

**Technische Universität München
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
am Deutschen Herzzentrum München**

„Triple Therapie mit Aspirin, Prasugrel und Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit DES-Implantation und einer Indikation für eine orale Antikoagulation“

Jill Wealer

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Adnan Kastrati

2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 11.05.2017 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 02.05.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Die koronare Herzerkrankung	6
1.1.1. Epidemiologie, Risikofaktoren und die Entstehung der koronaren Herzerkrankung	6
1.1.2. Die Therapie der koronaren Herzerkrankung	7
1.2. Prävalenz, Ursachen und Risiken von Vorhofflimmern	11
1.3. Weitere Indikationen für eine orale Antikoagulation	14
1.4. Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Indikation für eine OAK	14
1.5. Clopidogrel	16
1.6. Prasugrel	18
1.7. Der Thrombozytenfunktionstest	19
2. Zielsetzung	22
3. Methoden	23
3.1. Studiendesign	23
3.2. Studienpopulation	23
3.3. Antithrombozytäre Therapie	23
3.4. Plättchenfunktionsmessung	24
3.5. Endpunkte und Definitionen der Endpunkte	25
3.6. Patientennachsorge (=Follow-Up)	26
3.7. Statistische Auswertung	26
4. Ergebnisse	27
4.1. Studienpopulation	27
4.2. Ergebnisse	30
4.3. Plättchenfunktionsmessung	33
5. Zusammenfassung	34
6. Literaturverzeichnis	41
7. Danksagung	59
8. Lebenslauf	60

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - aktiver Metabolit von Clopidogrel	16
Abbildung 2 - Schematische Darstellung der physiologischen Wirkung von ADP auf der rechten Seite und des Wirkmechanismus von Clopidogrel auf der linken Seite	17
Abbildung 3 - Prasugrel	18
Abbildung 4 - Aktivierungswege in der Gerinnungsdiagnostik (mit freundlicher Genehmigung von Roche Diagnostics Deutschland GmbH)	20
Abbildung 5 - Studienpopulation	27
Abbildung 6 - Kaplan-Meier Kurve der kumulativen Inzidenz von TIMI major und minor Blutung innerhalb von 6 Monaten	30
Abbildung 7 - Kaplan-Meier Kurve der sekundären Endpunkte (MACCE: kumulative Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall oder Stentthrombose) innerhalb von 6 Monaten	31
Abbildung 8 - Dot Density Plot Analyse der Impedanzaggregometriemessungen bei ADP induzierter Plättchenaggregation in der Prasugrel Gruppe. Periinterventionelle Werte nach initialem loading mit Clopidogrel (rot) und die Werte nach anschließendem loading mit Prasugrel (blau) bei den Patienten (n=16), die von Clopidogrel auf Prasugrel umgestellt worden sind. Die Punkte stellen die individuellen Werte da. Die Linie stellt die Mediane dar	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	13
Tabelle 2 - Adjustiertes Schlaganfallrisiko in Bezug auf den CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	13
Tabelle 3 - Typische Testergebnisse unter den unterschiedlichen Medikationen	21
Tabelle 4 - Basischarakteristika der Studienpopulation	29
Tabelle 5 - Unerwünschte Ereignisse innerhalb von 6 Monaten	32

Abkürzungen

Abb.	= Abbildung
AC	= Adenylatcyclase
ACS	= akutes Koronarsyndrom
ADP	= Adenosindiphosphat
AP	= Angina Pectoris
ArA	= Arachidonsäure
ASS	= Acetylsalicylsäure
AU/min	= Aggregationseinheiten/min
BARC	= Bleeding Academic Research Consortium
BMI	= Body Mass Index (kg/m ²)
BMS	= Bare Metal Stent
cAMP	= cyclisches Adenosinmonophosphat
CSE	= Cholesterinsyntheseenzym
COX-1	= Cyclooxygenase-1
DAT	= duale Thrombozytenaggregationshemmung
DES	= Drug Eluting Stent
EF	= Ejektionsfraktion/Auswurfleistung
EKG	= Elektrokardiogramm
GFR	= Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	= gegebenfalls
Gi	= inhibitorisches G-Protein
g/l	= Gramm pro Liter
Gp-IIb/IIIa	= Glykoprotein-IIb/IIIa
HbA _{1c}	= Hämoglobin A _{1c}
HKE	= Herzklappenersatz
HPR	= high platelet reactivity
INR	= International Normalized Ratio
ISAR	= Intracoronary Stenting and Antithrombotic Research
KHK	= koronare Herzerkrankung
kg/m ²	= Kilogramm pro Quadratmeter
LDL-C	= Low Density Lipoprotein Cholesterin
LE	= Lungenembolie
MACCE	= Major adverse cardiac and cerebrovascular ischemic events
mg/d	= Milligramm pro Tag
ml/min	= Milliliter pro Minute
mm	= Millimeter
mmHg	= Millimeter Quecksilbersäule
NSTEMI	= non-ST-segment-elevation myocardial infarction
OAK	= orale Antikoagulation

pAVK	= periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	= perkutane Intervention
PGE ₁	= Prostaglandin E ₁
SD	= Standardabweichung
STEMI	= ST-segment-elevation myocardial infarction
TIA	= transitorische ischämische Attacke (zerebral)
TIMI	= Thrombolysis in Myocardial Infarction
TVT	= Tiefe Venenthrombose
TXA ₂	= Thromboxan A ₂
VHF	= Vorhofflimmern

1. Einleitung

1.1. Die koronare Herzerkrankung

1.1.1. Epidemiologie, Risikofaktoren und die Entstehung der koronaren Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) gehört zu den häufigsten Erkrankungen der Industrieländer. Auch 2014 führten in Deutschland die Herzkreislaufkrankungen die Liste der Todesursachen erneut an. 20,7 % der Todesfälle gehen auf eine chronische ischämische Herzerkrankung zurück, 14,3 % der Todesfälle erlitten einen akuten Myokardinfarkt (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2014). Die hohe Prävalenz und Mortalität der KHK steht im Zusammenhang mit den weit verbreiteten kardiovaskulären Risikofaktoren der KHK. Zu letzteren gehören arterielle Hypertonie (Nicholls, Hsu et al. 2010), Diabetes mellitus (Bayturan, Tuzcu et al. 2010), Hypercholesterinämie (Pekkanen, Linn et al. 1990), Nikotinabusus (Frey, Waters et al. 2011), Adipositas (Perk, De Backer et al. 2012) und eine positive Familienanamnese (Otaki, Gransar et al. 2013). Diese Faktoren begünstigen die Entwicklung einer Atherosklerose an den Koronargefäßen. Dabei kommt es zu einer pathologischen Veränderung der Gefäßwand mit Bildung von atherosklerotischen Plaques und konsekutiv zu einer Lumeneinengung in den Koronargefäßen. Dies kann, zunächst unter Belastung und später auch in Ruhe, zu einer Minderperfusion des Myokards mit einem daraus resultierendem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und –Bedarf führen. Klinisch machen sich Angina Pectoris (AP) Beschwerden mit retrosternalem Druck und ggf. ausstrahlenden Schmerzen bemerkbar.

Man unterscheidet die stabile KHK von der instabilen KHK bzw. akutem Koronarsyndrom. Bei der stabilen KHK sind die Angina Pectoris Episoden, ausgelöst durch körperliche bzw. emotionale Belastung oder auch Kälte, reversibel und auch durch die Belastung reproduzierbar. Als instabile AP bezeichnet man das erstmalige Auftreten von Angina Pectoris sowie das Auftreten von Beschwerden in Ruhe oder die Zunahme der Anfallsdauer, Anfallshäufigkeit oder Schmerzintensität. Es besteht ein akutes Infarktisiko. Der Übergang zum Myokardinfarkt wird meist eingeleitet durch einen Riss im atheromatösen Plaque mit nachfolgender Koronarthrombose.

Beim Myokardinfarkt differenziert man zwischen einem ST-Strecken-Hebungsinfarkt (ST-

segment-elevation myocardial infarction: STEMI) im Elektrokardiogramm (EKG) und einem Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (non-ST-segment-elevation myocardial infarction: NSTEMI). Ein Patient mit STEMI sollte umgehend invasiv mittels Herzkatheteruntersuchung abgeklärt werden (Task Force on the management of, Steg et al. 2012) und ein Patient mit NSTEMI, je nach Risikoprofil und Ausmaß des Beschwerdebildes meist in den ersten 24-72 Stunden (Roffi, Patrono et al. 2016).

1.1.2. Die Therapie der koronaren Herzerkrankung

Die Therapie der koronaren Herzerkrankung umfasst drei Säulen. An erster Stelle steht die Änderung der Lebensweise zur Modifizierung der kardiovaskulären Risikofaktoren. Zweitens sollte eine medikamentöse Therapie, vor allem wenn eine Änderung der Lebensweise nicht den gewünschten Effekt bringt, bzw. nicht adäquat umgesetzt wird, begonnen werden. An dritter Stelle steht die interventionelle oder operative Versorgung der bestehenden koronaren Gefäßverengungen.

Zu den Modifikationen der Lebensweise gehört vor allem die Beendigung des Tabakkonsums. Dies ist vermutlich die effektivste Prävention vor weiterer Gefäßschädigung. Die Beendigung des Tabakkonsums konnte nach Myokardinfarkt mit einer Mortalitätssenkung von 36% assoziiert werden (Critchley and Capewell 2004).

Eine Ernährungsumstellung bzw. moderate Kalorienzufuhr und moderater Ausdauersport zur Gewichtsreduktion wird auch empfohlen. Der Body Mass Index (BMI) sollte unter 25 kg/m² liegen. Durch die Gewichtsreduktion wird auch die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie und der Glukosemetabolismus positiv beeinflusst (Perk, De Backer et al. 2012). Vor allem eine Mediterrane Diät, welche natives Olivenöl und Nüsse beinhaltet, soll protektiv vor kardiovaskulären Ereignissen wirken (Estruch, Ros et al. 2013).

Oftmals reicht eine Änderung der Lebensweise nicht aus. Dann gilt es die kardiovaskulären Risikofaktoren medikamentös einzustellen. Insbesondere ein Statin, ein Cholesterinsyntheseenzymhemmer (CSE-Hemmer), sollte unabhängig von der Höhe des Serum Low Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C) eingenommen werden (Reiner, Catapano et al. 2011). Zielwert bei Patienten mit einer nachgewiesenen KHK ist ein LDL-C

Wert unter 70 mg/dl. Kann der Zielwert nicht erreicht werden, ist eine Reduktion von 50 % des Ausgangswert anzustreben. Andere Medikamente wie z.B. Ezetimib oder Fibrate können zusätzlich zur Senkung des LDL-C eingenommen werden. 2015 konnte in der IMPROVE-IT-Studie nachgewiesen werden, dass die lipidsenkende Therapie mit Ezetimib, additiv zur Statintherapie, die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen senkt (Cannon, Blazing et al. 2015).

Von großer Wichtigkeit ist auch die adäquate Einstellung des Blutdrucks. Hohe Blutdruckwerte zählen zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer KHK. Der systolische Blutdruck sollte unter 135 mmHg, der diastolische unter 85 mmHg sein (Umpierrez, Hellman et al. 2012). Aktuelle Studien, wie z.B. die SPRINT Studie, haben sogar für niedrigere Werte (systolischer Blutdruck unter 120 mmHg) ein besseres Outcome bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt (Group, Wright et al. 2015). Diabetiker, Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall und Patienten unter 50 Jahren wurden in dieser Studie ausgeschlossen. Außerdem kam es bei den Patienten mit einer systolischen Blutdrucksenkung unter 120 mmHg häufiger zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, Synkopen und arterieller Hypotonie. Demzufolge ist noch unklar welche Patienten von einer systolischen Blutdrucksenkung unter 120 mmHg profitieren.

Genauso bedeutend ist die Einstellung eines vorliegenden Diabetes mellitus und deren regelmäßige Kontrolle durch das Glykohämoglobin HbA_{1c}. Der Langzeitblutzuckerwert sollte unter 7 % liegen (International Diabetes Federation Guideline Development 2014).

