

Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern
– Klinik an der Technischen Universität München –
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Schunkert)

Prognostischer Wert der Lokalisation von Blutungen nach perkutaner Koronarintervention

Kiril Milenov Stoyanov

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. A. Kastrati

2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 24.04.2015 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.10.2015 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	6
1. Einleitung.....	7
1.1. Die perkutane Koronarintervention	7
1.2. Blutungskomplikationen nach perkutaner Koronarintervention.....	9
1.3. Blutungsdefinitionen	13
1.3.1. Blutungsdefinitionen in klinischen Studien	13
1.3.2. Blutungsdefinitionen nach dem Bleeding Academic Research Consortium (BARC).....	14
1.3.3. Validierung der BARC-Blutungsdefinitionen	16
2. Zielsetzung der Arbeit.....	17
3. Methoden	18
3.1. Studienpopulation.....	18
3.2. Periinterventionelle antithrombotische Therapie.....	22
3.3. Perkutane Koronarintervention und postinterventionelle Therapie	23
3.4. Endpunkte und Definitionen	23
3.5. Patientennachbeobachtung.....	24
3.6. Statistische Auswertung	25
4. Ergebnisse	26

4.1. Baseline-Charakteristika.....	26
4.2. Prädiktoren für Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen	30
4.3. Blutungen und antithrombotische Therapie	30
4.4. Primärer Endpunkt: 1-Jahres-Überleben	33
4.5. 1-Jahres-Überleben nach BARC-Klassifikation und Blutungslokalisierung....	35
4.6. Überlebensanalyse.....	37
4.7. Integrated Discrimination Improvement.....	37
5. Diskussion.....	39
6. Zusammenfassung.....	43
7. Literaturverzeichnis	44
8. Danksagung	53

Abkürzungsverzeichnis

ACUITY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy
aPTT	Aktiviert partielle Thromboplastinzeit
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BMS	Bare Metal Stent
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
DAPT	Duale Antiplättchentherapie
DES	Drug Eluting Stent
FDA	Food and Drug Administration
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries
HORIZONS-AMI	Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction
IDI	Integrated Discrimination Improvement
IE	Internationale Einheit
ISAR-REACT	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen–Rapid Early Action for Coronary Treatment
ISAR-SMART 2	Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries 2

ISAR-SWEET	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics
MULTISTRATEGY	Multicentre Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban versus Abciximab with Sirolimus-Eluting Stent or Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study
PCI	Perkutane Koronarintervention
PLATO	Platelet Inhibition and Patient Outcomes
PTCA	Perkutane Transluminale Koronarangioplastie
QCA	Quantitative Koronararteriographie
REPLACE-2	Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events 2
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1. Blutungsdefinitionen im Überblick	11
Tabelle 2. Baseline-Charakteristika	27
Tabelle 3. BARC-Klassen von Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen	29
Tabelle 4. Ergebnisse des multivariaten Modells zur Auswertung der Prädiktoren von Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen	31
Tabelle 5. Relatives Risiko für Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen unter verschiedenen medikamentösen Therapien .	32
Tabelle 6. 1-Jahres-Mortalität nach BARC-Klassifikation bei Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen	35
Tabelle 7. Blutungsereignisse und 1-Jahres-Mortalität nach Blutungslokalisation....	36
Tabelle 8. Ergebnisse der multivariaten Analyse für Prädiktoren der 1-Jahres- Mortalität.....	38
Abbildung 1. Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten ohne Blutung, mit Punktionsstellenblutung und mit Nichtpunktionsstellenblutung	34

1. Einleitung

1.1. Die perkutane Koronarintervention

Die perkutane Koronarintervention (PCI) ist eine minimalinvasive Methode zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit. Der Begriff PCI umfasst das breite Spektrum perkutaner interventioneller Verfahren, die eine mechanische Revaskularisation der Koronararterien anstreben, um somit eine Myokardreperfusion zu gewährleisten. Neben der koronaren Ballonangioplastie, auch genannt Perkutane Transluminale Koronarangioplastie (PTCA), existieren heutzutage zahlreiche Devices und Techniken, die bestimmte Vorteile für spezifische Indikationen besitzen.

Die erste perkutane Koronarintervention war eine koronare Ballonangioplastie und wurde im Jahr 1977 vom Kardiologen und Angiologen Andreas Grüntzig am Universitätsspital Zürich durchgeführt (Grüntzig 1978). Die Methode fand zuerst eingeschränkte Anwendung, da sie nur bei einfachen Koronarstenosen einsetzbar war. Durch die andauernde Entwicklung der interventionellen Kardiologie wurde das Anwendungsspektrum der koronaren Ballonangioplastie deutlich breiter. Viele Einschränkungen der Ballonangioplastie wurden weiterhin durch die Anwendung neuer Devices behoben. Insbesondere seit Einführung des koronaren Stents (auf Deutsch: Gefäßstütze) im Jahr 1986 (Sigwart et al. 1987) stiegen die Zahlen der durchgeführten PCIs sehr schnell (Van Buuren 2010). Im Jahr 2008 wurden in der Bundesrepublik Deutschland 303 832 PCIs im Rahmen von 845 172 Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt, was einer Interventionsrate von über 35 % entspricht. Bis 2008 wurde ein stets positiver Trend der absoluten Zahlen der durchgeführten PCIs beobachtet.

Heutzutage ist die PCI als Therapieoption bei allen Formen und Manifestationen der koronaren Herzkrankheit etabliert – beim Nachweis einer relevanten Myokardischämie, bei der stabilen Angina pectoris, bei der instabilen Angina pectoris, beim Nicht-ST-Hebungsinfarkt und beim ST-Hebungsinfarkt. Je nach

klinischer Situation kann bei der koronaren Herzkrankheit eine alleinige medikamentöse Therapie oder eine Revaskularisationstherapie (PCI oder Bypass-Operation) erwogen werden.

Als nicht-chirurgische Behandlungsmethode wird die PCI durch eine arterielle Punktion ermöglicht und wird in der Regel ohne Allgemeinanästhesie durchgeführt. Als Gefäßzugänge dienen hauptsächlich die Arteria femoralis und die Arteria radialis. Die Punktionsstelle wird mit Lokalanästhetikum betäubt und die Arterie wird mittels Seldinger-Technik punktiert (Seldinger 1953). Nach Punktion wird über den Draht eine Schleuse in das Gefäß eingebracht. Durch die Schleuse und über einem Führungsdraht wird der Führungskatheter in den Aortenbulbus eingeführt. Je nach Typ des Katheters wird das Ostium der entsprechenden Koronararterie sondiert und mittels Kontrastmittelinjektion wird eine Darstellung der Koronararterien (Koronarangiogramm) in verschiedenen Projektionsebenen durchgeführt. Die Koronarsituation wird eingeschätzt und durch den Führungskatheter wird ein koronarer Führungsdraht in die Koronararterie eingebracht. Mit dem koronaren Führungsdraht, der entsprechend vorgebogen werden kann, wird die Läsion erreicht und sondiert. Nach Passage der Koronarstenose bzw. des Koronarverschlusses dient er zur Führung eines Ballonkatheters mit oder ohne Stent. Über dem koronaren Führungsdraht wird der Ballonkatheter zur Läsion eingebracht und anschließend mit hohem Druck entfaltet. Dadurch wird die Koronarstenose dilatiert und anschließend der normale Blutfluss wiederhergestellt. Im Falle einer Stent-Implantation verbleibt der entfaltete koronare Stent im Zielgefäß. Nach einem Kontrollangiogramm werden der koronare Führungsdraht, der Führungskatheter und anschließend die Schleuse entfernt. Die Punktionsstelle wird manuell komprimiert, es wird kontrolliert, ob die Blutung gestillt ist, und ein Druckverband wird angelegt. Alternativ kann ein arterielles Verschlussystem verwendet werden.

Die koronaren Stents haben unter anderem das Ziel, die Gefäßwand mit einem Gerüst aus Metall zu versorgen und dadurch der elastischen Rückstellung und der restriktiven Gefäßremodellierung (Butany et al. 2005), sowie einer Gefäßwanddissektion (Haude et al. 1991) entgegenzuwirken. Dadurch erzielten sie bessere klinische Ergebnisse als die Ballonangioplastie alleine (Fischman et al. 1994, Serruys et al. 1994). Ein wichtiger Therapieansatz zur Reduktion der Stentthromboserate nach Stent-Implantation ist die duale Antiplättchentherapie

(DAPT) – bestehend aus dem irreversiblen Cyclooxygenase (COX)-Hemmer Acetylsalicylsäure und einem Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptorantagonisten – die der oralen Antikoagulationstherapie überlegen ist (Schömig et al. 1996). Bei konventionellen Bare-Metal-Stents (BMS, auf Deutsch: unbeschichtete Gefäßstützen) wurden beträchtliche In-Stent-Restenose-Raten beobachtet (Kastrati et al. 1993), die durch den Einsatz der Drug-Eluting-Stents (DES, auf Deutsch: medikamentenbeschichtete Gefäßstützen) reduziert werden konnten (Dangas et al. 2010).

Bei der interventionellen Therapie von Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist die peri- und postinterventionelle antithrombotische Therapie essenziell. Dabei werden sowohl das zelluläre als auch das plasmatische Gerinnungssystem berücksichtigt – mittels Thrombozytenaggregationshemmer bzw. Antikoagulanzen. Periinterventionell werden beide Medikamentenklassen verabreicht und postinterventionell werden in der Regel nur Thrombozytenaggregationshemmer in Form der dualen Antiplättchentherapie verschrieben. Leitlinien empfehlen verschiedene Medikamente und Dosierungen je nach Indikation für die PCI (Wijns et al. 2010). Die antithrombotische Therapie hat primär zum Ziel, das Ischämierisiko zu senken, führt jedoch zu einer Steigerung des Blutungsrisikos.

1.2. Blutungskomplikationen nach perkutaner Koronarintervention

Blutung ist eine der häufigsten nicht-kardialen Komplikationen nach perkutaner Koronarintervention (Marso et al. 2010). In mehreren Studien wurde gezeigt, dass eine periprozedurale Blutung im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention mit einem schlechteren klinischen Ergebnis, unter anderem mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, assoziiert ist (Rao et al. 2005, Eikelboom et al. 2006, Feit et al. 2007, Manoukian et al. 2007, Ndrepepa et al. 2008, Hochholzer et al. 2011, Mehran et al. 2011).

Blutung ist mit erhöhter Komorbidität assoziiert und ist damit ein Zeichen schlechterer Gesundheit (Spencer et al. 2007). Dennoch können Blutungen unabhängig davon

Ereignisse verursachen, die die Mortalität und die Morbidität nach perkutaner Koronarintervention erhöhen (Ahmed, Dauerman 2013).

Gemäß PCI-Leitlinien des American College of Cardiology und der American Heart Association müssen alle Patienten bezüglich ihres Blutungsrisikos evaluiert werden (Levine et al. 2011). Zudem existieren bereits unterschiedliche Strategien zur Blutungsvermeidung (Dauerman et al. 2011).

Blutungen nach perkutaner Koronarintervention ereignen sich entweder an der Stelle des Gefäßzuganges (Punktionsstellenblutungen) oder an anderen Lokalisationen, die nicht mit dem Gefäßzugang zusammenhängen (Nichtpunktionsstellenblutungen). Einiges an Evidenz bezüglich des Einflusses der Blutungslokalisation auf die Prognose nach perkutaner Koronarintervention ist bereits vorhanden (Verheugt et al. 2011, Vranckx et al. 2012). Diese Studien beurteilen jedoch nicht, welche Faktoren für Punktionsstellenblutungen oder Nichtpunktionsstellenblutungen prädisponierend sind. Es gibt Hinweise, dass bestimmte Antithrombotika einen differenzierten Effekt auf die Blutungslokalisation aufweisen (Hamon et al. 2009, Verheugt et al. 2011, Waksman et al. 2013). Dabei ist die Beziehung zwischen Lokalisation der Blutung und dem klinischen Ergebnis wenig untersucht.

