J* 2022; ehac016:. doi:10.1093/eurheartj/ehac016 Epub ahead of print. PMID: 35134893