Nicht nur die kardiovaskulären Risikofaktoren gehören medikamentös eingestellt, sondern auch die KHK an sich benötigt eine medikamentöse Basistherapie. Somit werden der Progress der KHK bzw. das Risiko eines Myokardinfarkts und die Letalität gesenkt. Zur medikamentösen Basistherapie gehört vor allem die Acetylsalicylsäure (ASS). Letzteres ist ein Thrombozytenaggregationshemmer und vermindert somit die Thrombozytenaggregation. Die Entstehung eines Thrombus in den Koronargefäßen wird dadurch verhindert. ASS inhibiert irreversibel die Cyclooxygenase-1 (COX-1) der Thrombozyten und somit die Thromboxan-Produktion, ein Prostaglandin welches die Thrombozytenaggregation stimuliert. Die tägliche Dosis sollte zwischen 75-100 mg am Tag betragen (Juul-Moller, Edvardsson et al. 1992).

Begleitend verbessert eine Therapie mit Betablockern bei Patienten mit KHK, vor allem bei Infarktpatienten, das klinische Ergebnis. Betablocker wirken direkt auf das Herz; sie reduzieren die Herzfrequenz, senken die Kontraktilität, die atrioventrikuläre Überleitung und die ektope Aktivität. Außerdem wird durch die Verlängerung der Diastole die Perfusion der Koronargefäße verbessert. Nachgewiesen ist, dass bei Patienten mit durchlebtem Myokardinfarkt das Risiko eines kardiovaskulären Todes oder Reinfarkt durch den Betablocker um 30 % gesenkt wird (Yusuf, Wittes et al. 1988). Ein CSE-Hemmer gehört auch zur medikamentösen Basistherapie.

Bei persistierenden AP Beschwerden, bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil und rezidivierenden Beschwerden bei geringster Belastung und bei Verdacht auf eine koronare Stenose durch eine nicht invasive Bildgebung, sollte eine invasive Diagnostik mittels Herzkatheter erfolgen mit ggf. therapeutischer Intervention (Windecker, Kolh et al. 2014, Hammermeister, DeRouen et al. 1979, Mock, Ringqvist et al. 1982, Mark, Nelson et al. 1994).

Die meist verbreitete und einfachste Einteilung der KHK ist die in Ein-, Zwei- oder Dreifäßerkrankung mit oder ohne Hauptstambeteiligung.

Nach Beurteilung des koronaren Gefäßstatus erfolgt meist in gleicher Sitzung eine Dilatation der Stenose(n) mit anschließender Stentimplantation. Die Stentimplantation an sich vermindert die Restenoserate im Vergleich zu alleiniger Dilatation. Man unterscheidet zwei Arten von Stents. Die Bare Metal Stents (BMS) und die Drug Eluting Stents (DES). Eine große Anzahl von randomisierten klinischen Studien und Metaanalysen zeigte, unter Verwendung von DES, eine Reduktion der Restenose- und erneuter Revaskularisationsrate; insgesamt zeigte sich eine 40–70%ige Risikoreduktion (Morice, Serruys et al. 2002, Colombo, Drzewiecki et al. 2003, Babapulle, Joseph et al. 2004).

Je nachdem, ob man einen Erst- oder Zweitgeneration DES verwendet, ist jedoch eine 6-12 monatige duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und einem APD-Rezeptor P2Y₁₂-Inhibitor wie Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor erforderlich (Windecker, Kolh et al. 2014). Die Zweitgeneration DES, Zotarolimus- oder Everolimus- Eluting Stents, zeigte sich der Erstgeneration DES und den BMS bezüglich Effektivität und Sicherheit überlegen (Sarno, Lagerqvist et al. 2012). Daher empfehlen die aktuellen Leitlinien bevorzugt die zweite Generation DES zu benutzen, wenn nichts gegen eine längere Einnahme einer

dualen Thrombozytenaggregationshemmung spricht. BMS benötigen hingegen nur eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für ca. 4 Wochen (Levine, Bates et al. 2011).

Neuere Daten und Ergebnisse kontrollierter Studien lassen vermuten, dass auch nach Implantation von Zweitgeneration DES eine kürzere Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei stabilen Patienten durchaus vertretbar ist (Urban, Meredith et al. 2015, Valgimigli, Campo et al. 2012). Das heißt, bei erhöhtem Blutungsrisiko, bei dringenden operativen Eingriffen oder bestehender oraler Antikoagulation wäre eine Verkürzung der dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie auf 1-3 Monate durchaus vertretbar.

Eine weitere Alternative im Rahmen einer oralen Antikoagulation untersuchte die WOEST Studie. Hier wurde untersucht, ob bei Patienten, die eine orale Antikoagulation und eine duale Thrombozytenaggregationshemmung benötigen, eine Clopidogrel Therapie mit einer oralen Antikoagulation ohne Aspirin im Vergleich zu Triple Therapie ausreichen würde. Das Ergebnis der Studie zeigte, dass unter oraler Antikoagulation und Clopidogrel Monotherapie weniger Blutungen auftraten ohne dass sich vermehrte thrombotische Ereignisse zeigten (Dewilde, Oirbans et al. 2013).

Neben der perkutanen Intervention stellt die Bypass-Operation eine mögliche Alternative zur perkutanen Revaskularisierung dar. Die Entscheidung zur optimalen Revaskularisationsmethode ist abhängig vom Schweregrad der KHK. Dies zeigte auch die SYNTAX Studie. In dieser Studie wurden 1800 Patienten mit Dreifäßerkrankung oder Hauptstammstenose randomisiert und erhielten entweder eine Bypass-Operation oder eine perkutane Intervention (PCI). In der PCI Gruppe zeigten sich mehr klinische Ereignisse als in der Bypass-Operation Gruppe; dies liegt vor allem daran, dass vermehrt erneute Revaskularisationen notwendig waren (Serruys, Morice et al. 2009, Kappetein, Feldman et al. 2011, Mohr, Morice et al. 2013). Vergleich man nur die Patienten, die eine alleinige Hauptstammstenose hatten, zeigte sich kein relevanter Unterschied bezüglich Mortalität (8,4 % Bypass-OP vs. 7,3 % PCI, $p=0,64$). Die Bypass-OP Patienten hatten häufiger einen Schlaganfall (4 % Bypass-OP vs. 1,2 % PCI, $p=0,02$), die PCI Patienten häufiger Reinterventionen (12 % Bypass-OP vs. 20 % PCI, $p=0,004$). Eine weitere Studie, die PRECOMBAT Studie, zeigte noch ausdrücklicher, dass es bei operativer oder interventioneller Versorgung der Hauptstammstenose bezüglich der Endpunkte Tod, kardiovaskuläre Ereignisse und Myokardinfarkt keine wesentlichen Unterschiede gibt (Park, Kim et al. 2011). Zur Klärung, welches die bessere Methode zur Versorgung der

Hauptstammstenose ist, werden noch weitere größere randomisierte Studien benötigt. In der Zwischenzeit gehen vor allem angiographische Charakteristika wie Größe, Verkalkungsgrad und genaue Lokalisation der Stenose ist die Entscheidungsfindung mit ein (Windecker, Kolh et al. 2014)

Bezüglich der Hauptstammstenose und generell bei älteren Patienten oder Patienten mit erhöhtem OP-Risiko sollte die Entscheidung gemeinsam mit Kardiologen und Herzchirurgen im HEART Team gefällt werden.

1.2. Prävalenz, Ursachen und Risiken von Vorhofflimmern

Ungefähr 1-2 % der gesamten Bevölkerung leidet an Vorhofflimmern (VHF). Somit ist das Vorhofflimmern die häufigste Herzrhythmusstörung überhaupt. Die Prävalenz dieser Herzerkrankung ist weiterhin steigend (Stewart, Hart et al. 2001). Die Prävalenz steigt vor allem mit zunehmendem Alter, von 0,5 % im Alter von 40-50 Jahren, bis zu 5-15 % im Alter von 80 Jahren (Go, Hylek et al. 2001, Heeringa, van der Kuip et al. 2006).

Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Schnabel, Wilde et al. 2012). Das Lebenszeitrisko, Vorhofflimmern zu entwickeln, liegt bei ca. 25 % ab dem 40. Lebensjahr (Lloyd-Jones, Wang et al. 2004).

Die Ursachen dieser Rhythmusstörung sind vielzählig. Am häufigsten handelt es sich um chronische Ursachen bei der Entstehung von Vorhofflimmern. Hier unterscheidet man chronische Ursachen mit bzw. ohne strukturelle Herzerkrankung. Zu den Ursachen mit struktureller Herzerkrankung zählen z.B. die hypertensive Kardiomyopathie, die koronare Herzerkrankung und die Herzklappenerkrankung. Ohne strukturelle Herzerkrankung spricht man von einem idiopathischen Vorhofflimmern. Seltener sind akute Auslöser eines Vorhofflimmerns wie z.B. ein akutes Koronarsyndrom oder eine Lungenembolie, oder auch akute reversible Auslöser wie z.B. eine Hyperthyreose, Alkohol und Drogen.

Definiert ist das Vorhofflimmern als Rhythmusstörung ohne signifikante mechanische Vorhofaktivität mit unregelmäßiger Überleitung auf den Ventrikel. Durch die unkoordinierte Aktivität wird die Bildung von Vorhofthromben begünstigt. Die Sterblichkeit im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmern ist doppelt so hoch bei Patienten mit Vorhofflimmern (Stewart, Hart et al. 2002). Jeder 5. Schlaganfall ist mit Vorhofflimmern assoziiert, sei es paroxysmales, persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern (Knecht, Oelschläger et

al. 2008, Friberg, Hammar et al. 2010). Ein wichtiger Bestandteil der Therapie ist somit die orale Antikoagulation zur Prävention von Schlaganfällen oder anderen thromboembolischen Ereignissen. Die regelmäßige Einnahme von einem Vitamin-K-Antagonisten senkt nachgewiesenermaßen das Schlaganfallrisiko um 64% (Hart, Pearce et al. 2007).

Die Tatsache, dass einige Patienten die orale Antikoagulation schlecht vertragen oder in der Handhabung durch regelmäßige INR (International Normalized Ratio: INR) Kontrollen schwierig umzusetzen ist; führte zur Überlegung, ob Aspirin, welches das Schlaganfallrisiko um 20% senkt (Hart, Pearce et al. 2007), in Kombination mit Clopidogrel eine Alternative in der Schlaganfallprävention wäre. Die Kombination aus Aspirin und Clopidogrel schützt nachgewiesen vor vaskulären Ereignissen nach akutem Koronarsyndrom und Myokardinfarkt, daher die Frage, ob diese Medikamentenkombination nicht auch vor zerebrovaskulären Ereignissen schützen kann. Diese These untersuchte 2006 die ACTIVE W Studie. Die Studie musste aber vorzeitig abgebrochen werden, da sich ganz klar eine Überlegenheit der oralen Antikoagulation zeigte (Investigators, Connolly et al. 2006). Die Einnahme der Thrombozytenaggregationshemmern Aspirin und Clopidogrel war eindeutig mit einem Anstieg von vaskulären Ereignissen, v.a. Schlaganfällen und Embolien assoziiert.

Zur Risikoeinschätzung bezüglich des Auftretens eines Schlaganfalls wurde der CHA₂DS₂-VASc-Score etabliert (Lip, Nieuwlaat et al. 2010). Der CHA₂DS₂-VASc-Score steht für congestive Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall (Ischämie, Blutung) oder Transitorisch Ischämische Attacke (TIA), vaskuläre Erkrankungen (insbesondere pAVK, vorangegangener Myokardinfarkt, aortale Plaques), Alter 65-75 Jahre und das Geschlecht; wobei Schlaganfall und Alter ≥ 75 Jahren jeweils 2 Punkte bekommen (Tabelle 1). Liegen insgesamt 0 Punkte vor, besteht ein niedriges Risiko für einen Schlaganfall oder thromboembolisches Ereignis; bei 1 Punkt besteht ein moderates Risiko und > 2 Punkte ein erhöhtes Risiko. Zwischen dem Score und dem Schlaganfallrisiko pro Jahr besteht eine Verbindung (Lip, Frison et al. 2010) (Tabelle 2). Laut den aktuellen Leitlinien, sollen die Pat. bei > 2 Punkten dauerhaft eine orale Antikoagulation erhalten, bei 1 Punkt vorzugsweise eine orale Antikoagulation und bei 0 Punkten ist keine orale Antikoagulation angeraten (European Heart Rhythm, European Association for Cardio-Thoracic et al. 2010).