Tabelle 1. Blutungsdefinitionen im Überblick

Studie	Studien-population	Blutungsdefinition
TIMI (Chesebro et al. 1987, Rao et al. 2006, Wiviott et al. 2006)	STEMI	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intrakranielle Blutung - Hämoglobinabfall von 5 g/dL oder mehr bzw. absoluter Hämatokritabfall von 15 % oder mehr <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinisch manifeste Blutung: Hämoglobinabfall von 3 g/dL oder mehr bzw. absoluter Hämatokritabfall von 10 % oder mehr - Keine klinisch manifeste Blutung: Hämoglobinabfall von 4 g/dL oder mehr bzw. absoluter Hämatokritabfall von 12 % oder mehr <p>Minimal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinisch manifeste Blutung (einschließlich Bestätigung mittels Bildgebung) mit Hämoglobinabfall von unter 3 g/dL bzw. absoluter Hämatokritabfall von unter 9 %
GUSTO (The GUSTO Investigators 1993)	STEMI	<p>Severe or life-threatening</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intrazerebral - Verursacht erhebliche behandlungsbedürftige hämodynamische Instabilität <p>Moderate</p> <ul style="list-style-type: none"> - Benötigt eine Transfusion <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> - Benötigt keine Transfusion und verursacht keine hämodynamische Instabilität
PLATO (Wallentin et al. 2009)	ACS	<p>Major life-threatening</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatale Blutung - Intrakranielle Blutung - Perikardblutung mit Perikardtamponade - Hypovolämischer Schock oder starker Blutdruckabfall aufgrund der Blutung, benötigt Katecholamine oder chirurgische Intervention - Hämoglobinabfall von 5 g/dL oder mehr - Transfusion von 4 Einheiten Erythrozyten oder mehr <p>Other major</p> <ul style="list-style-type: none"> - Blutung, die zu einer klinisch signifikanten Behinderung führt (z. B. intraokulare Blutung mit permanentem Sehverlust) - Hämoglobinabfall zwischen 3 g/dL und 5 g/dL - Transfusion von 2 bis 3 Einheiten Erythrozyten <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Blutung, die eine medizinische Intervention benötigt, aber nicht die Kriterien einer „major“ Blutung erfüllt

Studie	Studien- population	Blutungsdefinitionen
GRACE (Moscucci et al. 2003)	ACS	Major <ul style="list-style-type: none"> - Lebensgefährliche Blutung - Benötigt eine Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozyten-Konzentrat - Absoluter Hämatokritabfall von 10 % oder mehr - Tod - Hirnblutung/Subduralhämatom
CURE (Yusuf et al. 2001)	NSTE- ACS	Major life-threatening <ul style="list-style-type: none"> - Fatale Blutung - Führt zu einem Hämoglobinabfall von 5 g/dL oder mehr - Verursacht erheblichen Blutdruckabfall mit Bedürftigkeit nach intravenösen Inotropika - Benötigt chirurgische Intervention - Symptomatische intrakranielle Blutung - Benötigt eine Bluttransfusion von 4 oder mehr Einheiten Major <ul style="list-style-type: none"> - Erheblich behindernde Blutung - Intraokulare Blutung, die zum Sehverlust führt - Blutung, die eine Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Blut benötigt Minor <ul style="list-style-type: none"> - Andere Blutungen, die zum Absetzen der Studienmedikation führen
ACUITY (Stone et al. 2006)	NSTE- ACS	Major <ul style="list-style-type: none"> - Intrakraniell oder intraokular - Punktionsstellenblutung, die eine Intervention benötigt - Hämatom mit einem Diameter von 5 cm oder mehr - Hämoglobinabfall von 4 g/dL oder mehr ohne eindeutige Blutungsquelle - Hämoglobinabfall von 3 g/dL oder mehr mit eindeutiger Blutungsquelle - Re-Operation wegen einer Blutung - Transfusion eines Blutproduktes
REPLACE-2 (Lincoff et al. 2003)	Elektive PCI	Major <ul style="list-style-type: none"> - Intrakraniell, intraokular oder retroperitoneal - Klinisch manifeste Blutung mit einem Hämoglobinabfall von mehr als 3 g/dL - Hämoglobinabfall von mehr als 4 g/dL - Transfusion von 2 oder mehr Einheiten Erythrozyten-Konzentrat oder Vollblut Minor <ul style="list-style-type: none"> - Klinisch manifeste Blutung, die die Kriterien einer „major“ Blutung nicht erfüllt

1.3. Blutungsdefinitionen

1.3.1. Blutungsdefinitionen in klinischen Studien

Zur Erfassung von Blutungsereignissen wurden verschiedene Blutungsdefinitionen entwickelt. Definitionen aus bedeutenden klinischen Studien sind der Tabelle 1 (nach Mehran et al. 2011) zu entnehmen.

Eins der bekanntesten und ältesten Blutungsklassifikationssysteme sind die Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Kriterien. Klinisch manifeste Blutungen werden dabei aufgrund des Hämoglobin- bzw. des Hämatokritabfalls in drei Schweregraden („major“, „minor“ und „minimal“) eingeteilt (Wiviott et al. 2006). Die Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) Definitionen sind ebenfalls weit verbreitet und berücksichtigen klinische Parameter, aber keine Laborwerte, um drei Kategorien („severe or life-threatening“, „moderate“ und „minor“) zu bilden (The GUSTO Investigators 1993).

Beide Klassifikationen wurden im Zeitalter der Thrombolyse mit dem Ziel entwickelt, Blutungskomplikationen der fibrinolytischen Therapie bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkten zu erfassen. Blutungsdefinitionen vieler neuerer Studien in der interventionellen Kardiologie, bei denen jedoch auch Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung und im Rahmen einer elektiven PCI eingeschlossen wurden, basierten auf den TIMI- und/oder GUSTO-Kriterien. Rao et al. (2006) zeigten in einer gepoolten Analyse von 15 454 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung, dass sowohl TIMI- als auch GUSTO-Blutungen mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und Myokardinfarkt nach 30 Tagen und 6 Monaten assoziiert waren. Nach Einschluss der Bluttransfusion in das Regressionsmodell gab es eine signifikante Assoziation nur mit den GUSTO-Blutungen, nicht aber mit den TIMI-Blutungen. Dies weist darauf hin, dass ein optimales Blutungsklassifikationssystem nicht nur auf den Hämoglobin- bzw. Hämatokritabfall basiert sein soll, sondern auch klinische Parameter und die Transfusionsbedürftigkeit zu berücksichtigen hat.

Die vielen Blutungsdefinitionen unterscheiden sich deutlich bezüglich ihrer Kriterien. Diese Unterschiede sorgen für wesentliche Variabilität der Blutungsraten bei klinischen Studien. Dies könnte zu unterschiedlichen Rückschlüssen bezüglich des Sicherheitsprofils einer Behandlungsstrategie führen und somit bezüglich ihres klinischen Ergebnisses (Steinhubl et al. 2007).

1.3.2. Blutungsdefinitionen nach dem Bleeding Academic Research Consortium (BARC)

Um die Blutungsdefinitionen zu standardisieren, wurde im Februar 2010 das Bleeding Academic Research Consortium (BARC) einberufen (Mehran et al. 2011) – nach dem Modell des Academic Research Consortium, das 2006 die ischämischen Endpunktdefinitionen standardisierte (Cutlip et al. 2007). Das BARC bestand aus Vertretern der Wissenschaft, der United States Food and Drug Administration (FDA), der National Institutes of Health, der Industrie und der Ärzteschaft.

Die BARC-Klassifikation unterscheidet folgende Blutungstypen (Mehran et al. 2011):

Typ 0:

Keine Blutung;

Typ 1:

Nichtbehandlungsbedürftige Blutung, die zusätzliche Untersuchungen, Hospitalisierung oder medizinische Behandlung nicht benötigt; könnte dazu führen, dass der Patient seine Medikamente absetzt, ohne medizinischen Rat aufzusuchen;

Typ 2:

Jedes Zeichen einer klinisch manifesten, behandlungsbedürftigen Blutung (z. B. größere Blutung als für die klinische Situation zu erwarten; auch Blutung, die nur mittels Bildgebung identifiziert wurde), die nicht zu den Typen 3, 4 oder 5 gehört, aber mindestens eins der folgenden Kriterien erfüllt: (1) benötigt eine nicht-

chirurgische medizinische Intervention, (2) führt zu einer Hospitalisierung oder intensiveren Behandlung oder (3) braucht dringende Abklärung;

Typ 3:

Typ 3a:

Klinisch manifeste Blutung mit einem Hämoglobinabfall von 3 bis < 5 g/dL (wenn der Hämoglobinabfall mit der Blutung zusammenhängt);

Bluttransfusion bei klinisch manifester Blutung;

Typ 3b:

Klinisch manifeste Blutung mit einem Hämoglobinabfall von ≥ 5 g/dL, (wenn der Hämoglobinabfall mit der Blutung zusammenhängt);

Herzbeutelamponade;

Blutung, die eine chirurgische Intervention benötigt (ausgenommen dental/nasal/Haut/Hämorrhoiden);

Blutung, die intravenöse vasoaktive Substanzen benötigt;

Typ 3c:

Intrakranielle Blutung (ausgenommen Mikroblutungen und hämorrhagische Infarzierungen; einschließlich intraspinale Blutungen); Subkategorien, bestätigt durch Autopsie, Bildgebung oder Lumbalpunktion;

Intraokulare Blutung, die das Sehen beeinträchtigt;

Typ 4:

Blutung nach einer koronaren Bypass-Operation;

Perioperative intrakranielle Blutung innerhalb von 48 Stunden;

Re-Operation nach Sternotomie-Verschluss zwecks Blutungskontrolle;

Transfusion von ≥ 5 Einheiten Vollblut oder Erythrozyten-Konzentrat innerhalb von 48 Stunden;

Fördermenge der Thoraxdrainage von ≥ 2 L innerhalb von 24 Stunden;

Typ 5:

Fatale Blutung:

Typ 5a:

Wahrscheinliche fatale Blutung; keine Autopsie oder Bestätigung mittels Bildgebung, aber Kausalität anzunehmen;

Typ 5b:

Gesicherte fatale Blutung; klinisch manifeste Blutung oder Autopsie oder Bestätigung mittels Bildgebung.

1.3.3. Validierung der BARC-Blutungsdefinitionen

Die BARC-Klassifikation wurde lediglich als Konsensbericht veröffentlicht und basiert ausschließlich auf Expertenmeinungen (Mehran et al. 2011). Ndrepepa et al. (2012) validierten diese in einer gepoolten Analyse von 12 459 Patienten. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen den Blutungen, definiert nach BARC, und der 1-Jahres-Mortalität nach perkutaner Koronarintervention. Dabei wurde festgestellt, dass Blutungen der BARC-Klasse ≥ 2 mit einer signifikanten Mortalitätserhöhung verbunden waren. Die Prädiktivität des multivariaten Modells für 1-Jahres-Mortalität wurde signifikant verbessert nach Einschluss der Blutungen, definiert nach BARC – zu einem mit den TIMI- und REPLACE-2-Definitionen vergleichbaren Maß. Zudem wies die BARC-Klassifikation eine höhere Sensitivität als die zuvor genannten Definitionen auf, aber eine geringere Spezifität.