Tabelle 1- CHA₂DS₂-VAsC-Score

Merkmal	Punkte
Herzinsuffizienz	1
Arterielle Hypertonie	1
Alter > 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA	2
Gefäßerkrankung	1
Alter 65 – 74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht (> 65 Jahre)	1

Tabelle 2- Adjustiertes Schlaganfallrisiko in Bezug auf den CHA₂DS₂-VAsC-Score

CHA₂DS₂-VAsC-Score	Adjustiertes Risiko (%/Jahr)
0	0 %
1	1,3 %
2	2,2 %
3	3,2 %
4	4,0 %
5	6,7 %
6	9,8 %
7	9,6 %
8	6,7 %
9	15,2 %

1.3. Weitere Indikationen für eine orale Antikoagulation

Vorhofflimmern ist eine häufige aber nicht die einzige Indikation für eine orale Antikoagulation. Künstliche mechanische Herzklappen, vorangegangene Lungenarterienembolien (LE), rezidivierende tiefe Venenthrombosen (TVT) oder Ventrikelthromben benötigen auch eine orale Antikoagulation.

Insbesondere besteht bei einem mechanischen Herzklappenersatz eine lebenslange Indikation zur oralen Antikoagulation zur Vermeidung einer Prothesenthrombose und embolischen Ereignissen (Nishimura, Otto et al. 2014). Bei biologischem Herzklappenersatz ist eine orale Antikoagulation in der ersten 3 Monaten postoperativ oder lebenslang, je nachdem ob nach eine weitere Indikation zur OAK besteht, indiziert (Nishimura, Otto et al. 2014).

Eine neu diagnostizierte Lungenembolie, tiefe Venenthrombose oder ein Ventrikelthrombus benötigen ebenso eine therapeutische Antikoagulation zur Behandlung der thrombotischen Erkrankung. Zur Rezidivprophylaxe nach durchlebter Lungenembolie oder TVT sollte eine orale Antikoagulation mindestens 3 Monate eingenommen werden (Konstantinides, Torbicki et al. 2014). Handelt es sich nicht um eine provozierte Thrombose, das heißt ausgelöst durch Immobilität, Trauma/postoperativ, orale Kontrazeptiva oder eine Schwangerschaft, kann auch eine lebenslange orale Antikoagulation indiziert sein (Konstantinides, Torbicki et al. 2014).

1.4. Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Indikation für eine OAK

Bei etwa 5-10 % der Patienten, die eine Herzkatheteruntersuchung mit Stentimplantation benötigen, besteht die zusätzliche Indikation für eine orale Antikoagulation (Schomig, Sarafoff et al. 2009). Dieses Patientengut benötigt eine sogenannte Triple Therapie, bestehend aus Aspirin, einer oralen Antikoagulation und einem Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptor-Antagonisten. Die aktuell üblichste Kombination besteht aus ASS, einem Vitamin-K-Antagonisten und Clopidogrel.

Retrospektive Studien zeigen, dass bei diesen Patienten ein bis zu 3-5 fach erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt im Vergleich zu Patienten, die verschiedene Kombinationen einer dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie erhalten (Karjalainen, Porela et al. 2007, Nguyen, Lim et al. 2007, Ruiz-Nodar, Marin et al. 2008, Holmes, Kereiakes et al. 2009, Sorensen, Hansen et al. 2009, Hansen, Sorensen et al. 2010, Lip, Huber et al. 2010). Wenn es aber um ischämische Ereignisse geht, zeigte eine Metaanalyse unrandomisierter

Studien, dass eine Triple Therapie effektiver vor größeren kardiovaskulären Ereignissen schützt als eine alleinige duale Thrombozytenaggregationshemmung und zudem die Gesamtmortalität senkt (Zhao, Zheng et al. 2011). Derzeit empfehlen die aktuellen Leitlinien eine Triple Therapie bei Patienten mit oraler Antikoagulation die eine koronare Stentimplantation erhalten (Lip, Windecker et al. 2014, Windecker, Kolh et al. 2014)

1.5. Clopidogrel

Wegen seiner nachgewiesenen guten Wirksamkeit und Sicherheit ist Clopidogrel (Abb. 1) seit Jahren der Standardthrombozytenaggregationshemmer nach koronarer Stentimplantation (Levine, Bates et al. 2011, Sarafoff, Byrne et al. 2012). Nachteilig an der Substanz ist seine uneinheitliche und eher langsame Umwandlung in seine aktive Form, was mit sich bringt, dass eine Vielzahl von anbehandelten Patienten eine hohe Plättchenreaktivität zeigt. Dies hat zur Folge, dass bei diesen Patienten signifikant häufiger ischämische Ereignisse auftreten (Sibbing, Byrne et al. 2011).

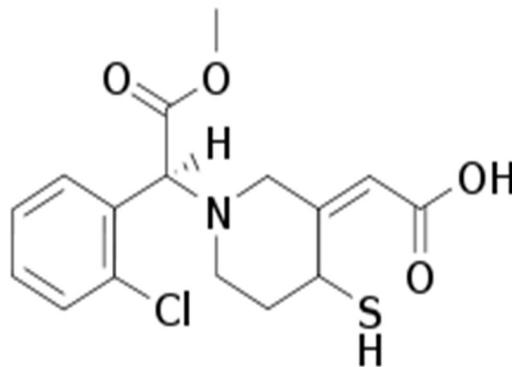


Abbildung 1 - aktiver Metabolit von Clopidogrel

Clopidogrel ist ein Prodrug, d.h. der aktive Metabolit von Clopidogrel entsteht erst in der Leber durch Oxidation durch Cytochrom P450-Isoenzymen und anschließender Hydrolyse. In der aktiven Form hemmt Clopidogrel irreversibel den ADP-Rezeptor P2Y₁₂ an Thrombozyten und es kommt über ein inhibitorisches G-Protein zu einer Erhöhung der intrazellulären cyclischen Adenosinmonophosphat (cAMP) Konzentration und somit wird die Aktivierung der Glykoprotein-IIb/IIIa-(Gp-IIb/IIIa)-Rezeptoren an der Thrombozytenoberfläche gehemmt (Savi, Pereillo et al. 2000, Hollopeter, Jantzen et al. 2001). Daraus resultierend wird die Quervernetzung mittels Fibrinogen zwischen den Thrombozyten verhindert (Davi and Patrono 2007) (Abb. 2). Außerdem vermindert die erhöhte intrazelluläre cAMP Konzentration die Sekretion des aggregationsfördernden Plättchenfaktors 3.

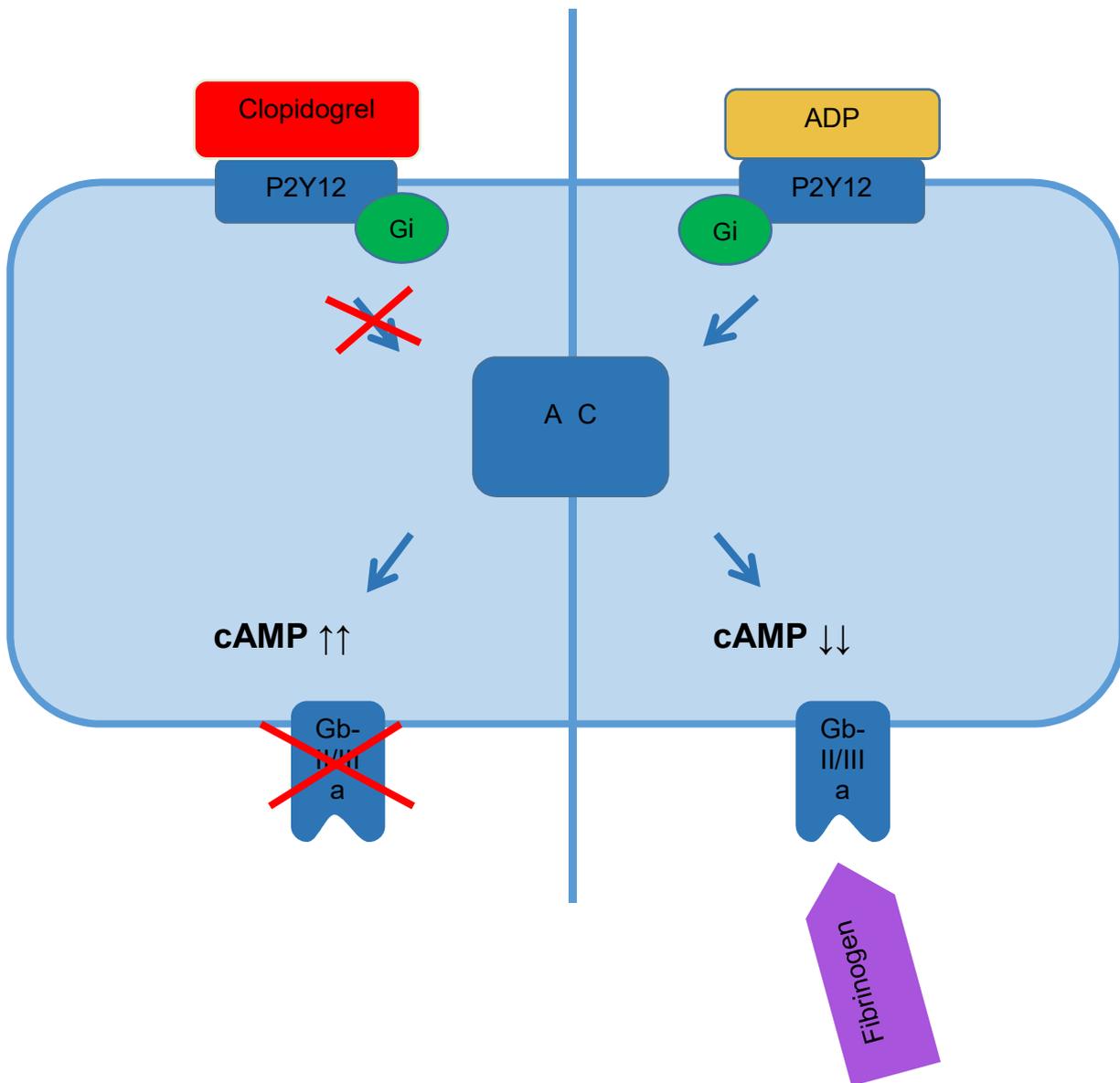


Abbildung 2 - Schematische Darstellung der physiologischen Wirkung von ADP auf der rechten Seite und des Wirkmechanismus von Clopidogrel auf der linken Seite

Das Cytochrom P450 2C19, welches Clopidogrel zum Teil in den aktiven Metaboliten umwandelt (Brandt, Close et al. 2007), unterliegt einer gelegentlichen Mutation. Je nachdem, ob der Patient ein ‚poor Metabolizer‘ ist, d.h. das erwähnte Cytochrom weniger funktionsfähig ist, steht dem Körper weniger funktionsfähiges Cytochrom P450 2C19 zur Aktivierung von Clopidogrel zur Verfügung. CYP2C19 spielt eine wichtige Rolle in der Aktivierungskaskade von Clopidogrel und beeinflusst stark die Höhe des Wirkspiegels des aktiven Metaboliten von Clopidogrel (Kazui, Nishiya et al. 2010). Hinzu kommt, dass einige viel verordnete Medikamente, wie z.B. Protonenpumpeninhibitoren, durch das Cytochrom

P450 2C19 abgebaut werden (Ishizaki and Horai 1999). Durch die zusätzliche Konkurrenz um das Cytochrom P450 2C19 kann es zu einer geringeren Aktivierung von Clopidogrel kommen, dies wurde zum Beispiel für Omeprazol gezeigt (Gilard, Arnaud et al. 2008).

1.6. Prasugrel

Aufgrund der eingeschränkten Wirksamkeit von Clopidogrel bei einigen Patienten, wurden neue Thrombozytenaggregationshemmer entwickelt, wie z.B. Prasugrel (Wiviott, Braunwald et al. 2007, Wiviott, Trenk et al. 2007). Die TRITON TIMI Studie verglich die zwei Substanzen Clopidogrel und Prasugrel im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms. Es zeigte sich, dass Prasugrel die Plättchen nicht nur stärker hemmt und weniger individuellen Schwankungen ausgesetzt ist, sondern auch, dass Prasugrel bei akutem Koronarsyndrom ischämische Ereignisse besser verhindert (Wiviott, Braunwald et al. 2007). Jedoch traten unter Prasugrel, im Vergleich zu Patienten, die Clopidogrel erhielten, vermehrt kleine bis lebensbedrohliche Blutungen auf (Wiviott, Braunwald et al. 2007).

Prasugrel ist, wie Clopidogrel, ein Prodrug, welches erst in seine aktive Form umgewandelt werden muss. Prasugrel (Abb. 3) besitzt aber im Gegensatz zu Clopidogrel an Position 2 des Thienopyridinringes eine Hydroxylgruppe und muss daher nicht erst durch ein Cytochrom P450 oxydiert werden.

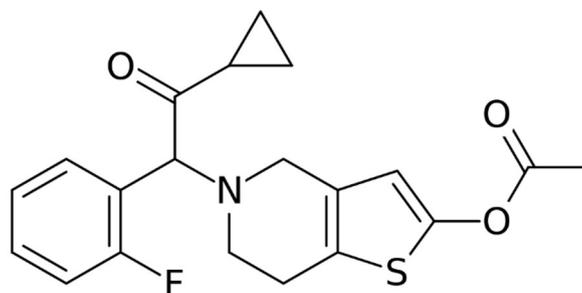


Abbildung 3 - Prasugrel

Nach schneller Spaltung des Esters im Darm durch Carboxylesterasen wird Prasugrel anschließend, analog zu Clopidogrel, durch ein Cytochrom P450 Enzym hydrolysiert und somit aktiviert (Farid, Smith et al. 2007, Williams, Jones et al. 2008). Dieser Reaktionsschritt wird durch verschiedene Cytochrom P450-Isoenzyme, vor allem CYP3A4 und CYP2B6, katalysiert. CYP2C9 und CYP2C19 sind nur gering beteiligt. Pharmakokinetische und

pharmakodynamische Interaktionsstudien deuten an, dass im Gegensatz zu Clopidogrel die Hydrolyse bei Prasugrel nicht durch genetische Polymorphismen beeinflusst wird (Brandt, Close et al. 2007, Farid, Smith et al. 2007).

Genau wie Clopidogrel bindet auch Prasugrel in seiner aktiven Form irreversibel an den ADP-Rezeptor P2Y₁₂ der Thrombozyten und hemmt in der Folge die Thrombozytenaktivierung über den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor.

Die Leitlinien für Perkutane koronare Interventionen schlagen vor, dass Prasugrel als eine Alternative für Patienten, die eine verstärkte Plättchenreaktivität unter Clopidogrel aufzeigen, in Betracht gezogen werden könnte (Level of evidence C) (Windecker, Kolh et al. 2014). Aber bisher liegen keine Daten bezüglich Prasugrel als Teil der Triple Therapie vor.

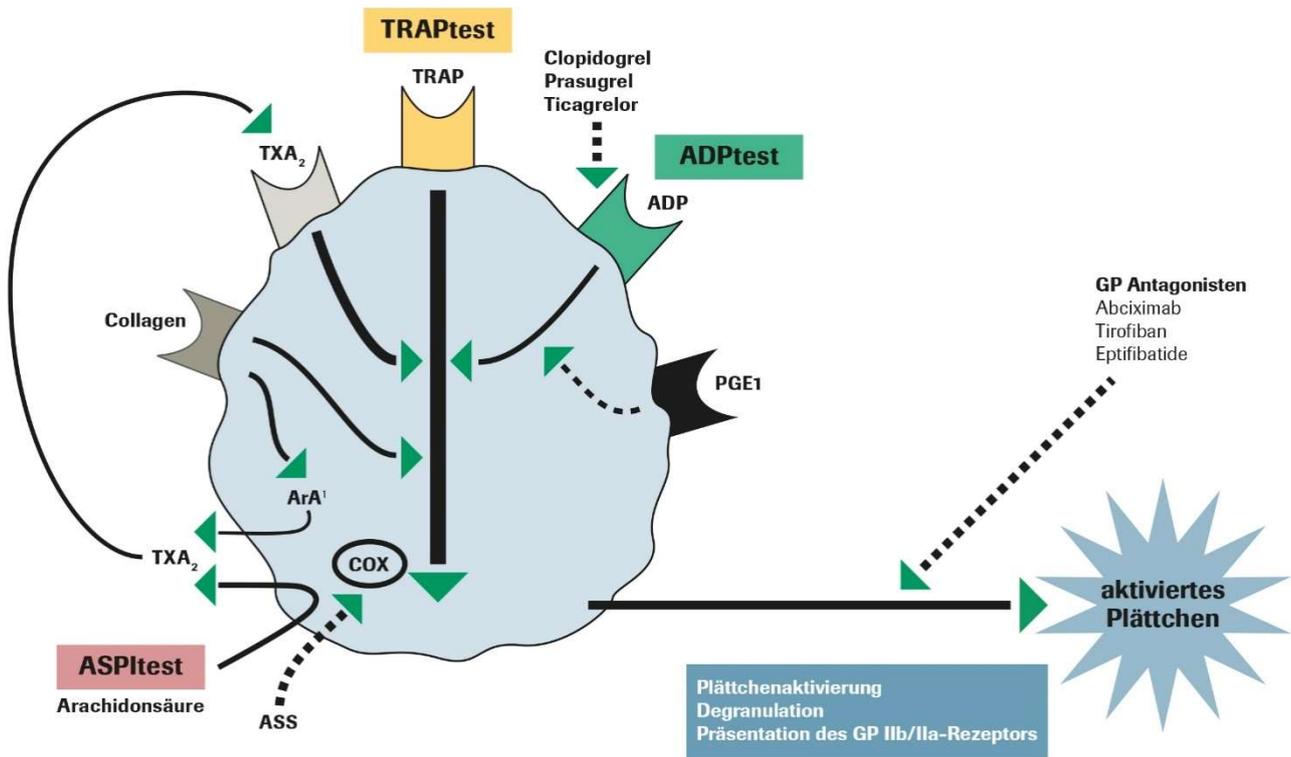
1.7. Der Thrombozytenfunktionstest

Die Thrombozytenaggregation kann mit verschiedenen Methoden gemessen werden. Eine Methode, die bei uns in der Klinik routinemäßig verwendet wird, ist die Methode mittels Impedanzaggregometer. Der Multiplate Analyser (Dynabite) misst die Thrombozytenaggregation im Vollblut (Sibbing, Braun et al. 2008). Das Vollblut wird in der Monovette durch Lepirudin ungerinnbar gemacht. Bisher kann die Wirkung drei verschiedener Medikamentengruppen (Cyclooxygenasehemmer, ADP-Rezeptor P2Y₁₂-Hemmer und Gb-IIb/IIIa-Rezeptorhemmer) an den Thrombozyten nachgewiesen werden.

Nach einer 1:2 Verdünnung des Vollbluts mit 0,9 % Natriumchloridlösung werden die Monovetten für 3 Minuten bei 37°C Grad aufgerührt. Anschließend gibt man 6,4 mmol/L ADP hinzu. Die Plättchenaggregation wird für 5 Minuten gemessen. Der Impedanzaggregometer misst die Aggregationseinheiten (AU) gegen die Zeit (AU/min) (Sibbing, Braun et al. 2008). So wird die Wirksamkeit von ADP-Rezeptor P2Y₁₂-Antagonisten wie Clopidogrel oder Prasugrel getestet. Es handelt sich eine quantitative in-vitro Bestimmung der Plättchenfunktion nach Stimulation des eben genannten Rezeptors mit ADP (ADPtest).

Um die Wirksamkeit der Acetylsalicylsäure zu messen, einem Hemmer der Cyclooxygenase (COX), gibt man Arachidonsäure hinzu (ASPItest).

Zur Negativkontrolle der korrekt verlaufenden Thrombozytenaggregation gibt man TRAP hinzu; TRAP stimuliert weitgehend unabhängig von ASS und Clopidogrel den Thrombinrezeptor (TRAPtest) (Abb. 4).



—▶ Aktivierung - - -▶ Inhibierung ¹ Freisetzung von Arachidonsäure

ASS= Acetylsalicylsäure; ADP= Adenosindiphosphat; ArA= Arachidonsäure; COX= Cyclooxygenase; GP IIb/IIIa-Antagonisten= Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten; PGE₁= Prostaglandin E₁; TXA₂= Thromboxan A₂

Abbildung 4 - Aktivierungswege in der Gerinnungsdiagnostik (mit freundlicher Genehmigung von Roche Diagnostics Deutschland GmbH)

In Tabelle 3 sind typische Testergebnisse unter den unterschiedlichen Medikationen und deren Interpretation wiedergegeben.

Tabelle 3 - Typische Testergebnisse unter den unterschiedlichen Medikationen

	TRAP-Test	ASPI-Test	ADP-Test
Keine Medikation	normale Aggregation	normale Aggregation	normale Aggregation
ASS alleine	normale Aggregation	↓	normale Aggregation
Clopidogrel alleine	normale Aggregation	normale Aggregation	↓
ASS und Clopidogrel	normale Aggregation	↓	↓
Abciximab/Tirofiban	↓	↓	↓

2. Zielsetzung

In unserer untersuchten Patientenpopulation besteht die gleichzeitige Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK) und dualen Thrombozytenaggregationshemmung (DAT). Dies liegt daran, dass bei Patienten mit Vorhofflimmern die DAT die OAK nicht ersetzen kann und in der Vermeidung ischämischer Ereignisse, wie zerebraler Ischämien, der OAK unterlegen ist. Bei Patienten mit koronarer Stentimplantation wurde das gegensätzliche gezeigt. Hier ist die DAT zur Vermeidung von klinischen Ereignissen, wie Stentthrombosen, der OAK überlegen.

Aus diesem Grund ist bei diesen Patienten eine geraume Zeit nach Stentimplantation eine Kombination aus OAK und DAT, eine sogenannte Triple Therapie, indiziert. Diese Triple Therapie besteht aus einem Vitamin-K-Antagonisten, ASS und einem ADP-Rezeptor P2Y₁₂-Blocker (z.B. Clopidogrel oder Prasugrel). Es besteht die berechtigte Sorge, dass unter dieser dreifach Therapie das Blutungsrisiko steigt.

Verkomplizierend zeigte sich, dass manche Patienten nicht adäquat auf Clopidogrel reagieren. Es besteht somit die Gefahr, dass das Medikament nicht entsprechend wirkt und eine Stentthrombose drohen könnte. In solchen Fällen haben die Ärzte einen potenteren ADP-Rezeptor P2Y₁₂-Blocker (wie z.B. Prasugrel) als Bestandteil der Triple Therapie verabreicht.

Die Sicherheit und Effektivität von Prasugrel als Teil der Triple Therapie ist jedoch unbekannt.

Ziel dieser Arbeit ist es die Evaluation, ob Prasugrel eine geeignete Alternative zu Clopidogrel bei Patienten mit Triple Therapie darstellt.

3. Methoden

3.1. Studiendesign

Bei unserer Studie handelt es sich um eine Observationsstudie.

3.2. Studienpopulation

In unserer Studie wurden Patienten untersucht, die zwischen Februar 2009 (Zulassungszeitpunkt für Prasugrel in Europa) und Dezember 2011 eine Herzkatheteruntersuchung erhielten und denen gleichzeitig ein Drug Eluting Stent implantiert wurde. Einschließende Zentren waren das Deutsche Herzzentrum München und die 1. Medizinische Klinik des Klinikum Rechts der Isar München. In beiden Zentren wurden von den Patienten, die einer DES-Implantation und einer 6-monatigen Therapie mit Aspirin, einem ADP-Rezeptor P2Y₁₂-Antagonisten und einer OAK mit Phenprocoumon unterliefen, die Daten prospektiv gesammelt und über den Zeitraum von 6 Monaten verfolgt.