2. Zielsetzung der Arbeit

Die prognostische Bedeutung der Blutungslokalisierung nach perkutaner Koronarintervention wurde bisher nicht ausreichend untersucht. Die vorliegende Studie hatte deswegen folgende Ziele. Erstens, die Assoziation von Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen innerhalb von 30 Tagen nach perkutaner Koronarintervention mit der 1-Jahres-Mortalität zu untersuchen. Zweitens, prädisponierende Faktoren zu identifizieren, die mit Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen assoziiert sind. Drittens, zu überprüfen, ob Punktionsstellenblutungen oder Nichtpunktionsstellenblutungen zu einer Verbesserung der Trennschärfe des multivariaten Modells für Mortalitätsprädiktion führen. Alle Blutungsereignisse dieser Studie wurden nach den BARC-Kriterien adjudiziert und klassifiziert.

3. Methoden

3.1. Studienpopulation

Die vorliegende Studie ist eine gepoolte Analyse von 14 180 Patienten, rekrutiert in 7 klinischen Studien zwischen Juni 2000 und May 2011. Folgende Studien wurden in die Analyse eingeschlossen:

- Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen–Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) (Kastrati et al. 2004);
- Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET) (Mehilli et al. 2004);
- Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries 2 (ISAR-SMART 2) (Hausleiter et al. 2004);
- Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen–Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) (Kastrati et al. 2006);
- Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen–Rapid Early Action for Coronary Treatment 3 (ISAR-REACT 3) (Kastrati et al. 2008);
- Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen–Rapid Early Action for Coronary Treatment 3A (ISAR-REACT 3A) (Schulz et al. 2010);
- Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen–Rapid Early Action for Coronary Treatment 4 (ISAR-REACT 4) (Kastrati et al. 2011).

ISAR-REACT, ISAR-SWEET, ISAR-SMART 2 und ISAR-REACT 2 waren randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien, die den zusätzlichen Nutzen des Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors Abciximab bei Patienten mit stabiler koronarer

Herzkrankheit, stabiler koronarer Herzkrankheit mit Diabetes mellitus, stabiler koronarer Herzkrankheit mit perkutaner Koronarintervention der kleinen Gefäße bzw. akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung untersuchten. ISAR-REACT 3 war eine randomisierte, doppelblinde Studie, die Bivalirudin mit unfraktioniertem Heparin bei stabiler und instabiler Angina pectoris verglich. ISAR-REACT 3A war eine prospektive multizentrische Kontrollstudie, die eine reduzierte Heparin-Dosis von 100 IE/kg Körpergewicht mit der Dosis von 140 IE/kg Körpergewicht der Heparin-Gruppe von ISAR-REACT 3 verglich (historische Kontrolle). ISAR-REACT 4 war eine randomisierte, doppelblinde Studie, die Abciximab plus unfraktioniertes Heparin mit Bivalirudin bei einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt verglich. Die Patienten in allen 7 Studien bekamen eine perkutane Koronarintervention nach Gabe von 325-500 mg Acetylsalicylsäure und 600 mg Aufsattdosis Clopidogrel.

In ISAR-REACT, ISAR-SWEET, ISAR-SMART 2 und ISAR-REACT 2 gab es folgende Ausschlusskriterien:

- ST-Hebungsinfarkt;
- Hämodynamische Instabilität;
- In-Stent-Restenose;
- Malignome;
- Erhöhtes Blutungsrisiko (Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate, aktive Blutung oder Blutungsdiathese, kürzlich erfolgtes Trauma oder großer operativer Eingriff im letzten Monat, Verdacht auf eine Aortendissektion);
- Orale Antikoagulation innerhalb der letzten 7 Tage;
- Gabe eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors innerhalb der letzten 14 Tage;
- Therapieresistente arterielle Hypertonie (≥ 180 mmHg);
- Hämoglobin < 100 g/L oder Hämatokrit < 34 %, oder Thrombozyten $< 100 \times 10^9$ /L oder $> 600 \times 10^9$ /L;
- Bekannte Allergie gegen die Studienmedikation;

- Schwangerschaft oder Verdacht darauf;
- Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit einer Auswurffraktion < 30 %.

In ISAR-REACT 3 und ISAR-REACT 3A gab es folgende Ausschlusskriterien:

- ST-Hebungsinfarkt innerhalb der letzten 48 Stunden;
- Troponin T > 0,03 µg/L oder Creatinkinase Muscle-Brain (CK-MB) oberhalb des Normbereiches;
- Kardiogener Schock;
- Malignom oder andere Komorbiditäten (schwerwiegende Leber-, Nieren- oder Pankreaserkrankung) mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr oder aufgrund dessen ein Nichteinhalten des Protokolls zu erwarten ist;
- Aktive Blutung, Blutungsdiathese, gastrointestinale oder urogenitale Blutung innerhalb der letzten 6 Monate;
- Krankheiten, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von Gefäßläsionen und anschließender Blutung einhergehen, wie zum Beispiel ein aktiver Magenerkrankung oder aktive Colitis ulcerosa, Trauma oder großer chirurgischer Eingriff im letzten Monat;
- Ophthalmologischer oder neurochirurgischer Eingriff im letzten Monat, Vorgeschichte einer intrakraniellen Blutung oder strukturelle intrakranielle Anomalien;
- Aortendissektion;
- Perikarditis;
- Subakute bakterielle Endokarditis;
- Ablehnung von Bluttransfusionen, orale Antikoagulationstherapie innerhalb der letzten 7 Tage;
- Behandlung mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin in den letzten 6 Stunden mit einer aktivierten Koagulationszeit (ACT) von 150

Sekunden oder mehr, Behandlung mit Bivalirudin innerhalb von 24 Stunden vor Randomisierung;

- Schwerwiegende therapieresistente arterielle Hypertonie > 180/110 mmHg;
- Geplante PCI innerhalb der nächsten 30 Tage oder PCI innerhalb der letzten 30 Tage;
- Hämatologische Anomalien (Hämoglobin < 100 g/L, Thrombozyten < $100 \times 10^9/L$), Kreatinin > 30 mg/L oder Dialysepflichtigkeit.

In ISAR-REACT 4 gab es folgende Ausschlusskriterien:

- ST-Hebungsinfarkt innerhalb der letzten 48 Stunden (ab Symptombeginn);
- Kardiogener Schock;
- Perikarditis;
- Malignom oder andere Komorbiditäten mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr oder aufgrund dessen ein Nichteinhalten des Protokolls zu erwarten ist;
- Aktive Blutung oder Blutungsdiathese; Vorgeschichte einer bedeutsamen gastrointestinalen oder urogenitalen Blutung;
- Großes Trauma oder großer chirurgischer Eingriff im letzten Monat;
- Vorgeschichte einer intrakraniellen Blutung oder strukturelle intrakranielle Anomalien;
- Ablehnung von Bluttransfusionen;
- Arterielle Hypertonie > 180/110 mmHg trotz medikamentöser Therapie;
- Geplante PCI innerhalb der nächsten 30 Tage oder PCI innerhalb der letzten 30 Tage;
- Hämoglobin < 100g/L, Thrombozyten < $100 \times 10^9/L$ oder > $600 \times 10^9/L$;
- Glomeruläre Filtrationsrate < 30 mL/min (berechnet mit der Cockcroft-Gault-Formel) oder Kreatinin > 30 mg/L;

- Allergie oder Unverträglichkeit gegen die Studienmedikation oder gegen Metall;
- Vorgeschichte einer Anaphylaxie gegen Kontrastmittel;
- Schwangerschaft oder Geburt innerhalb von 90 Tagen oder Stillen;
- Orale Antikoagulation innerhalb der letzten 7 Tage, Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor innerhalb der letzten 14 Tage, unfraktioniertes Heparin innerhalb der letzten 4 Stunden, niedermolekulares Heparin innerhalb der letzten 8 Stunden und Bivalirudin innerhalb der letzten 24 Stunden.

In allen 7 Studien wurde für die Studienteilnahme eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten vorausgesetzt. Die Studien wurden von der Ethikkommission der Technischen Universität München, sowie von den Ethikkommissionen der jeweiligen Studienzentren genehmigt.

3.2. Periinterventionelle antithrombotische Therapie

Detaillierte Studienprotokolle bezüglich der antithrombotischen Medikation sind den jeweiligen Publikationen zu entnehmen. Die Patienten der Abciximab-Gruppen in ISAR-REACT, ISAR-SWEET, ISAR-SMART 2, ISAR-REACT 2 und ISAR-REACT 4 bekamen einen intravenösen Abciximab-Bolus von 0,25 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von einer Abciximab-Infusion von 0,125 µg/kg pro Minute (maximal 10 µg/min) für 12 Stunden und einen intravenösen Bolus von 70 IE/kg Körpergewicht unfraktioniertem Heparin. In den Bivalirudin-Gruppen von ISAR-REACT 3 und ISAR-REACT 4 bekamen die Patienten einen intravenösen Bivalirudin-Bolus von 0,75 mg/kg Körpergewicht, gefolgt von einer Bivalirudin-Infusion von 1,75 mg/kg pro Stunde für die Dauer der Intervention. In allen Studien bekamen die Patienten der Placebo- bzw. Heparin-Gruppen einen intravenösen Bolus von 140 IE/kg Körpergewicht unfraktioniertem Heparin. In ISAR-REACT 3A wurde die 100 IE-Gruppe mit einem intravenösen Bolus von 100 IE/kg Körpergewicht unfraktioniertem Heparin behandelt und mit der Gruppe von ISAR-REACT 3 verglichen, die 140 IE/kg Körpergewicht Heparin bekam (historische Kontrolle). Vor der perkutanen

Koronarintervention bekamen alle Patienten 325-500 mg Acetylsalicylsäure und 600 mg Aufsättigungsdosis Clopidogrel.

3.3. Perkutane Koronarintervention und postinterventionelle Therapie

Stent-Implantationen erfolgten sowohl mit Bare-Metal-Stents als auch mit Drug-Eluting-Stents. Der Gefäßzugang erfolgte bei allen Patienten außer 6 durch die Arteria femoralis. Die Schleusen wurden nach Abfall der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) unter 50 Sekunden entfernt und die Punktionsstelle wurde manuell komprimiert. Arterielle Verschlusssysteme wurden in unter 10 % der Patienten verwendet. Postinterventionell erhielten alle Patienten Acetylsalicylsäure (80-325 mg auf Dauer) und Clopidogrel (75-150 mg/Tag bis zur Entlassung, aber bis maximal 3 Tage, gefolgt von 75 mg/Tag für mindestens 1 Monat nach Bare-Metal-Stent oder mindestens 6 Monate nach Drug-Eluting-Stent). Andere Medikamente wurden nach Ermessen des behandelnden Arztes verschrieben.

3.4. Endpunkte und Definitionen

Der primäre Endpunkt dieser Studie war die 1-Jahres-Mortalität. Blutungsereignisse innerhalb von 30 Tagen nach perkutaner Koronarintervention wurden mit der BARC-Klassifikation definiert (Mehran et al. 2011). Die BARC-Kriterien wurden retrospektiv angewendet. In den 7 Studien musste jedes Blutungsereignis dokumentiert und gemeldet werden. Alle Blutungsereignisse wurden in die vorliegende Analyse eingeschlossen und mit der Originaldokumentation neu ausgewertet. Informationen über Blutungslokalisation, Bildgebung, Hämoglobinwert, Hämatokritwert und Bluttransfusionen wurden erneut analysiert. Bei insgesamt 25 Patienten wurde eine koronare Bypass-Operation während der Ersthospitalisierung durchgeführt. Deren Krankenakten wurden bezüglich Blutungskomplikationen ausgewertet.