Bei stabilen Patienten mit einer OAK wurde die anstehende Herzkatheteruntersuchung so lange aufgeschoben bis sich der INR ≤ 2 befand. Eine überlappende Heparintherapie (Bridging) wurde bei Patienten mit hohem Risiko für ein thromboembolisches Ereignis, wie z.B. mechanischer Herzklappenersatz oder vorhergegangenes thromboembolisches Ereignis, durchgeführt.

3.3. Antithrombozytäre Therapie

In unserem Zentrum wurde den Patienten mit einer Indikation zur OAK üblicherweise Clopidogrel verabreicht, wenn sie sich einer Herzkatheteruntersuchung mit Stentimplantation unterziehen mussten. Die Patienten erhielten eine loading Dosis Clopidogrel von 600 mg vor der Herzkatheteruntersuchung und anschließend eine Erhaltungsdosis von 75 mg (Windecker, Kolh et al. 2014). Es gab allerdings einige Gründe, dass unsere Patienten Prasugrel primär als Teil der Triple Therapie erhielten oder sekundär auf Prasugrel umgestellt worden sind. Diese waren:

- Zuverlegungen von Patienten mit ACS aus anderen Krankenhäusern, welche schon eine loading Dosis Prasugrel von 60 mg von dem zuweisendem Krankenhaus erhielten. In solchen Fällen wurde Clopidogrel nicht zusätzlich gegeben und Prasugrel beibehalten.
- Patienten mit einer erhöhten Plättchenreaktivität unter Clopidogrel und somit

erhöhtem Risiko für ischämische Ereignisse, die man auf Prasugrel umstellte.

- Bekannte Clopidogrel Allergie. Diesen Patienten wurde primär Prasugrel gegeben.
- Bekannte stattgefundene Stentthrombose unter Clopidogrel in der Anamnese. Diese Patienten erhielten auch primär Prasugrel.

In der Prasugrel Gruppe, erhielten die Patienten eine Erhaltungsdosis von 10 mg einmal täglich; Patienten über 75 Jahre und älter, sowie Patienten mit einem Körpergewicht unter 60 kg erhielten 5 mg einmal täglich. Patienten, die in der Vergangenheit einen Schlaganfall oder eine transitorisch ischämische Attacke erlitten haben, erhielten kein Prasugrel.

Während der Herzkatheteruntersuchung erhielten die Patienten intravenös ASS, Heparin oder Bilvalirudin. Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren wurden nach Ermessen des durchführenden Kardiologen gegeben.

Zusätzlich wurde unseren Patienten ASS und eine OAK verordnet mit der Empfehlung für niedrigere INR-Werte (2,5 – 3,0 bei Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz, 2,0 – 2,5 bei Patienten mit anderen Indikationen). Eine weitere Herzmedikation wurde je nach Ermessen des zuständigen Arztes verschrieben wie z.B. Betablocker, Statine, ACE-Hemmer o.ä.

3.4. Plättchenfunktionsmessung

Zur Erfassung der Plättchenfunktion und der daraus folgenden antithrombozytären Therapie wurde ein ADP induzierter Plättchenaggregationstest durchgeführt. Dieser Test wurde mit Hilfe einer Impedanzaggregometrie (Multiplate Analyzer, Dynabyte, München, Deutschland) durchgeführt (Sibbing, Braun et al. 2009).

Eine erhöhte Plättchenreaktivität unter Clopidogreltherapie wurde durch einen Cutoff-Wert von über 468 AU/min definiert (Bonello, Tantry et al. 2010).

Das Blut für die Untersuchung wurde über den arteriellen Zugang gewonnen. Die Blutröhrchen enthielten Lepirudin damit das Blut nicht gerinnt. Die Probe wurde sofort nach der diagnostischen Angiographie und vor Erhalt jeglicher antithrombozytären Therapie abgenommen.

Bei Patienten, die den Cutoff-Wert von 468 AU/min überstiegen, wurde der Wert nach einer bestimmten Zeit nach Verabreichung der loading Dosis erneut kontrolliert. Für diese Laboruntersuchung wurde das Blut von einer Vene am Unterarm abgenommen. Stagnierten die Werte bei 468 AU/min, erhielten diese Patienten erneut eine loading Dosis Clopidogrel

von 600 mg und der Wert wurde nach einer bestimmten Zeitspanne erneut kontrolliert. Lag der Wert weiterhin bei 468 AU/min, wurde eine loading Dosis Prasugrel von 60 mg verabreicht. Anschließend wurde nach 2 Stunden ein erneuter Plättchenfunktionstest durchgeführt.

3.5. Endpunkte und Definition der Endpunkte

Primärer Endpunkt der Untersuchung war das Auftreten einer *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) major oder minor Blutung (Braunwald, Sabatine et al. 2012) in einem 6-monatigen Beobachtungszeitraum. Der kombinierte Endpunkte (MACCE: major adverse cardiac and cerebrovascular ischemic events) beinhaltete Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder definitive Stentthrombose.

TIMI major Blutung wurde definiert als

- intrakranielle Blutung, welche mithilfe von einer Computertomographie oder Magnetresonanztomographie bestätigt wurde, oder
- klinisch offensichtliche Zeichen einer Blutung, begleitet von einem Hämoglobinabfall von 50 g/l.

Als TIMI minor Blutung bezeichnete man

- objektivierbare Blutverluste mit einem Hämoglobinabfall zwischen 30 g/l-50 g/l, das heißt man hat klinisch eine Blutungsquelle identifiziert, oder
- Blutverluste bis zu 40 g/l Hämoglobinabfall ohne klinisch auffindbare Blutungsquelle (Braunwald and Sabatine 2012).

Definitive Stentthrombosen wurden durch die Kriterien des Academic Research Consortium definiert (Cutlip, Windecker et al. 2007). In der Regel geht eine Stentthrombose mit einem Myokardinfarkt oder dem Tod einher (Cutlip, Baim et al. 2001, Ong, Hoye et al. 2005). Eine definitive Stentthrombose wird mittels Thrombusnachweis im Herzkatheter (Capone, Wolf et al. 1985) oder Bestätigung durch eine Autopsie nachgewiesen. Angiographisch muss sich der Thrombus im Stent oder maximal 5 mm proximal bzw. distal des Stents befinden. Außerdem muss der Patient binnen 48 Stunden a) Beschwerden in Ruhe haben, b) neue ischämietypische Elektrokardiogramm (EKG) Veränderungen aufweisen oder c) ein typischer laborchemischer Anstieg und Abfall von kardialen Biomarker aufweisen.

Alle stattgefundenen Ereignisse wurden einem Event Adjudizierungs Komitee vorgelegt und in Unkenntnis der antithrombozytären Therapie der Patienten analysiert. Die Teilnehmer des

Event Adjudizierungs Komitee waren nicht an der Patientennachsorge beteiligt.

3.6. Patientennachsorge (= Follow-Up)

Die routinemäßige Patientennachsorge erfolgte nach 30 Tagen und nach 6 Monaten. Die Patienten wurden entweder telefonisch oder im Rahmen einer ambulanten Vorstellung in unserer Ambulanz befragt. Es wurden detaillierte Informationen über die regelmäßige Medikamenteneinnahme und das Auftreten von Komplikationen von allen Patienten gesammelt. Bei Krankenhausaufenthalten in anderen Krankenhäusern während des Nachsorge Zeitraumes wurden die entsprechenden Befunde angefordert (Entlassungsbrief, Laborauszug). Betreuende Hausärzte, niedergelassene Kardiologen und Angehörige der Patienten wurden kontaktiert, wenn zusätzliche Informationen benötigt wurden. Die Daten wurden anschließend von ausgebildeten Mitarbeitern des ISAR (= Intracoronary Stenting and Antithrombotic Research) Zentrum in eine digitale Datenbank eingetragen.

3.7. Statistische Auswertung

Zum Vergleich von kategorischen Variablen wurde der Fisher Exact Test oder der Chi-Quadrat-Test angewandt. Die Darstellung normalverteilter zusammenhängender Variablen erfolgt durch Mittelwert \pm Standardabweichung (SD). Letztere wurden mit einem zweiseitigen unpaaren Students-t-Test verglichen. Die Darstellung von nicht normalverteilten zusammenhängenden Variablen erfolgt durch Median mit Interquartilabstand. Für den Vergleich der nicht normalverteilten Variablen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Adjustierte sowie unadjustierte Risikoeinschätzungen wurden mithilfe des Cox-Regressionmodells berechnet. In der multivariaten Analyse sind die unabhängigen Variablen die Prasugrel Einnahme, das klinische Erscheinungsbild, Vorhofflimmern, Thrombus im linken Ventrikel, Lungenembolie bzw. Tiefe Beinvenenthrombose. Diese Variablen wurden gewählt, weil sie sich zwischen der Clopidogrel und Prasugrel Gruppe mit einem p-Wert von 0,1 unterschieden. Die Kaplan-Meier Methode wurde zur Darstellung der Ereigniskurven benutzt. Ein 2-seitiger P-Wert von 0,05 wurde als statistisch signifikant festgelegt. Alle statistischen Untersuchungen wurden mit der Software R (Version 2.15.0, The R Foundation for Statistical Computing) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Studienpopulation

Insgesamt wurden 377 Patienten eingeschlossen, die eine koronare Drug Eluting Stentimplantation erhielten und die eine Triple Therapie für 6 Monate bekamen. Diese bestand aus ASS, einer OAK und einem ADP-Rezeptor P2Y12-Antagonisten.

Während nur 21 (5,6%) dieser Patienten Prasugrel bekamen, erhielt der Großteil der Population (n=356 (94,4%)) Clopidogrel. Die Indikation für Prasugrel war bei 18 Patienten (85,7%) eine erhöhte Plättchenreaktivität, bei 1 Patienten (4,8%) eine vorangegangene Stentthrombose, bei 1 Patienten (4,8%) ein Myokardinfarkt mit ST-Streckenerhöhung und bei 1 Patienten (4,8%) eine Clopidogrel-Unverträglichkeit (Abb. 5). 16 Patienten der Prasugrel Gruppe wurden anfänglich mit Clopidogrel aufgesättigt und wurden dann erst auf Prasugrel umgestellt.

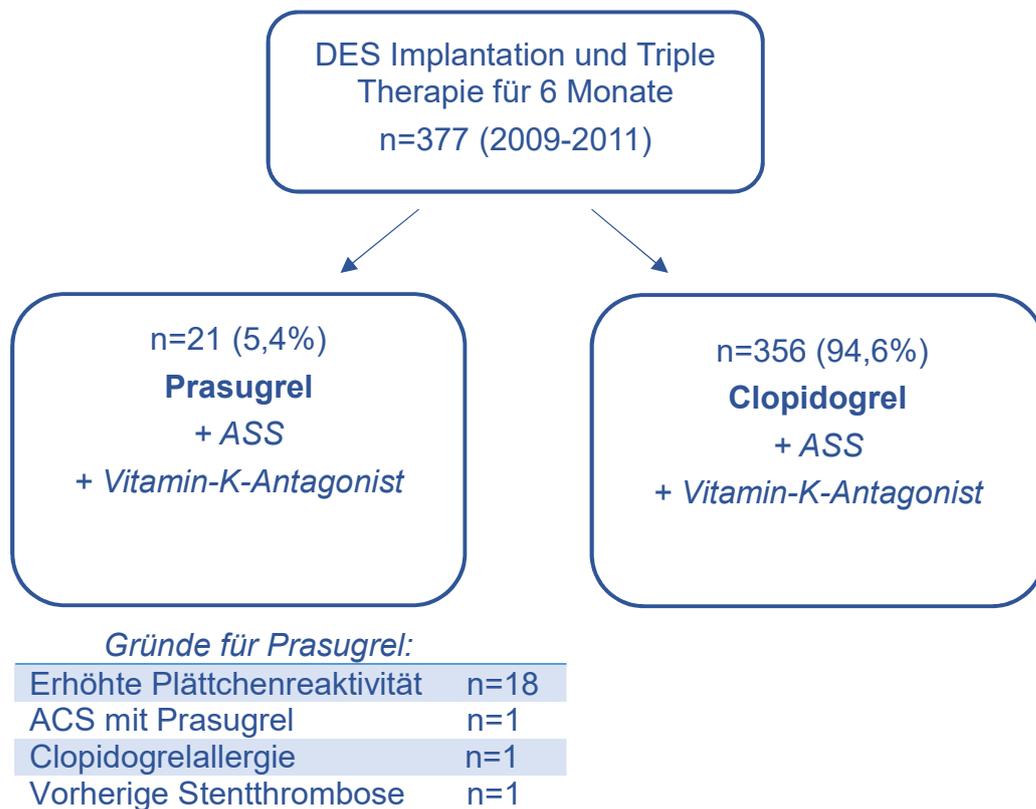


Abbildung 5 – Studienpopulation

Die Basischarakteristika der Patienten unterschieden sich in den beiden Gruppen (Tabelle 4). In der Prasugrel Gruppe befanden sich mehr instabile Patienten (instabile AP/NSTEMI/STEMI) verglichen mit der Clopidogrel Gruppe.

Die Indikation zur oralen Antikoagulation war ebenso unterschiedlich in den beiden Gruppen. Es zeigte sich in der Prasugrel Gruppe signifikant häufiger ein Thrombus im linken Ventrikel und es zeigte sich ein Trend zu mehr Lungenembolien oder tiefen Venenthrombosen. Vorhofflimmern war weniger häufig der Grund für eine OAK in der Prasugrel Gruppe.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Ejektionsfraktion oder Nierenfunktion zwischen beiden Gruppen.

Während des Follow-Up-Zeitraums zeigte sich auch in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der INR-Werte (Prasugrel: $2,1 \pm 0,7$ vs. Clopidogrel: $2,2 \pm 0,7$; $p = 0,64$).

Tabelle 4 - Basischarakteristika der Studienpopulation

Charakteristika	Prasugrel (n=21)	Clopidogrel (n=356)	P-Wert
Alter (Jahre)	71±11	72,6±9	0,48
Frauen	5 (23,8)	70 (19,7)	0,58
BMI (kg/m ²)	28,6±4	27,7±5	0,35
GFR (ml/min/1,73 m ²)	76,8±32	73,3±33	0,54
Arterielle Hypertonie	12 (57,1)	209 (58,7)	0,89
Diabetes mellitus	7 (33,3)	104 (29,2)	0,68
Aktiver Raucher	1 (4,8)	33 (9,3)	0,71
Hypercholesterinämie	16 (76,2)	248 (69,6)	0,53
Klinisches Erscheinungsbild			0,001
Stabile Angina	7 (33,3)	231 (64,9)	
NSTEMI/instabile AP	6 (28,6)	102 (28,6)	
STEMI	8 (38,1)	23 (6,5)	
Vorheriger Myokardinfarkt	4 (19,0)	109 (30,6)	0,33
Vorherige Bypass-OP	2 (9,5)	72 (20,2)	0,39
Ejektionsfraktion (%)	41±13	46±15	0,10
Indikation für OAK			
Vorhofflimmern	6 (28,6)	286 (80,3)	0,001
Thrombus im LV	7 (33,3)	22 (6,2)	0,001
mechanischer HKE	2 (9,5)	17 (4,8)	0,29
LE/TVT	4 (19,0)	26 (7,3)	0,07
andere	2 (9,5)	5 (1,4)	0,1

Daten entsprechen Anzahl der Patienten (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung

AP=Angina Pectoris; BMI=Body-Mass-Index; GFR=Glomeruläre Filtrationsrate, HKE=Herzklappenersatz; LE=Lungenembolie; LV=Linker Ventrikel; NSTEMI=Non ST-segment elevation myocardial infarction; OAK=Orale Antikoagulation; STEMI=ST-segment elevation myocardial infarction.

4.2. Ergebnisse

Innerhalb des 6-monatigen Beobachtungszeitraumes trat der primäre Endpunkt durch TIMI major und minor Blutungen in der Prasugrel Gruppe signifikant häufiger auf als in der Clopidogrel Gruppe (6 (28,6%) vs. 24 (6,7%); hazard ratio [HR]: 4,6, 95% Konfidenzintervall [KI]: 1,9 bis 11,4; $p = 0,001$) (Abb.6). Insgesamt traten bei 6 Patienten der Prasugrel Gruppe ($n=21$) Blutungen auf. Es handelte sich um 3 TIMI major und 3 TIMI minor Blutungen (Tabelle 5).

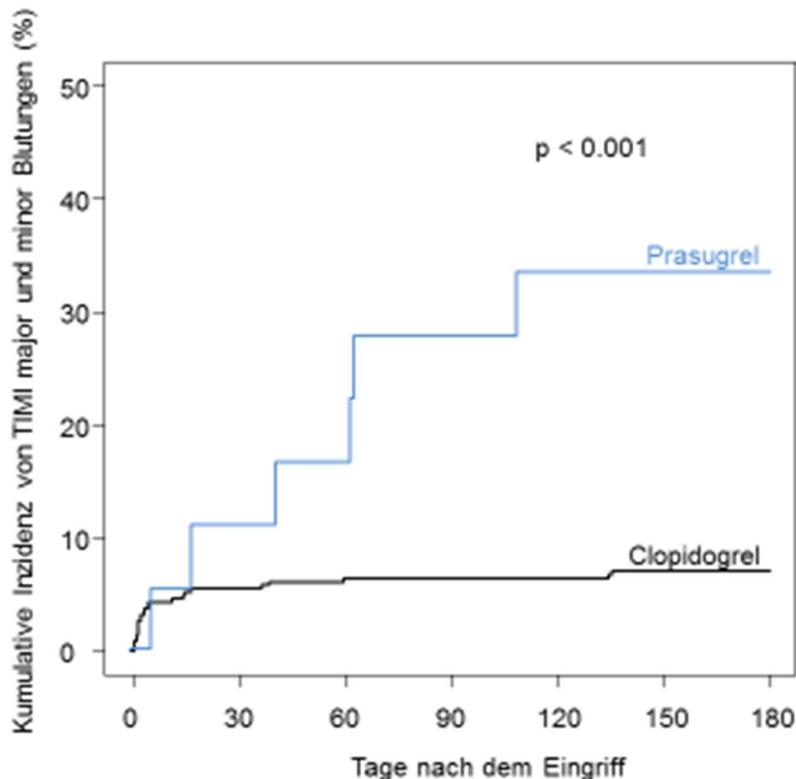


Abbildung 6 – Primärer Endpunkt:

Kaplan-Meier Kurve der kumulativen Inzidenz von TIMI major und minor Blutung innerhalb von 6 Monaten

Bezüglich der sekundären Endpunkte, definiert als größere kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose oder Schlaganfall (MACCE), gab es keinen signifikanten Unterschied (2 (9,5%) vs. 25 (7%); HR: 1,4, 95% KI: 0,3 bis 6,1); $p = 0,61$) (Abb. 7, Tabelle 5).

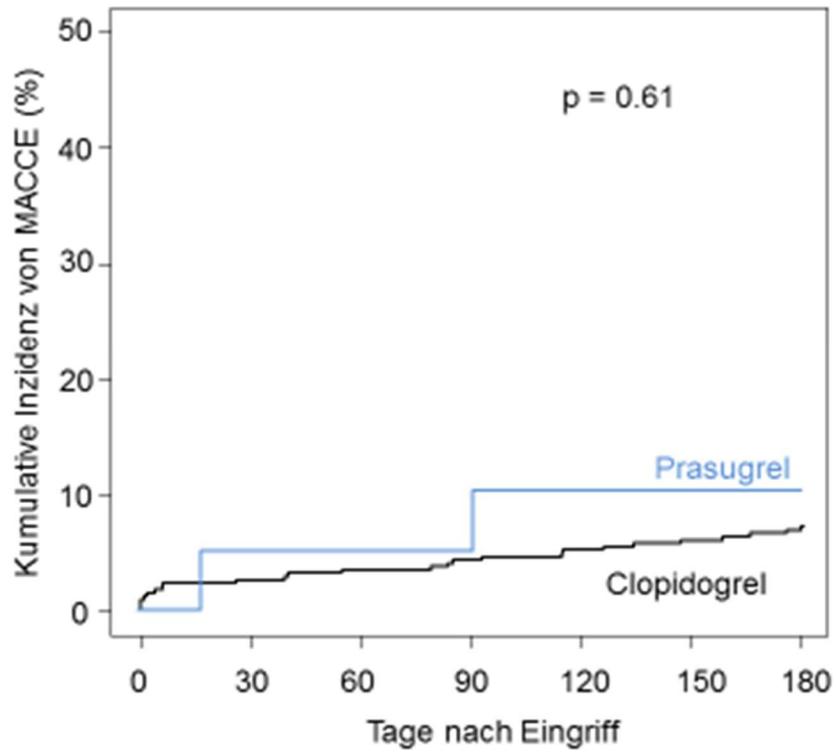


Abbildung 7 – Sekundärer Endpunkt:

Kaplan-Meier Kurve der sekundären Endpunkte (MACCE: kumulative Inzidenz von Tod, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall oder Stentthrombose) innerhalb von 6 Monaten

Tabelle 5 - Unerwünschte Ereignisse innerhalb von 6 Monaten

Unerwünschtes Ereignis	Prasugrel (n=21)	Clopidogrel (n=356)	Unadjustierte HR (95% KI)	P-Wert
TIMI Blutung				
major und minor	6 (28,6)	24 (6,7)	4,6 (1,9-11,4)	0,001
major	3 (14,3)	10 (2,8)	6,1 (1,6-22,1)	0,006
minor	3 (14,3)	14 (3,9)	3,8 (1,1-13,1)	0,04
MACCE	2 (9,5)	25 (7,0)	1,4 (0,3-6,1)	0,61
Tod	2 (9,5)	14 (3,9)	2,6 (0,6-11,5)	0,20
Myokardinfarkt	0	7 (2,0)	-	0,99
Stentthrombose	0	2 (0,6)	-	0,99
Schlaganfall	1 (4,8)	6 (1,7)	3,1 (0,4-25,4)	0,30
ischämisch	0	5 (1,4)	-	0,99
hämorrhagisch	1 (4,8)	1 (0,3)	18 (1,1-292)	0,04

MACCE= Major adverse cardiac and cerebrovascular ischemic events; HR= Hazard Ratio

Aufgrund der unterschiedlichen Basischarakteristika führten wir eine Cox Regressionsanalyse durch und adjustierten für das klinische Erscheinungsbild, Vorhofflimmern, Thrombus im linken Ventrikel und Lungenembolie/tiefe Venenthrombose. Auch hier zeigte sich, dass die Prasugrel Gabe mit einer TIMI major oder minor Blutung innerhalb der 6 Monate assoziiert war (adjustierte HR: 3,2, 95% KI: 1,1 bis 9,1; p 0,03).

In der adjustierten Analyse fand sich weiterhin kein Unterschied bezüglich MACCE innerhalb von 6 Monaten (adjustierte HR: 1,1, 95% KI: 0,2 bis 5,1; p 0,91)

4.3. Plättchenfunktionsmessung

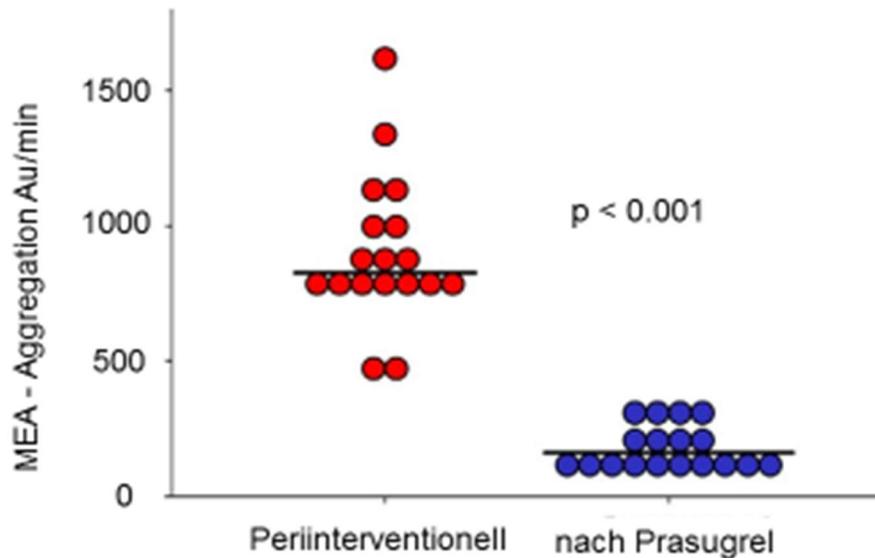


Abbildung 8 - Dot Density Plot Analyse der Impedanzaggregometriemessungen bei ADP induzierter Plättchenaggregation in der Prasugrel Gruppe. Periinterventionelle Werte nach initialem loading mit Clopidogrel (rot) und die Werte nach anschließendem loading mit Prasugrel (blau) bei den Patienten ($n=16$), die von Clopidogrel auf Prasugrel umgestellt worden sind. Die Punkte stellen die individuellen Werte da. Die Linie stellt die Mediane dar

Bei den 16 Patienten die anfänglich Clopidogrel erhielten und anschließend auf Prasugrel umgestellt worden sind, wurde periinterventionell eine Plättchenreaktivitätstestung durchgeführt. Anfänglich lag der mittels Impedanzaggregometrie gemessene Wert (Median [IQR]) bei 812 [778 bis 923] AU/min. Nach einer Aufsättigungsdosis von 60 mg Prasugrel, lag die ADP induzierte Plättchenaggregation bei 148 [109 bis 198] AU/min ($p < 0,001$) (Abb. 8).