Da der primäre Endpunkt der Studie die Mortalität war, wurden potentielle Blutungen der BARC-Klasse 5 (fatale Blutungen) zu der BARC-Klasse zugeordnet, zu der sie ursprünglich gehörten. Blutungslokalisierung und andere Charakteristika wurden von den jeweiligen Studienzentren bestimmt und mittels eines Case-Report-Forms dem Studienkoordinationszentrum mitgeteilt. In dieser Analyse wurden zwei Blutungslokalisationen definiert – Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen. Eine Punktionsstellenblutung war als eine Blutung definiert, die ihren Ursprung an der arteriellen Punktionsstelle hatte, einschließlich Retroperitonealblutungen. Das Vorliegen einer Retroperitonealblutung wurde durch eine Computertomographie bestätigt und die Daten wurden an das Studienkoordinationszentrum weitergeleitet. Eine Nichtpunktionsstellenblutung war als eine Blutung definiert, die ihren Ursprung nicht an der arteriellen Punktionsstelle hatte. Wenn mehrere Blutungen auftraten, wurde nur ein Blutungsereignis pro Patient in die Analyse eingeschlossen. Als Blutungslokalisierung wurde die Lokalisation der größten Blutung angenommen. Eine Blutung unbekanntes Ursprungs nach Bildgebungsdiagnostik wurde als eine Nichtpunktionsstellenblutung klassifiziert.

3.5. Patientennachbeobachtung

Die Patientennachbeobachtung erfolgte 30 Tage, 6 Monate und 1 Jahr nach perkutaner Koronarintervention. Der Kontakt zum Patienten fand im Rahmen eines Arztbesuches, eines Telefongespräches oder eines standardisierten Briefes statt. Bei Patienten mit kardialen Beschwerden wurden eine klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen und ein Elektrokardiogramm zu den genannten Zeitpunkten durchgeführt. Der Tod eines Patienten wurde aus Patientenakten, Todesbescheinigung oder Telefongespräch mit Verwandten bzw. mit dem behandelnden Arzt ermittelt. Die lokalen Studienkoordinatoren der jeweiligen Studienzentren waren für die Datenerhebung zuständig und leiteten die Daten an das Datenkoordinationszentrum des Deutschen Herzzentrums München weiter. Angiographien wurden vom Labor für quantitative Koronararteriographie (QCA) des Deutschen Herzzentrums München ausgewertet.

3.6. Statistische Auswertung

Kategoriale Daten wurden als Anzahl (Prozentanteil) und metrische Daten als Median [25. Perzentil, 75. Perzentil] angegeben. Bei kategorialen Daten wurde mit dem Chi-Quadrat-Test auf Unterschiede getestet. Bei metrischen Daten wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Die Post-hoc-Analysen erfolgten nach der Tukey-Methode (Tukey's honestly significant difference). Mit dem Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest wurde auf Normalverteilung getestet.

Ein multinomiales log-lineares Modell wurde berechnet, um unabhängige Prädiktoren für Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen zu ermitteln. Als erklärende Variablen wurden alle Baseline-Charakteristika der Tabelle 2 in das Modell eingeschlossen.

Die Überlebenszeitanalyse erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode. Die Überlebenszeiten wurden mit dem Log-rank-Test verglichen. Prädiktoren, die unabhängig mit der 1-Jahres-Mortalität assoziiert sind, wurden mithilfe eines Cox-Regressionsmodells untersucht. In das Modell wurden alle Baseline-Charakteristika aus der Tabelle 2, sowie das Vorhandensein einer Punktionsstellenblutung und einer Nichtpunktionsstellenblutung eingeschlossen. Die Annahme, dass die Hazard Ratio über die Zeit konstant ist, wurde mit der Methode von Grambsch und Therneau (1994) überprüft.

Bei allen Modellen wurde zusätzlich für die unterschiedliche Therapie der Patienten adjustiert. Um den Typ der Studie zu berücksichtigen, wurde ein Random-Effekt für Studien in die Modelle eingeschlossen.

Die Verbesserung der Trennschärfe des multivariaten Modells für Mortalität mittels Integrated Discrimination Improvement (IDI) unter Einschluss der Punktionsstellen- und Nichtpunktionsstellenblutungen wurde nach Pencina et al. (2008) analysiert.

Alle ermittelten p-Werte waren 2-seitig und ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant angenommen. Alle statistischen Analysen erfolgten mit der R-Software (The R Foundation for Statistical Computing).

4. Ergebnisse

4.1. Baseline-Charakteristika

Innerhalb der ersten 30 Tage nach PCI hatten 1 510 Patienten (10,6 %) Blutungsereignisse. Neunhundertfünf Patienten (6,4 % aller Patienten; 60 % der Patienten mit Blutungsereignissen) hatten eine Punktionsstellenblutung. Sechshundertfünf Patienten (4,2 % aller Patienten; 40 % der Patienten mit Blutungsereignissen) hatten eine Nichtpunktionsstellenblutung. Von den 605 Patienten mit einer Nichtpunktionsstellenblutung hatten 120 Patienten zusätzlich eine Punktionsstellenblutung. Die Baseline-Charakteristika der Patienten sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Außer den Anteilen der Patienten mit Diabetes mellitus (ausgenommen insulinpflichtig), aktuellem Nikotinabusus, Zustand nach koronarer Bypass-Operation und der Anzahl der betroffenen Koronararterien (auch Mehrgefäßerkrankung) unterschieden sich alle anderen Charakteristika signifikant zwischen den Patienten mit und ohne Blutung.

Die Baseline-Charakteristika der Patienten mit einer Punktionsstellenblutung versus Patienten mit einer Nichtpunktionsstellenblutung wurden verglichen. Patienten mit einer Nichtpunktionsstellenblutung waren älter ($p = 0,037$), hatten einen höheren Anteil an insulinpflichtigen Diabetikern ($p < 0,001$), stellten sich öfter mit akutem Koronarsyndrom ($p = 0,002$) und erhöhtem Troponin ($p = 0,014$) vor, hatten höhere Kreatininwerte ($p = 0,017$), hatten einen niedrigeren Anteil an Hypercholesterinämie ($p = 0,033$) und hatten häufiger eine eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfraction ($p = 0,003$), verglichen mit Patienten mit einer Punktionsstellenblutung. Die anderen Charakteristika unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten mit einer Punktionsstellenblutung und einer Nichtpunktionsstellenblutung. Innerhalb der Gruppe mit Nichtpunktionsstellenblutungen wurden Patienten verglichen, die zusätzlich eine Punktionsstellenblutung hatten ($n = 120$), mit denen, die eine isolierte Nichtpunktionsstellenblutung hatten ($n = 485$). Außer dem Anteil der Patienten mit

erhöhtem Troponin, der höher war bei Patienten mit einer isolierten Nichtpunktionsstellenblutung (33,6 % versus 22,5 %; $p = 0,018$), unterschieden sich keine anderen Baseline-Charakteristika signifikant zwischen diesen 2 Subgruppen.

Die Blutungsschweregrade bei Patienten mit einer Punktionsstellenblutung und einer Nichtpunktionsstellenblutung ist der Tabelle 3 zu entnehmen. Patienten mit einer Nichtpunktionsstellenblutung hatten schwerwiegendere Blutungen (BARC-Klasse ≥ 2) als Patienten mit einer Punktionsstellenblutung (74,4 % versus 47,3 %; $p < 0,001$).

Tabelle 2. Baseline-Charakteristika

Charakteristik	Keine Blutung (n = 12 670)	Punktions- stellenblutung (n = 905)	Nichtpunktions- stellenblutung (n = 605)	p-Wert
Alter (Jahre)	67,1 [59,6; 73,9]	69,7 [62,1; 76,7]	70,9 [63,4; 78,2]	<0,001
Weibliches Geschlecht	2835 (22,4)	339 (37,5)	179 (29,6)	<0,001
Diabetes mellitus	3855 (30,4)	274 (30,4)	200 (33,1)	0,384
Insulinpflichtig	1066 (8,4)	62 (6,8)	76 (12,6)	<0,001
Body-Mass-Index (kg/m ²)	27,2 [24,8; 29,9]	26,4 [23,9; 28,7]	26,4 [24,2; 29,2]	<0,001
Arterielle Hypertonie	9834 (77,6)	730 (80,7)	502 (83,0)	0,001
Hypercholesterinämie (≥ 220 mg/dL)	8675 (68,5)	609 (67,3)	375 (62,0)	0,003
Aktueller Nikotinabusus	2225 (17,6)	144 (15,9)	87 (14,4)	0,066
Zustand nach Myokardinfarkt	3852 (30,4)	234 (25,9)	161 (26,6)	0,003
Zustand nach Koronararterien-Bypass	1450 (11,4)	92 (10,2)	69 (11,4)	0,503
Akutes Koronarsyndrom	4479 (35,6)	370 (40,9)	296 (48,9)	<0,001

Charakteristik	Keine Blutung (n = 12 670)	Punktions- stellenblutung (n = 905)	Nichtpunktions- stellenblutung (n = 605)	p-Wert
Erhöhtes kardiales Troponin	2360 (18,6)	225 (24,9)	185 (30,6)	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	1,0 [0,8; 1,1]	0,9 [0,8; 1,1]	1,0 [0,8; 1,2]	<0,001
C-reaktives Protein (mg/L)	1,6 [0,0; 5,7]	1,9 [0,2; 5,9]	1,0 [0,8; 1,2]	<0,001
Anzahl der betroffenen Koronararterien				0,062
1	2574 (20,3)	173 (19,1)	110 (18,2)	
2	3545 (28,0)	240 (26,5)	149 (24,6)	
3	6551 (51,7)	492 (54,4)	346 (57,2)	
Mehrf Gefäßerkrankung	10096 (79,7)	732 (80,9)	495 (81,8)	0,321
Linkventrikuläre Auswurf- fraktion (%)	59,0 [50,0; 64,0]	58,0 [50,0; 63,0]	57,0 [47,0; 62,0]	<0,001
Thrombozytenzahl (x 10 ⁹ /L)	216,0 [182,0; 255,0]	224,0 [190,0; 265,0]	217,0 [181,0; 256,0]	<0,001
Periinterventionelle antithrombotische Therapie				<0,001
Unfraktioniertes Heparin (100 IE/kg)	2251 (17,8)	161 (17,8)	93 (15,4)	
Unfraktioniertes Heparin (140 IE/kg)	4455 (35,2)	329 (36,4)	188 (31,1)	
Bivalirudin	2856 (22,5)	151 (16,7)	142 (23,5)	
Abciximab plus unfraktioniertes Heparin (70 IE/kg)	3108 (24,5)	264 (29,1)	182 (30,0)	

Die Daten sind als Median [25. Perzentil, 75. Perzentil] oder als Anzahl der Patienten (%) angegeben.

Tabelle 3. BARC-Klassen von Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen

BARC-Klasse	Punktionsstellenblutung (n = 905)	Nichtpunktionsstellenblutung (n = 605)	p-Wert
1	477 (52,7)	155 (25,6)	<0,001
2	46 (5,1)	184 (30,4)	<0,001
3a	298 (32,9)	170 (28,1)	0,046
3b	81 (8,9)	78 (12,9)	0,014
3c	3 (0,3)	9 (1,5)	0,030
4	0 (0)	9 (1,5)	<0,001
≥2	428 (47,3)	450 (74,4)	<0,001

Die Daten sind als Anzahl der Ereignisse (%) angegeben. BARC = Bleeding Academic Research Consortium.