Bei den Patienten die Clopidogrel erhielten und nicht umgestellt worden sind lag die ADP induzierte Plättchenaggregation bei 229 [152 bis 327] AU/min.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation von Blutungsereignissen als auch von ischämischen Ereignissen bei Patienten, die entweder den ADP-Rezeptor P2Y₁₂-Blocker Prasugrel oder Clopidogrel, im Rahmen einer Triple Therapie erhielten. Wir konnten zeigen, dass die Gabe von Prasugrel im Vergleich zu Clopidogrel bei Patienten mit Indikation für eine OAK zu vermehrten TIMI major und minor Blutungen führt. Bezüglich des kombinierten ischämischen Endpunkts konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen aufgezeigt werden.

Es ist bekannt, dass Prasugrel mehr Blutungen verursacht als der Standardthrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel (Wiviott, Braunwald et al. 2007). Daher empfehlen behandelnde Ärzte Prasugrel auch nicht häufig bei Patienten, die eine Indikation für orale Antikoagulation haben und eine Stentimplantation benötigen. Trotzdem gibt es Situationen, in welchen auch Clopidogrel nicht die beste Wahl zu sein scheint. In unserem Zentrum fanden wir 21 Patienten, 18 davon mit erhöhter Plättchenreaktivität unter Clopidogrel, die Prasugrel als Bestandteil der Triple Therapie erhielten. Die Gründe für ein nicht adäquates Ansprechen auf Clopidogrel sind vielfältig. Neben der genetischen Prädisposition gibt es auch viele nichtgenetische Faktoren wie Begleiterkrankungen oder die Begleitmedikation (Gilard, Arnaud et al. 2008). Eine bekannte Substanz ist der Vitamin-K-Antagonist Phenprocoumon, der über den gleichen metabolischen Weg wie Clopidogrel in der Leber verstoffwechselt wird.

Eine Studie untersuchte 2010 den Einfluss der Einnahme von Phenprocoumon auf die Wirksamkeit von Clopidogrel bei Patienten mit KHK. Insgesamt wurden 1223 Patienten unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung mittels ASS und Clopidogrel untersucht. Die Plättchenreaktivität wurde mittels Impedanzaggregometer gemessen. Von dem Patientenkollektiv nahmen 124 Patienten zeitgleich Phenprocoumon zur Blutgerinnungshemmung ein. Die Studie zeigte, dass bei den Phenprocoumon Patienten die Thrombozytenaggregation (Median [Interquartilabstand]) im Vergleich zu den Patienten, die dieses Medikament nicht zusätzlich einnahmen, signifikant höher war (308 [190-493] AU/min vs. 224 [145-390] AU/min; $p=0,0001$, adjustiertes $p=0,002$). Schlussfolgernd muss man davon ausgehen, dass bei gleichzeitiger Einnahme der Substanzen, die Clopidogrelwirkung abgeschwächt wird und somit eine erhöhte Plättchenreaktivität vorliegt (Sibbing, von Beckerath et al. 2010).

Eine weitere Studie (Dabi-ADP-1 und Dabi-ADP-2 Test) untersuchte 2015 die Plättchenaggregation unter oraler Antikoagulation in Ab- und Anwesenheit von Clopidogrel. In einer Patientengruppe verglich man die ADP induzierte Plättchenreaktivität unter OAK mit Dabigatran oder Phenprocoumon. In einer zweiten Gruppe verglich man die ADP induzierte Plättchenreaktivität beider genannter OAK unter zusätzlicher Clopidogreltherapie. Die gemessenen Werte (mittels Impedanzaggregometer) der ADP induzierten Plättchenaggregation unterschieden sich zwischen Dabigatran- und Phenprocoumontherapie nicht, gleichgültig ob zusätzlich Clopidogrel eingenommen wurde. Da man weiß, dass unter Phenprocoumon Monotherapie die ADP induzierte Plättchenaggregation nicht beeinflusst wird (Muller, Massberg et al. 2002), ist also davon auszugehen dass auch Dabigatran die ADP induzierte Plättchenaggregation nicht beeinflusst. Die Ergebnisse der zweiten Studiengruppe interpretierte man so, dass weder Phenprocoumon noch Dabigatran in Anwesenheit von Clopidogrel die ADP induzierte Plättchenaggregation beeinflusst, oder dass beide Substanzen gleichermaßen auf die Plättchenaggregation wirken (Martischnig, Mehilli et al. 2015). Zu erwähnen ist, dass es sich um ein sehr kleines Patientenkollektiv und eine kurze Studiendauer handelte.

Man sieht, dass die ganzen Wirkungsweisen und die möglichen Interaktionen der OAK und Thrombozytenaggregationshemmer noch nicht ganz verstanden sind. Und mit den neueren OAK (wie z.B. Dabigatran oder Rivaroxaban) und den neueren ADP-Rezeptor P2Y12-Blockern (wie Prasugrel) noch viele Studien folgen müssen um die möglichen Wechselwirkungen zu erkennen und die optimale medikamentöse Kombination in der Triple Therapie zu finden.

Es gibt viele Observationsstudien, die vermehrt ischämische Ereignisse unter erhöhter Plättchenreaktivität zeigen (Sibbing, Byrne et al. 2011). Sowie man vermehrt Blutungen unter erniedrigter Plättchenreaktivität, im Rahmen einer gesteigerten Reaktion auf Clopidogrel, dokumentieren konnte (Cuisset, Cayla et al. 2009, Sibbing, Schulz et al. 2010). Man könnte daher annehmen, dass Patienten die nicht adäquat auf Clopidogrel reagieren ein niedrigeres Blutungsrisiko haben im Vergleich zu den Patienten, die sozusagen normal auf Clopidogrel reagieren. Demzufolge könnte man diese Patienten mit einem potenteren ADP-Rezeptor P2Y12-Antagonisten (wie z.B. Prasugrel) behandeln. Mit der potenteren Substanz würde man die unzureichende Wirkung von Clopidogrel umgehen und die vermehrten ischämischen Ereignisse bei dem Patientengut reduzieren. Es stellt sich die Frage, ob bei diesen Patienten, die Blutungsrate durch diese Therapie steigt.

Seit 2009 wurde in unserem Zentrum routinemäßig periinterventionell der Grad der ADP P2Y12-Inhibition gemessen. Mit den Ergebnissen der Plättchenfunktionsmessung unter Einbezug des Risikoprofils des Patienten wurde die weitere postprozedurale antithrombozytäre Therapie individualisiert.

In unserer Studie zeigten wir, dass Prasugrel bei Patienten mit hoher Plättchenreaktivität unter Clopidogrel wirksam ist. Gleichzeitig führt dies aber, sowohl in univariabler als auch multivariabler Analyse, zu vermehrten TIMI major und minor Blutungen. Dies kann daran liegen, dass in unserem Patientenkollektiv der durchschnittliche Aggregationswert unter Prasugrel bei 148 AU/min lag. Dieser liegt somit unterhalb dem Zielbereich zur optimalen Plättchenhemmung (189 AU/min-467 AU/min) und es ist bekannt, dass hier vermehrte Blutungsereignisse auftreten (Sibbing, Steinhubl et al. 2010). Des Weiteren haben wir gezeigt, dass obwohl Unterschiede bezüglich der Basischarakteristika wie klinisches Erscheinungsbild und Indikation für eine orale Antikoagulation vorlagen, Patienten die Prasugrel erhielten keinen Unterschied bezüglich ischämischen Ereignissen aufzeigten. Die Ergebnisse unserer Studie sollten aber insgesamt unter Vorbehalt gesehen werden, da die Patientenzahl und somit auch die Zahl der Ereignisse gering war. Eine adäquate Einschätzung der anti-ischämischen Eigenschaften von Prasugrel im Rahmen einer Triple Therapie bei Patienten mit einer eingeschränkten Wirksamkeit unter Clopidogrel benötigt größere Patientenzahlen.

Auch die TRANSLATE-ACS Studie befasste sich mit den klinischen Ereignissen unter OAK und DAT. Eingeschlossen wurden Patienten (n=11756) aus über 233 Krankenhäusern mit akutem Myokardinfarkt die mit einem Stent versorgt werden mussten. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet. Das Ziel der Studie war, herauszufinden ob es unter der Triple Therapie zu vermehrten Blutungen kam und vor allem ob es unter einem bestimmten ADP-Rezeptor P2Y12-Blocker (Clopidogrel oder Prasugrel) zu den Blutungen kam. Die Patienten wurden in 4 Gruppen eingeteilt:

- ASS + OAK + Clopidogrel (triple-C)
- ASS + OAK + Prasugrel (triple-P)
- ASS + Clopidogrel (dual-C)
- ASS + Prasugrel (dual-P)

Die Ergebnisse zeigten, dass bei Patienten unter Triple Therapie häufiger Blutungen auftraten als unter dualer Therapie. Unabhängig davon welchen ADP-Rezeptor P2Y12-

Blocker die Patienten erhielten. Verglich man die Ereignisse der triple-C und triple-P Gruppe, kam es in der Prasugrel Gruppe insgesamt häufiger zu Blutungen von denen die Patienten berichteten. Blutungen die eine Krankenhausaufnahme benötigten verteilten sich aber in beiden Gruppen gleich (Jackson, Ju et al. 2015). Somit schlussfolgerte man, dass es unter einer zusätzlichen OAK bei DAT zu vermehrten Blutungen kommt, aber es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutungen unter Clopidogrel bzw. unter Prasugrel gibt.

Ein weiterer Diskussionspunkt wäre die Frage, ob die orale Antikoagulation bei Patienten mit eingeschränkter Empfindlichkeit gegenüber Clopidogrel, diese reduzierte Wirksamkeit von Clopidogrel ausgleichen kann. Oder ob eine an die Plättchenreaktivitätstests angepasste Therapie einen fassbaren klinischen Nutzen mit sich bringt.

Bisher liegen einige Studien mit Patienten mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung vor, die dieses Problem mit einer intensivierten Clopidogreltherapie angehen und auf widersprüchliche Ergebnisse gestoßen sind. Einerseits konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die im Rahmen eines Akuten Koronarsyndroms kathetert worden sind, von einer intensivierten Clopidogreltherapie profitieren und die Inzidenz weiterer ischämischer Ereignisse gesenkt werden konnte (Investigators, Mehta et al. 2010). Andere Studien konnten hingegen keinen klinischen Nutzen einer intensivierten Clopidogreltherapie bei stabilen Patienten mit erhöhter Plättchenreaktivität nach koronaren Intervention nachweisen (Price, Berger et al. 2011, Collet, Cuisset et al. 2012, Trenk, Stone et al. 2012).

Unserer Ansicht nach, basierend auf unzähligen Observationsstudien, sollte man die erhöhte Plättchenreaktivität prinzipiell als modifizierbaren Risikofaktor für ischämische Ereignisse betrachten.