4.2. Prädiktoren für Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen

Ein multiples logistisches Regressionsmodell wurde verwendet, um unabhängige Prädiktoren für Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen zu erfassen. Als erklärende Variablen des Modells wurden alle in Tabelle 2 genannten Baseline-Charakteristika eingeschlossen. Es zeigte sich, dass hohes Alter, weibliches Geschlecht, niedriger Body-Mass-Index, arterielle Hypertonie und erhöhte Thrombozytenzahl unabhängig mit einem erhöhten Risiko für Punktionsstellenblutungen assoziiert waren. Mit Nichtpunktionsstellenblutungen waren hohes Alter, weibliches Geschlecht, niedriger Body-Mass-Index, arterielle Hypertonie, Abwesenheit einer Hypercholesterinämie, Vorstellung mit akutem Koronarsyndrom, eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfraction und erhöhte Thrombozytenzahl unabhängig assoziiert. Die entsprechenden adjustierten Odds Ratios sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

4.3. Blutungen und antithrombotische Therapie

Zur Beurteilung des Einflusses der antithrombotischen Medikation auf die Blutungslokalisierung wurde eine Analyse bezüglich der periinterventionellen Therapie durchgeführt. Entsprechend der Randomisierung der Studien wurden folgende Vergleiche gemacht: Abciximab versus Heparin, Bivalirudin versus Heparin und Bivalirudin versus Heparin+Abciximab. Das Relative Risiko für Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen unter verschiedenen periinterventionellen Therapien ist in Tabelle 5 gezeigt. Patienten aus der ISAR-REACT 3A Studie wurden in dieser Analyse nicht berücksichtigt, da für sie eine randomisierte Kontrollgruppe fehlte.

Tabelle 4. Ergebnisse des multivariaten Modells zur Auswertung der Prädiktoren von Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen

Charakteristik	Punktionsstellenblutung		Nichtpunktionsstellenblutung	
	Adjustierte Odds Ratio [95 % Konfidenzintervall]	p-Wert	Adjustierte Odds Ratio [95 % Konfidenzintervall]	p-Wert
Alter (für einen Anstieg von 10 Jahren)	1,19 [1,09 – 1,30]	<0,001	1,29 [1,16 – 1,43]	<0,001
Weibliches Geschlecht	1,74 [1,46 – 2,07]	<0,001	0,97 [1,01 – 1,55]	0,04
Diabetes mellitus	0,96 [0,80 – 1,15]	0,66	0,97 [0,78 – 1,19]	0,75
Body-Mass-Index (für einen Anstieg von 5 kg/m ²)	0,72 [0,65 – 0,80]	<0,001	0,89 [0,79 – 0,99]	0,046
Arterielle Hypertonie	1,35 [1,09 – 1,67]	0,005	1,40 [1,08 – 1,81]	0,01
Hypercholesterinämie	1,00 [0,85 – 1,18]	0,55	0,80 [0,66 – 0,97]	0,03
Aktueller Nikotinabusus	0,95 [0,76 – 1,20]	0,70	0,94 [0,72 – 1,24]	0,67
Zustand nach Myokardinfarkt	0,86 [0,71 – 1,04]	0,12	0,82 [0,66 – 1,02]	0,08
Zustand nach Koronararterien-Bypass	0,93 [0,72 – 1,21]	0,59	0,94 [0,70 – 1,27]	0,70
Akutes Koronarsyndrom	1,07 [0,86 – 1,33]	0,52	1,39 [1,08 – 1,79]	0,01
Erhöhtes kardiales Troponin	1,20 [0,91 – 1,58]	0,19	1,16 [0,85 – 1,57]	0,35
Kreatinin (für einen Anstieg von 1 mg/dL)	1,01 [0,91 – 1,12]	0,80	1,02 [0,90 – 1,16]	0,75
C-reaktives Protein (für einen Anstieg von 5 mg/L)	1,01 [0,99 – 1,03]	0,16	1,00 [0,98 – 1,02]	0,85
Mehrfäßerkrankung (versus Eingefäßerkrankung)	1,08 [0,88 – 1,32]	0,46	1,05 [0,82 – 1,34]	0,68
Linksventrikuläre Auswurfraction (für einen Abfall von 10 %)	1,01 [0,94 – 1,08]	0,76	1,13 [1,04 – 1,22]	0,002
Thrombozytenzahl (für einen Anstieg von 50x10 ⁹ /L)	1,08 [1,02 – 1,12]	0,02	1,08 [1,02 – 1,15]	0,01

Tabelle 5. Relatives Risiko für Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen unter verschiedenen medikamentösen Therapien

Medikament	Punktionsstellenblutung		Nichtpunktionsstellenblutung	
	Anzahl der Ereignisse (%)	Relatives Risiko [95 % KI]	Anzahl der Ereignisse (%)	Relatives Risiko [95 % KI]
Abciximab vs. Heparin				
Abciximab (n = 2 693)*	177 (6,6)	1,06 [0,92;1,23]	97 (3,6)	1,27 [1,04;1,55]
Heparin (n = 2 691)	166 (6,2)		76 (2,8)	
Bivalirudin vs. Heparin				
Bivalirudin (n = 2 289)	96 (4,2)	0,58 [0,48;0,72]	92 (4,0)	0,82 [0,67;1,01]
Heparin (n = 2 281)	163 (7,1)		112 (4,9)	
Bivalirudin vs. Heparin+Abciximab				
Bivalirudin (n = 860)	55 (6,4)	0,63 [0,48;0,82]	50 (5,8)	0,58 [0,48;0,78]
Heparin+Abciximab (n = 861)	87 (10,1)		85 (9,9)	

Die Daten sind als Anzahl der Ereignisse (%) angegeben. KI = Konfidenzintervall.

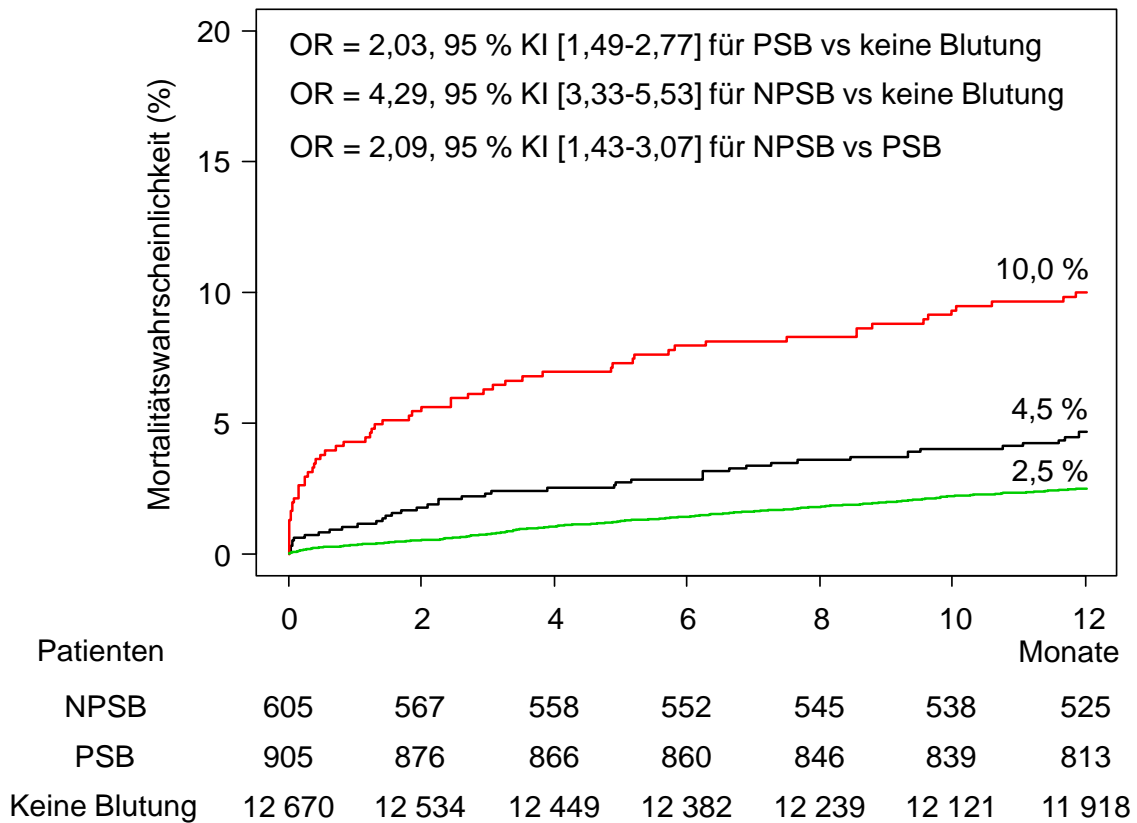
Patienten mit 100 IE/kg unfraktioniertem Heparin der ISAR-REACT 3A Studie wurden in dieser Analyse aufgrund fehlender Kontrollgruppe nicht berücksichtigt.

* Patienten mit Abciximab bekamen auch 70 IE/kg Körpergewicht unfraktioniertes Heparin.

4.4. Primärer Endpunkt: 1-Jahres-Überleben

Ein vollständiges 1-Jahres-Follow-Up wurde bei 13 828 Patienten (97,5 %) durchgeführt. Bei den restlichen 352 Patienten (2,5 %) betrug das mediane Follow-Up (25.; 75. Perzentil) 6,7 Monate (2,1; 8,7). Innerhalb des ersten Jahres nach PCI gab es 414 Todesfälle: 44 Todesfälle unter den Patienten mit einer Punktionsstellenblutung, 60 Todesfälle unter den Patienten mit einer Nichtpunktionsstellenblutung und 310 Todesfälle unter den Patienten ohne Blutung (Kaplan-Meier-Schätzer der 1-Jahres-Mortalität bzw. 4,5 %, 10,0 % und 2,5 %; Odds Ratio 2,03 [95 % Konfidenzintervall, 1,49-2,77] für Punktionsstellenblutung versus keine Blutung, Odds Ratio 4,29 [3,33-5,53] für Nichtpunktionsstellenblutung versus keine Blutung und Odds Ratio 2,09 [1,43-3,07] für Nichtpunktionsstellenblutung versus Punktionsstellenblutung). Die Kaplan-Meier-Kurven der 1-Jahres-Mortalität sind in Abbildung 1 dargestellt. Es gab keinen signifikanten Unterschied bei der 1-Jahres-Mortalität der Patienten mit einer isolierten Nichtpunktionsstellenblutung (n = 51 Todesfälle), verglichen mit Patienten mit kombinierten Nichtpunktionsstellenblutungen und Punktionsstellenblutungen (n = 9 Todesfälle). Die Kaplan-Meier-Schätzer der 1-Jahres-Mortalität waren dabei bzw. 10,6 % und 7,5 %, $p = 0,298$.

Abbildung 1. Überlebenskurven nach Kaplan-Meier für die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten ohne Blutung, mit Punktionsstellenblutung und mit Nichtpunktionsstellenblutung



Grün = keine Blutung; Schwarz = Punktionsstellenblutung (PSB); Rot = Nichtpunktionsstellenblutung (NPSB); KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio.

4.5. 1-Jahres-Überleben nach BARC-Klassifikation und Blutungslokalisierung

Die Mortalitätsraten nach Blutungsschweregrad und Blutungslokalisierung sind in Tabellen 6 und 7 gezeigt. Kardiale und nichtkardiale Todesfälle ereigneten sich bei 248 Patienten (60 %) bzw. 166 Patienten (40 %). Nichtkardiale Todesursachen waren Malignome (n = 57), akute Infektion und Sepsis (n = 22), Schlaganfall (n = 19), postoperative Komplikationen (n = 12), chronisches Nierenversagen (n = 7), Unfälle/Suizid (n = 5), Multiorganversagen (n = 4), Lungenembolie (n = 3), Lungenödem (n = 2) und unbekannt (n = 35).

Tabelle 6. 1-Jahres-Mortalität nach BARC-Klassifikation bei Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen

BARC-Klasse	Punktionsstellenblutung (Todesfälle/ Blutungsereignisse; %)	Nichtpunktionsstellenblutung (Todesfälle/ Blutungsereignisse; %)	p-Wert
1	16/477 (3,3)	6/155 (3,9)	0,938
2	1/46 (2,2)	11/184 (6,0)	0,299
3a	21/298 (7,0)	21/170 (12,3)	0,053
3b	6/81 (7,4)	17/78 (21,8)	0,010
3c	0/3 (0)	5/9 (55,5)	0,204
4	0 (0)	0/9 (0)	0,999
≥2	28/428 (6,5)	55/450 (12,2)	0,004

Die Daten sind als Anzahl der Ereignisse (%) angegeben.

Tabelle 7. Blutungsereignisse und 1-Jahres-Mortalität nach Blutungslokalisierung

Blutungslokalisierung	Patienten mit Blutungsereignissen	Todesfälle
Keine Blutung (n = 12 670)	0	310 (2,5)
Punktionsstellenblutung (n = 905)		
Punktionsstelle	880 (97,2)*	43 (4,9)*
Retroperitoneal	25 (2,8)	1 (4,0)
Nichtpunktionsstellenblutung (n = 605)		
Haut	179 (29,6)	10 (5,6)
Gastrointestinal	152 (25,1)	11 (7,2)
Urogenital	61 (10,0)	8 (13,1)
Perikard	53 (8,8)	10 (18,9)
Nase	32 (5,3)	2 (6,2)
Postoperativ	12 (2,0)	0 (0)
Lunge	11 (1,8)	5 (45,5)
Intrakraniell	9 (1,5)	5 (55,5)
Schrittmacherimplantationsstelle	9 (1,5)	1 (11,1)
Oral	6 (1,0)	0 (0)
Intraokular	1 (0,2)	0 (0)
Nicht identifiziert	80 (13,2)	8 (10,0)

Die Daten sind als Anzahl der Ereignisse (%) angegeben.

* Prozentanteile bezüglich der Patienten mit Blutungsereignissen sind Spaltenprozente und Prozentanteile bezüglich der Todesfälle sind Zeilenprozente.

4.6. Überlebensanalyse

Ein multivariates Cox-Regressionsmodell wurde berechnet, um unabhängige Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität zu ermitteln. Alle Baseline-Charakteristika, sowie das Vorhandensein einer Punktionsstellenblutung und Nichtpunktionsstellenblutung wurden in das Modell eingeschlossen. Die Ergebnisse des Cox-Modells sind in Tabelle 8 gezeigt. Es gab keine Heterogenität zwischen den Studien (ein Random-Effekt für Studien war mit $p = 0,28$ assoziiert). Sowohl Punktionsstellenblutungen als auch Nichtpunktionsstellenblutungen waren unabhängig mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert, verglichen mit Patienten ohne Blutung (adjustierte Hazard Ratio [95 % Konfidenzintervall] bzw. 1,72 [1,19-2,47] und 2,78 [2,00-3,86]). Für den Vergleich von Nichtpunktionsstellenblutungen versus Punktionsstellenblutungen errechnete sich eine Hazard Ratio von 1,62 [1,03-2,56].

4.7. Integrated Discrimination Improvement

Der Einfluss der Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen auf die Trennschärfe des multivariaten Modells für Mortalitätsprädiktion wurde mithilfe der Integrated Discrimination Improvement (IDI) analysiert. Der Einschluss von Punktionsstellenblutungen war nicht mit einer Verbesserung der Trennschärfe des Modells für Mortalitätsprädiktion assoziiert, verglichen mit dem Modell ohne Blutung (absolute IDI 0,0015 und relative IDI 2,7 %, $p = 0,084$). Der Einschluss von Nichtpunktionsstellenblutungen war dagegen mit einer signifikanten Verbesserung der Trennschärfe des Modells für Mortalitätsprädiktion assoziiert, verglichen mit dem Modell ohne Blutung (absolute IDI 0,005 und relative IDI 8,9 %, $p = 0,031$).

Tabelle 8. Ergebnisse der multivariaten Analyse für Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität

Charakteristik	Adjustierte Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall)	p-Wert
Punktionsstellenblutung (versus keine Blutung)	1,72 [1,19 – 2,47]	0,003
Nichtpunktionsstellenblutung (versus keine Blutung)	2,78 [2,00 – 3,86]	<0,001
Alter (für einen Anstieg von 10 Jahren)	1,62 [1,42 – 1,85]	<0,001
Weibliches Geschlecht	0,94 [0,72 – 1,22]	0,65
Diabetes mellitus	1,78 [1,42 – 2,22]	<0,001
Body-Mass-Index (für einen Anstieg von 5 kg/m ²)	0,81 [0,70 – 0,94]	0,004
Arterielle Hypertonie	1,00 [0,76 – 1,32]	0,99
Hypercholesterinämie	0,82 [0,65 – 1,03]	0,09
Aktueller Nikotinabusus	1,03 [0,74 – 1,45]	0,90
Zustand nach Myokardinfarkt	1,04 [0,82 – 1,31]	0,80
Zustand nach Koronararterien-Bypass	1,06 [0,78 – 1,46]	0,70
Akutes Koronarsyndrom	1,15 [0,83 – 1,58]	0,40
Erhöhtes kardiales Troponin	1,05 [0,72 – 1,52]	0,82
Kreatinin (für einen Anstieg von 1 mg/dL)	1,20 [1,05 – 1,37]	0,006
C-reaktives Protein (für einen Anstieg von 5 mg/L)	1,01 [1,00 – 1,02]	<0,001
Mehrgefäßerkrankung	1,62 [1,10 – 2,39]	0,014
Linksventrikuläre Auswurffraktion	1,54 [1,42 – 1,68]	<0,001
Thrombozytenzahl (für einen Anstieg von 50x10 ⁹ /L)	1,11 [1,04 – 1,17]	0,001

Hazard Ratio = 1,62, 95 % Konfidenzintervall 1,03-2,56, p = 0,04 für Nichtpunktionsstellenblutung versus Punktionsstellenblutung.

5. Diskussion

Die vorliegende Studie liefert vier wichtige Erkenntnisse. Erstens, sie zeigt, dass Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen nach einer PCI unabhängig mit einem erhöhten 1-Jahres-Mortalitätsrisiko assoziiert sind. Zweitens, die Assoziation zwischen Blutungsereignis und Mortalität ist für eine Nichtpunktionsstellenblutung signifikant stärker als für eine Punktionsstellenblutung. Drittens, Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen weisen ähnliche prädisponierende Faktoren auf, allerdings haben Patienten mit Nichtpunktionsstellenblutungen ein schlechteres kardiovaskuläres Risikoprofil. Viertens, Nichtpunktionsstellenblutungen verbesserten signifikant die Trennschärfe des multivariaten Modells für Mortalitätsprädiktion, Punktionsstellenblutungen dagegen nicht. Folglich liefert eine Nichtpunktionsstellenblutung prognostische Information, die unabhängig von den kardiovaskulären Risikofaktoren und den klinischen Charakteristika ist.

Der Einfluss der Blutungslokalisation nach perkutaner Koronarintervention auf das klinische Ergebnis wurde in wenigen Studien untersucht und ihre Resultate waren widersprüchlich (Verheugt et al. 2011, Vranckx et al. 2012). In der Studie von Verheugt et al. (2011), die Patientendaten der Studien Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events 2 (REPLACE-2), Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) und Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) kombinierte, hatten 5,3 % der Patienten Blutungsereignisse nach TIMI, von denen fast zwei Drittel Nichtpunktionsstellenblutungen waren. In dieser Studie waren sowohl Punktionsstellenblutungen als auch Nichtpunktionsstellenblutungen mit einem erhöhten 1-Jahres-Mortalitätsrisiko assoziiert. Nichtpunktionsstellenblutungen nach TIMI waren mit einer 4-fachen Erhöhung des 1-Jahres-Mortalitätsrisikos assoziiert, was ungefähr doppelt so hoch war wie die Mortalitätsrisikoerhöhung, die mit Punktionsstellenblutungen assoziiert war. In der Studie von Vranckx et al. (2012), in der Patienten der Studie Multicentre Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban versus Abciximab with Sirolimus-

Eluting Stent or Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study (MULTISTRATEGY) analysiert wurden, waren nur Nichtpunktionsstellenblutungen mit einem erhöhten Risiko für Mortalität oder Myokardinfarkt innerhalb von einem Jahr nach PCI assoziiert.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterscheiden sich teilweise von beiden obengenannten Studien. Im Gegensatz zur Studie von Verheugt et al. (2011) wurde in der vorliegenden Studie festgestellt, dass die Mehrheit der Blutungen (60 %) Punktionsstellenblutungen waren. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied ist, dass die BARC-Klassifikation, die in der vorliegenden Studie angewendet wurde, sensitiver ist und dadurch mehr Blutungsereignisse erfassen kann. Mehr als die Hälfte der Punktionsstellenblutungen dieser Studie gehörten zur BARC-Klasse 1 und ein erheblicher Teil davon hätte bei Anwendung weniger sensitiver Blutungskriterien unentdeckt bleiben können. Dagegen gehörte nur ein Viertel der Nichtpunktionsstellenblutungen zur BARC-Klasse 1. Die Unterschiede zwischen der MULTISTRATEGY-Substudie (Vranckx et al. 2012) und der vorliegenden Studie können zum Teil durch die kleinere Patienten- und Ereignisanzahl in MULTISTRATEGY erklärt werden. Trotz der Unterschiede in der Häufigkeit beider Blutungslokalisationen stimmt die vorliegende Studie mit der Studie von Verheugt et al. (2011) bezüglich der Assoziation zwischen Blutung und Mortalität überein.

Die Anwendung des hierarchischen BARC-Blutungsklassifikationssystems ermöglichte es, die Patienten effektiver in zwei Gruppen – solche mit einer Punktionsstellenblutung und einer Nichtpunktionsstellenblutung – einzuteilen und die beobachteten Unterschiede der Assoziation zwischen Blutungslokalisation und Mortalität zu untersuchen. Erstens, die Hierarchie der BARC-Klassifikation erlaubte es, die Blutungsereignisse besser nach Schweregrad zu charakterisieren. Es zeigte sich, dass 74,4 % der Nichtpunktionsstellenblutungen, aber nur 47,3 % der Punktionsstellenblutungen als schwerwiegend (BARC-Klasse ≥ 2) klassifiziert wurden. Aufgrund der höheren Mortalität bei steigendem Blutungsschweregrad, definiert durch die BARC-Klassifikation (Ndrepepa et al. 2012), könnte dies die stärkere Assoziation zwischen Nichtpunktionsstellenblutungen und Mortalität erklären. Zweitens, Patienten mit einer Nichtpunktionsstellenblutung haben ein schlechteres kardiovaskuläres Risikoprofil als Patienten mit einer Punktionsstellenblutung. Eine Blutung bei diesen Patienten könnte entweder ein

Zeichen schlechterer Gesundheit sein oder sie könnte einen verhältnismäßig schlechteren Effekt bei diesen Patienten aufgrund ihres bereits eingeschränkten Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses hervorrufen.

Der Einfluss der antithrombotischen Therapie auf die Blutungslokalisierung ist nicht ausreichend untersucht (Hamon et al. 2009, Verheugt et al. 2011). In einer Subgruppenanalyse der ACUITY-Studie reduzierte Bivalirudin die Häufigkeit von Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen, verglichen mit Heparin plus einem Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor, beim femoralen Gefäßzugang, aber nicht beim radialen Gefäßzugang (Hamon et al. 2009). In der Studie von Verheugt et al. (2011), bei der perkutane Koronarinterventionen vor allem durch den femoralen Zugang durchgeführt wurden, reduzierte Bivalirudin Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen (definiert in diesem Fall als Blutungen, die sich nicht nur auf die Punktionsstelle beschränken) nach TIMI, verglichen mit Heparin plus einem Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor. Als jedoch ausschließlich reine Nichtpunktionsstellenblutungen betrachtet wurden, ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Blutungsraten bei Bivalirudin und Heparin plus einem Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor (Verheugt et al. 2011). In der vorliegenden Studie waren periprozedurale Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen bei Patienten mit Bivalirudin signifikant seltener als bei Patienten mit Heparin plus Abciximab. Verglichen mit der Heparin-Monotherapie, reduzierte Bivalirudin die Punktionsstellenblutungen signifikant und war mit einem Trend zu weniger Nichtpunktionsstellenblutungen assoziiert. Diese Ergebnisse könnten auf Folgendes hinweisen. Erstens, obwohl Bivalirudin ein wichtiger Bestandteil von Strategien zur Blutungsvermeidung ist (Dauerman et al. 2011), ist die Nichtpunktionsstellenblutung weiterhin eine häufige mit Mortalität assoziierte Komplikation sogar beim radialen Gefäßzugang (Cayla et al. 2011). Zweitens, Metaanalysen von randomisiert-kontrollierten Studien zeigen eine signifikante Reduktion von Blutungsereignissen, aber keine Mortalitätsreduktion bei Bivalirudin, verglichen mit Heparin-Monotherapie (Lee et al. 2011) oder Heparin plus Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren (Bertrand et al. 2012). Die vorliegende Studie zeigt für Bivalirudin eine signifikante Reduktion von nur Punktionsstellenblutungen (ein schwächeres Korrelat für Mortalität als Nichtpunktionsstellenblutungen). Dies könnte eine Erklärung für die signifikante Blutungsreduktion und die Abwesenheit einer

signifikanten Mortalitätsreduktion bei Patienten mit Bivalirudin sein. Diese Hypothese bedarf jedoch der Bestätigung durch weitere Studien.

Gewisse Einschränkungen dieser Studie sind darzulegen. Erstens, bei fast allen eingeschlossenen Patienten wurde der femorale Gefäßzugang gewählt, so dass die Daten nicht auf Patienten übertragen werden sollten, die eine PCI mittels einer Punktion der Arteria radialis erhielten. Zweitens, die Blutungsereignisse wurden retrospektiv nach BARC klassifiziert. Die Primärstudien waren jedoch prospektiv angelegt und erforderten Übermittlung aller Blutungsereignisse. Jedes Blutungsereignis wurde mit den jeweiligen Quelldaten erneut evaluiert. Während des Krankenhausaufenthaltes wurden alle Blutungsereignisse registriert, auch milde Blutungen. Dennoch ist es möglich, dass aufgrund der retrospektiven BARC-Klassifikation einige milde Blutungen der BARC-Klasse 1 nicht registriert wurden, besonders von der Entlassung bis zum 30. Tag. Drittens, in diese Studie wurden keine Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt eingeschlossen. Bei dieser Patientengruppe wurde allerdings bereits gezeigt, dass sie von Strategien zur Blutungsvermeidung besonders profitiert (Stone et al. 2008, Mehta et al. 2012, Romagnoli et al. 2012).

6. Zusammenfassung

Wenig ist bekannt über den Einfluss der Blutungslokalisierung auf die Mortalität nach perkutaner Koronarintervention. Ziel dieser Studie war, den Einfluss von Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen innerhalb von 30 Tagen nach perkutaner Koronarintervention auf die Mortalität zu untersuchen.

Diese Studie ist eine gepoolte Analyse von 14 180 Patienten, eingeschlossen in 7 klinische Studien. Punktionsstellenblutungen und Nichtpunktionsstellenblutungen wurden mithilfe der Kriterien des Bleeding Academic Research Consortium (BARC) ausgewertet. Der primäre Endpunkt war die 1-Jahres-Mortalität. Die Patientennachbeobachtung war bei 97,5 % der Patienten vollständig. Innerhalb des ersten Jahres nach perkutaner Koronarintervention gab es 414 Todesfälle: 44 Todesfälle bei Patienten mit Punktionsstellenblutungen, 60 Todesfälle bei Patienten mit Nichtpunktionsstellenblutungen und 310 Todesfälle bei Patienten ohne Blutung (Kaplan-Meier-Schätzer für Mortalität bzw. 4,5 %, 10,0 % und 2,5 %; adjustierte Hazard Ratio 1,72 [95 % Konfidenzintervall, 1,19-2,47] für Punktionsstellenblutung versus keine Blutung; adjustierte Hazard Ratio 2,78 [95 % Konfidenzintervall, 2,00-3,86] für Nichtpunktionsstellenblutung versus keine Blutung). Der Einschluss von Nichtpunktionsstellenblutungen ($p = 0,031$), aber nicht von Punktionsstellenblutungen ($p = 0,084$) war mit einer signifikanten Verbesserung der Trennschärfe des multivariaten Modells für Mortalitätsprädiktion assoziiert.

Sowohl Punktionsstellenblutungen als auch Nichtpunktionsstellenblutungen innerhalb von 30 Tagen nach perkutaner Koronarintervention sind unabhängig mit einem erhöhten 1-Jahres-Mortalitätsrisiko assoziiert. Nichtpunktionsstellenblutungen sind stärker als Punktionsstellenblutungen mit Mortalität assoziiert und verbessern die Trennschärfe des multivariaten Modells für Mortalitätsprädiktion.

7. Literaturverzeichnis

Ahmed, B., Dauerman, H.L. Women, bleeding, and coronary intervention. *Circulation*. 127 (2013) 641-649.

Bertrand, O.F., Jolly, S.S., Rao, S.V., Patel, T., Belle, L., Bernat, I., Parodi, G., Costerousse, O., Mann, T. Meta-analysis comparing bivalirudin versus heparin monotherapy on ischemic and bleeding outcomes after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 110 (2012) 599-606.

Butany, J., Carmichael, K., Leong, S.W., Collins, M.J. Coronary artery stents: identification and evaluation. *J Clin Pathol*. 58 (2005) 795-804.

Cayla, G., Silvain, J., Barthelemy, O., 'O Connor, S., Payot, L., Bellemain-Appaix, A., Beygui, F., Aout, M., Collet, J.-P., Vicaut, E., Montalescot, G., ABOARD Investigators. Trans-radial approach for catheterisation in non-ST segment elevation acute coronary syndrome: an analysis of major bleeding complications in the ABOARD Study. *Heart*. 97 (2011) 887-891.

Chesebro, J.H., Knatterud, G., Roberts, R., Borer, J., Cohen, L.S., Dalen, J., Dodge, H.T., Francis, C.K., Hillis, D., Ludbrook, P., Markis, J.E., Mueller, H., Passamani, E.R., Powers, E.R., Rao, A.K., Robertson, T., Ross, A., Ryan, T.J., Sobel, B.E., Willerson, J., Williams, D.O., Zaret, B.L., Braunwald, E. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 76 (1987) 142-154.

Cutlip, D.E., Windecker, S., Mehran, R., Boam, A., Cohen, D.J., van Es, G.-A., Steg, P.G., Morel, M.-A., Mauri, L., Vranckx, P., McFadden, E., Lansky, A., Hamon, M., Krucoff, M.W., Serruys, P.W. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 115 (2007) 2344-2351.

Dangas, G.D., Claessen, B.E., Caixeta, A., Sanidas, E.A., Mintz, G.S., Mehran, R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol.* 56 (2010) 1897-1907.

Dauerman, H.L., Rao, S.V., Resnic, F.S., Applegate, R.J. Bleeding avoidance strategies. Consensus and controversy. *J Am Coll Cardiol.* 58 (2011) 1-10.

Eikelboom, J.W., Mehta, S.R., Anand, S.S., Xie, C., Fox, K.A.A., Yusuf, S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 114 (2006) 774-782.

Feit, F., Voeltz, M.D., Attubato, M.J., Lincoff, A.M., Chew, D.P., Bittl, J.A., Topol, E.J., Manoukian, S.V. Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol.* 100 (2007) 1364-1369.

Fischman, D.L., Leon, M.B., Baim, D.S., Schatz, R.A., Savage, M.P., Penn, I., Detre, K., Veltri, L., Ricci, D., Nobuyoshi, M., Cleman, M., Heuser, R., Almond, D., Teirstein, P.S., Fish, R.D., Colombo, A., Brinker, J., Moses, J., Shaknovich, A., Hirshfeld, J., Bailey, S., Ellis, S., Rake, R., Goldberg, S., Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 331 (1994) 496-501.

Grambsch, P.M., Therneau, T.M. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika.* 81 (1994) 515-526.

Grüntzig, A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet.* 1 (1978) 263.

Hamon, M., Rasmussen, L.H., Manoukian, S.V., Cequier, A., Lincoff, M.A., Rupprecht, H.-J., Gersh, B.J., Mann, T., Bertrand, M.E., Mehran, R., Stone, G.W. Choice of arterial access site and outcomes in patients with acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy: the ACUITY trial. *EuroIntervention.* 5 (2009) 115-120.

Haude, M., Erbel, R., Straub, U., Dietz, U., Schatz, R., Meyer, J. Results of intracoronary stents for management of coronary dissection after balloon angioplasty. *Am J Cardiol.* 67 (1991) 691-696.

Hausleiter, J., Kastrati, A., Mehilli, J., Schühlen, H., Pache, J., Dotzer, F., Glatthor, C., Siebert, S., Dirschinger, J., Schömig, A., ISAR-SMART-2 Investigators. A randomized trial comparing phosphorylcholine-coated stenting with balloon angioplasty as well as abciximab with placebo for restenosis reduction in small coronary arteries. *J Intern Med.* 256 (2004) 388-397.

Hochholzer, W., Wiviott, S.D., Antman, E.M., Contant, C.F., Guo, J., Giugliano, R.P., Dalby, A.J., Montalescot, G., Braunwald, E. Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel - Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Circulation.* 123 (2011) 2681-2689.

Kastrati, A., Mehilli, J., Neumann, F.-J., Dotzer, F., ten Berg, J., Bollwein, H., Graf, I., Ibrahim, M., Pache, J., Seyfarth, M., Schühlen, H., Dirschinger, J., Berger, P.B., Schömig, A., Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA.* 295 (2006) 1531-1538.

Kastrati, A., Mehilli, J., Schühlen, H., Dirschinger, J., Dotzer, F., ten Berg, J.M., Neumann, F.-J., Bollwein, H., Volmer, C., Gawaz, M., Berger, P.B., Schömig, A., Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen–Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) Study Investigators. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med.* 350 (2004) 232-238.

Kastrati, A., Neumann, F.-J., Mehilli, J., Byrne, R.A., Iijima, R., Büttner, H.-J., Khattab, A.A., Schulz, S., Blankenship, J.C., Pache, J., Minners, J., Seyfarth, M., Graf, I., Skelding, K.A., Dirschinger, J., Richardt, G., Berger, P.B., Schömig, A., ISAR-REACT 3 Trial Investigators. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 359 (2008) 688-696.

Kastrati, A., Neumann, F.-J., Schulz, S., Massberg, S., Byrne, R.A., Ferenc, M., Laugwitz, K.-L., Pache, J., Ott, I., Hausleiter, J., Seyfarth, M., Gick, M., Antoniucci,

D., Schömig, A., Berger, P.B., Mehilli, J., ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 365 (2011) 1980-1989.

Kastrati, A., Schömig, A., Dietz, R., Neumann, F.-J., Richardt, G. Time course of restenosis during the first year after emergency coronary stenting. *Circulation.* 87 (1993) 1498-1505.

Lee, M.S., Liao, H., Yang, T., Dhoot, J., Tobis, J., Fonarow, G., Mahmud, E. Comparison of bivalirudin versus heparin plus glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients undergoing an invasive strategy: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol.* 152 (2011) 369-374.

Levine, G.N., Bates, E.R., Blankenship, J.C., Bailey, S.R., Bittl, J.A., Cercek, B., Chambers, C.E., Ellis, S.G., Guyton, R.A., Hollenberg, S.M., Khot, U.N., Lange, R.A., Mauri, L., Mehran, R., Moussa, I.D., Mukherjee, D., Nallamothu, B.K., Ting, H.H., American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 58 (2011) e44-122.

Lincoff, A.M., Bittl, J.A., Harrington, R.A., Feit, F., Kleiman, N.S., Jackman, J.D., Sarembock, I.J., Cohen, D.J., Spriggs, D., Ebrahimi, R., Keren, G., Carr, J., Cohen, E.A., Betriu, A., Desmet, W., Kereiakes, D.J., Rutsch, W., Wilcox, R.G., de Feyter, P.J., Vahanian, A., Topol, E.J., REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA.* 289 (2003) 853-863.

Manoukian, S.V., Feit, F., Mehran, R., Voeltz, M.D., Ebrahimi, R., Hamon, M., Dangas, G.D., Lincoff, A.M., White, H.D., Moses, J.W., King, S.B., III, Ohman, E.M., Stone, G.W. Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial. *J Am Coll Cardiol.* 49 (2007) 1362-1368.

Marso, S.P., Amin, A.P., House, J.A., Kennedy, K.F., Spertus, J.A., Rao, S.V., Cohen, D.J., Messenger, J.C., Rumsfeld, J.S., National Cardiovascular Data Registry. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 303 (2010) 2156-2164.

Mehilli, J., Kastrati, A., Schühlen, H., Dibra, A., Dotzer, F., von Beckerath, N., Bollwein, H., Pache, J., Dirschinger, J., Berger, P.B., Schömig, A., Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics (ISAR-SWEET) Study Investigators. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*. 110 (2004) 3627-3635.

Mehran, R., Pocock, S., Nikolsky, E., Dangas, G.D., Clayton, T., Claessen, B.E., Caixeta, A., Feit, F., Manoukian, S.V., White, H., Bertrand, M., Ohman, E.M., Parise, H., Lansky, A.J., Lincoff, A.M., Stone, G.W. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention: results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiomax to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 4 (2011) 654-664.

Mehran, R., Rao, S.V., Bhatt, D.L., Gibson, C.M., Caixeta, A., Eikelboom, J., Kaul, S., Wiviott, S.D., Menon, V., Nikolsky, E., Serebruany, V., Valgimigli, M., Vranckx, P., Taggart, D., Sabik, J.F., Cutlip, D.E., Krucoff, M.W., Ohman, E.M., Steg, P.G., White, H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 123 (2011) 2736-2747.

Mehta, S.R., Jolly, S.S., Cairns, J., Niemela, K., Rao, S.V., Cheema, A.N., Steg, P.G., Cantor, W.J., Dzavik, V., Budaj, A., Rokoss, M., Valentin, V., Gao, P., Yusuf, S., RIVAL Investigators. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*. 60 (2012) 2490-2499.

Moscucci, M., Fox, K.A.A., Cannon, C.P., Klein, W., Lopez-Sendon, J., Montalescot, G., White, K., Goldberg, R.J. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 24 (2003) 1815-1823.

Ndrepepa, G., Berger, P.B., Mehilli, J., Seyfarth, M., Neumann, F.-J., Schömig, A., Kastrati, A. Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point. *J Am Coll Cardiol.* 51 (2008) 690-697.

Ndrepepa, G., Schuster, T., Hadamitzky, M., Byrne, R.A., Mehilli, J., Neumann, F.-J., Richardt, G., Schulz, S., Laugwitz, K.-L., Massberg, S., Schömig, A., Kastrati, A. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 125 (2012) 1424-1431.

Pencina, M.J., D'Agostino, R.B., Sr., D'Agostino, R.B., Jr., Vasan, R.S. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med.* 27 (2008) 157-172; discussion 207-212.

Rao, S.V., O'Grady, K., Pieper, K.S., Granger, C.B., Newby, L.K., Mahaffey, K.W., Moliterno, D.J., Lincoff, A.M., Armstrong, P.W., Van de Werf, F., Califf, R.M., Harrington, R.A. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 47 (2006) 809-816.

Rao, S.V., O'Grady, K., Pieper, K.S., Granger, C.B., Newby, L.K., Van de Werf, F., Mahaffey, K.W., Califf, R.M., Harrington, R.A. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 96 (2005) 1200-1206.

Romagnoli, E., Biondi-Zoccai, G., Sciahbasi, A., Politi, L., Rigattieri, S., Pendenza, G., Summaria, F., Patrizi, R., Borghi, A., Di Russo, C., Moretti, C., Agostoni, P., Loschiavo, P., Liroy, E., Sheiban, I., Sangiorgi, G. Radial versus femoral randomized investigation in ST-segment elevation acute coronary syndrome: the RIFLE-STEACS (Radial Versus Femoral Randomized Investigation in ST-Elevation Acute Coronary Syndrome) study. *J Am Coll Cardiol.* 60 (2012) 2481-2489.

Schömig, A., Neumann, F.-J., Kastrati, A., Schühlen, H., Blasini, R., Hadamitzky, M., Walter, H., Zitzmann-Roth, E.-M., Richardt, G., Alt, E., Schmitt, C., Ulm, K. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med.* 334 (1996) 1084-1089.

Schulz, S., Mehilli, J., Neumann, F.-J., Schuster, T., Massberg, S., Valina, C., Seyfarth, M., Pache, J., Laugwitz, K.-L., Büttner, H.-J., Ndrepepa, G., Schömig, A., Kastrati, A., Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 3A Trial Investigators. ISAR-REACT 3A: a study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 31 (2010) 2482-2491.

Seldinger, S.I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol.* 39 (1953) 368-376.

Serruys, P.W., de Jaegere, P., Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., Emanuelsson, H., Marco, J., Legrand, V., Materne, P., Belardi, J., Sigwart, U., Colombo, A., Goy, J.J., van den Heuvel, P., Delcan, J., Morel, M.-A., Benestent Study Group. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 331 (1994) 489-495.

Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V., Joffre, F., Kappenberger, L. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med.* 316 (1987) 701-706.

Spencer, F.A., Moscucci, M., Granger, C.B., Gore, J.M., Goldberg, R.J., Steg, P.G., Goodman, S.G., Budaj, A., FitzGerald, G., Fox, K.A.A., Grace Investigators. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation.* 116 (2007) 2793-2801.

Steinhußl, S.R., Kastrati, A., Berger, P.B. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *Am Heart J.* 154 (2007) 3-11.

Stone, G.W., McLaurin, B.T., Cox, D.A., Bertrand, M.E., Lincoff, A.M., Moses, J.W., White, H.D., Pocock, S.J., Ware, J.H., Feit, F., Colombo, A., Aylward, P.E., Cequier, A.R., Darius, H., Desmet, W., Ebrahimi, R., Hamon, M., Rasmussen, L.H., Rupprecht, H.-J., Hoekstra, J., Mehran, R., Ohman, E.M., ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 355 (2006) 2203-2216.

Stone, G.W., Witzenbichler, B., Guagliumi, G., Peruga, J.Z., Brodie, B.R., Dudek, D., Kornowski, R., Hartmann, F., Gersh, B.J., Pocock, S.J., Dangas, G., Wong, S.C., Kirtane, A.J., Parise, H., Mehran, R., HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 358 (2008) 2218-2230.

The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 329 (1993) 673-682.

Van Buuren, F. 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Eine Datenerhebung mit Unterstützung der Kommission für Klinische Kardiologie und der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie und Angiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2008. *Kardiologie.* 4 (2010) 502-508.

Verheugt, F.W.A., Steinhubl, S.R., Hamon, M., Darius, H., Steg, P.G., Valgimigli, M., Marso, S.P., Rao, S.V., Gershlick, A.H., Lincoff, A.M., Mehran, R., Stone, G.W. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 4 (2011) 191-197.

Vranckx, P., Campo, G., Anselmi, M., Bolognese, L., Colangelo, S., Biondi-Zoccai, G., Moreno, R., Piva, T., Favero, L., Prati, F., Nazzaro, M., Diaz Fernandez, J.F., Ferrari, R., Valgimigli, M., Multicenter Evaluation of Single High-Dose Bolus Tirofiban vs. Abciximab with Sirolimus-Eluting Stent or Bare Metal Stent in Acute Myocardial Infarction Study. Does the site of bleeding matter? A stratified analysis on location of TIMI-graded bleedings and their impact on 12-month outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *EuroIntervention.* 8 (2012) 71-78.

Waksman, R., Bertrand, O., Driesman, M., Gruberg, L., Rossi, J., Mehta, S., Swymelar, S., Dvir, D., Xue, Z., Torguson, R. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome initially treated with fondaparinux: results from an international, multicenter, randomized pilot study (SWITCH III). *J Interv Cardiol.* 26 (2013) 107-113.

Wallentin, L., Becker, R.C., Budaj, A., Cannon, C.P., Emanuelsson, H., Held, C., Horrow, J., Husted, S., James, S., Katus, H., Mahaffey, K.W., Scirica, B.M., Skene, A., Steg, P.G., Storey, R.F., Harrington, R.A., Investigators, P., Freij, A., Thorsen, M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 361 (2009) 1045-1057.

Wijns, W., Kolh, P., Danchin, N., Di Mario, C., Falk, V., Folliguet, T., Garg, S., Huber, K., James, S., Knuuti, J., Lopez-Sendon, J., Marco, J., Menicanti, L., Ostojic, M., Piepoli, M.F., Pirlet, C., Pomar, J.L., Reifart, N., Ribichini, F.L., Schalij, M.J., Sergeant, P., Serruys, P.W., Silber, S., Sousa Uva, M., Taggart, D. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 31 (2010) 2501-2555.

Wiviott, S.D., Antman, E.M., Gibson, C.M., Montalescot, G., Riesenmeyer, J., Weerakkody, G., Winters, K.J., Warmke, J.W., McCabe, C.H., Braunwald, E., TRITON-TIMI 38 Investigators. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J.* 152 (2006) 627-635.

Yusuf, S., Zhao, F., Mehta, S.R., Chrolavicius, S., Tognoni, G., Fox, K.K., Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 345 (2001) 494-502.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Adnan Kastrati, der meine Begeisterung für die Kardiologie teilte und mir die Gelegenheit gab, in seiner Arbeitsgruppe zu promovieren.

Vielen Dank an Frau PD Dr. med. Stefanie Schulz für ihre Betreuung und ihren wertvollen Rat bei der Erstellung dieser Arbeit.

Danke an meine Kollegen vom ISAResearch Center am Deutschen Herzzentrum der Technischen Universität München und an alle anderen Beteiligten für die sehr gute Zusammenarbeit.

Insbesondere möchte ich meinen Eltern für ihre fortwährende Unterstützung danken. Diese Arbeit ist ihnen gewidmet.