Unsere Arbeit lässt aber annehmen, dass eine Umstellung von Clopidogrel auf Prasugrel bei Patienten, die eine Triple Therapie erhalten, das Blutungsrisiko erhöht und somit empfehlen die aktuellen Leitlinien für Perkutane Koronarinterventionen, dass Prasugrel kein Bestandteil einer Triple Therapie sein sollte (Windecker, Kolh et al. 2014).

Unsere Arbeit untermauert außerdem auch die Wichtigkeit der Abschätzung des individuellen Blutungs- und thrombotischen Risikos.

In Patientenkollektiven mit erhöhtem Blutungsrisiko, konnten die Blutungskomplikationen durch verschiedene Maßnahmen gesenkt werden. Bei Patienten mit Triple Therapie zeigten niedrig normale INR Werte (2-2,5) weniger Blutungskomplikationen (Rossini, Musumeci et al. 2008, Sarafoff, Ndrepepa et al. 2008). Die zusätzliche Gabe von

Protonenpumpeninhibitoren nach Stentimplantation mit DAT reduzierte auch die Blutungskomplikationen (Bhatt, Cryer et al. 2010).

Wenn Prasugrel als Teil der Triple Therapie gegeben würde, ist es vielleicht ratsam die Aspiringabe wegzulassen. Wie in der WOEST Studie gezeigt wurde, senkt die Behandlung mit einer oralen Antikoagulation und Clopidogrel allein das Blutungsrisiko signifikant ohne dass ein Anstieg der ischämischen Ereignisse vermerkt werden konnte im Vergleich zu Patienten die eine Triple Therapie inklusive Aspirin erhielten (Dewilde, Oirbans et al. 2013).

Die Höhe des Blutungsrisikos ist zudem abhängig von der Dauer der Triple Therapie. In der ISAR Triple Studie wurde eine kurze, 6-wöchige Triple Therapie bestehend aus einem Vitamin-K-Antagonisten, ASS und Clopidogrel mit einer 6-monatigen Therapie verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich ischämischer Ereignisse in beiden Gruppen gab. Die major Blutungen betreffend zeigte sich jedoch auch kein signifikanter Unterschied (Fiedler, Maeng et al. 2015). Die kurze 6-wöchige Therapie ist der längeren 6-monatigen bezüglich des klinischen Outcomes nicht überlegen. Lediglich in der post-hoc Landmark Analyse im Zeitraum von 6 Wochen bis 6 Monate zeigten sich in der 6-Wochen Gruppe weniger Bleeding Academic Research Consortium (BARC) Blutungen. Schlussfolgernd muss der behandelnde Arzt das Blutungs- bzw. thrombotische Risiko des Pat. einschätzen und die Dauer der antithrombozytären Therapie individuell entscheiden.

Dies wird auch in den aktuellen Leitlinien empfohlen. Je nach Blutungsrisiko, eingeschätzt mittels HAS-BLED-Score, und klinischer Präsentation kann die Dauer der Triple Therapie variiert werden. Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko wird sowohl bei BMS als auch DES nur eine 1-monatige Triple Therapie empfohlen (Windecker, Kolh et al. 2014). Zusätzlich wird empfohlen auch in diesem Hochrisikokollektiv DES der neueren Generation zu implantieren, da sich zeigte, dass diese eine größere Sicherheit und Effektivität aufzeigen (Urban, Meredith et al. 2015)

Aktuell laufen viele Studien bezüglich der optimalen Medikamentenkombination während Triple Therapie. Die PIONEER AF PCI Studie untersucht insgesamt drei verschiedene Therapiestrategien, zwei mit Rivaroxaban und eine mit einem Vitamin-K-Antagonisten. Primärer Endpunkt der Studie ist das Auftreten von TIMI major, minor und jeglichen behandlungsdürftigen Blutungen. Eine Patientengruppe erhält Rivaroxaban in niedriger Dosierung (15 mg) und einen ADP-Rezeptor P2Y₁₂-Blocker (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor). Eine zweite Patientengruppe erhält Rivaroxaban, ASS und einen der drei ADP-Rezeptor P2Y₁₂-Antagonisten; die DAT nur für eine gewisse Zeit (1, 6 oder 12 Monate)

nach Intervention. Während dieser Zeit probiert man in dieser Gruppe Rivaroxaban in einer niedrigeren Dosierung auf eine zweimalige Gabe (2 x 2,5 mg) am Tag zu verteilen. In einer dritten Gruppe erhält das Patientenkollektiv einen Vitamin-K-Antagonisten und für einen gewissen Zeitraum nach Intervention (1, 6 oder 12 Monate) zusätzlich zu dem Vitamin- K-Antagonisten die DAT, bestehend aus ASS und einen der drei ADP-Rezeptor P2Y12-Antagonisten. Es bleibt spannend herauszufinden, ob die Rivaroxaban Gabe mit nur einen ADP-Rezeptor P2Y12-Antagonisten möglich ist ohne dass kardiale Ereignisse auftreten. Oder ob eine niedrigere Rivaroxaban Gabe mit Umverteilung der Dosis während Triple Therapie zu weniger Blutungen führt ohne dass es zu zerebrovaskulären oder embolischen Ereignissen kommt (Gibson, Mehran et al. 2015).

Eine andere Studie, die REDUAL-PCI Studie, vergleicht die übliche Triple Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten, ASS und einem ADP-Rezeptor P2Y12-Antagonisten (Clopidogrel oder Ticagrelor) mit der Dabigatran Einnahme in zwei verschiedenen Dosierungen und einem der zwei ADP-Rezeptor P2Y12-Antagonisten (Clinicaltrials.gov Identifier: NCT02164864).

Diese und weitere Studien werden uns in Zukunft helfen die optimale Therapie bei diesem Hochrisikokollektiv mit Indikation für OAK und gleichzeitiger antithrombozytärer Therapie weiter zu verbessern.

Zu den Limitationen unserer Studie muss man erwähnen, dass Prasugrel und Clopidogrel nicht randomisiert gegeben wurde. Somit konnte bei unserer Observationsstudie nicht verhindert werden, dass ein signifikantes Ungleichgewicht bezüglich Basischarakteristika herrschte. In der Prasugrel Patientengruppe bestand insgesamt ein höheres Risikoprofil als bei den Clopidogrel Patienten, welches in der adjustierten Analyse berücksichtigt wurde. Zudem war die Anzahl der Patienten, die Prasugrel als Teil der Triple Therapie erhielt sehr gering. Die geringe Patientenzahl schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein. Außerdem wiesen die meisten der Patienten der Prasugrel-Gruppe eine erhöhte Plättchenreaktivität nach Clopidogrel Aufsättigung auf. Aus diesem Grund sind unsere Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf Patienten übertragbar, die Prasugrel als Erstlinien ADP-Rezeptor P2Y12-Antagonisten erhielten.

Als Schlussfolgerung können wir aus unserer Studie ziehen, dass Prasugrel die erhöhte Plättchenreaktivität unter Clopidogrel bei Patienten mit gleichzeitiger OAK und DAT nach

DES Implantation reduzieren kann.

Aber unsere Arbeit lässt vermuten, dass das Ersetzen von Clopidogrel durch Prasugrel bei Patienten mit Triple Therapie mehr Blutungen verursacht. Weitere randomisierte Studien mit größeren Patientenzahlen werden derzeit durchgeführt. Diese werden helfen die Rolle von den potenteren ADP-Rezeptor P2Y₁₂-Antagonisten wie Prasugrel im Rahmen der Triple Therapie festzulegen.

6. Literaturverzeichnis

Airoldi, F., A. Colombo, N. Morici, A. Latib, J. Cosgrave, L. Buellfeld, E. Bonizzoni, M. Carlino, U. Gerckens, C. Godino, G. Melzi, I. Michev, M. Montorfano, G. M. Sangiorgi, A. Qasim, A. Chieffo, C. Briguori and E. Grube (2007). "Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment." Circulation **116**(7): 745-754.

Babapulle, M. N., L. Joseph, P. Belisle, J. M. Brophy and M. J. Eisenberg (2004). "A hierarchical Bayesian meta-analysis of randomised clinical trials of drug-eluting stents." Lancet **364**(9434): 583-591.

Bayturan, O., E. M. Tuzcu, K. Uno, A. J. Lavoie, T. Hu, A. Shreevatsa, K. Wolski, P. Schoenhagen, S. Kapadia, S. E. Nissen and S. J. Nicholls (2010). "Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome." Am J Cardiol **105**(12): 1735-1739.

Bhatt, D. L., B. L. Cryer, C. F. Contant, M. Cohen, A. Lanos, T. J. Schnitzer, T. L. Shook, P. Lapuerta, M. A. Goldsmith, L. Laine, B. M. Scirica, S. A. Murphy, C. P. Cannon and C. Investigators (2010). "Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease." N Engl J Med **363**(20): 1909-1917.

Bonello, L., U. S. Tantry, R. Marcucci, R. Blindt, D. J. Angiolillo, R. Becker, D. L. Bhatt, M. Cattaneo, J. P. Collet, T. Cuisset, C. Gachet, G. Montalescot, L. K. Jennings, D. Kereiakes, D. Sibbing, D. Trenk, J. W. Van Werkum, F. Paganelli, M. J. Price, R. Waksman, P. A. Gurbel and R. Working Group on High On-Treatment Platelet (2010). "Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate." J Am Coll Cardiol **56**(12): 919-933.

Brandt, J. T., S. L. Close, S. J. Iturria, C. D. Payne, N. A. Farid, C. S. Ernest, 2nd, D. R. Lachno, D. Salazar and K. J. Winters (2007). "Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel." J Thromb Haemost **5**(12): 2429-2436.

Braunwald, E. and M. S. Sabatine (2012). "The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Study Group experience." J Thorac Cardiovasc Surg **144**(4): 762-770.

Cannon, C. P., M. A. Blazing, R. P. Giugliano, A. McCagg, J. A. White, P. Theroux, H. Darius, B. S. Lewis, T. O. Ophuis, J. W. Jukema, G. M. De Ferrari, W. Ruzylo, P. De Lucca, K. Im, E. A. Bohula, C. Reist, S. D. Wiviott, A. M. Tershakovec, T. A. Musliner, E. Braunwald, R. M. Califf and I.-I. Investigators (2015). "Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes." N Engl J Med **372**(25): 2387-2397.

Capone, G., N. M. Wolf, B. Meyer and S. G. Meister (1985). "Frequency of intracoronary filling defects by angiography in angina pectoris at rest." Am J Cardiol **56**(7): 403-406.
Critchley, J. and S. Capewell (2004). "Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease." Cochrane Database Syst Rev(1): CD003041.

ClinicalTrials.gov (2016). "Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting (REDUAL-PCI)". Verfügbar auf <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164864>, aufgerufen am 12.06.2016.

Collet, J. P., T. Cuisset, G. Range, G. Cayla, S. Elhadad, C. Pouillot, P. Henry, P. Motreff, D. Carrie, Z. Boueri, L. Belle, E. Van Belle, H. Rousseau, P. Aubry, J. Monsegu, P. Sabouret, S. A. O'Connor, J. Abtan, M. Kerneis, C. Saint-Etienne, O. Barthelemy, F. Beygui, J. Silvain, E. Vicaut, G. Montalescot and A. Investigators (2012). "Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting." N Engl J Med **367**(22): 2100-2109.

Colombo, A., J. Drzewiecki, A. Banning, E. Grube, K. Hauptmann, S. Silber, D. Dudek, S. Fort, F. Schiele, K. Zmudka, G. Guagliumi, M. E. Russell and T. I. S. Group (2003). "Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions." Circulation **108**(7): 788-794.

Critchley, J. and S. Capewell (2004). "Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease." Cochrane Database Syst Rev(1): CD003041.

Cuisset, T., G. Cayla, C. Frere, J. Quilici, R. Poyet, B. Gaborit, L. Bali, P. E. Morange, M. C. Alessi and J. L. Bonnet (2009). "Predictive value of post-treatment platelet reactivity for occurrence of post-discharge bleeding after non-ST elevation acute coronary syndrome. Shifting from antiplatelet resistance to bleeding risk assessment?" EuroIntervention **5**(3): 325-329.

Cutlip, D. E., D. S. Baim, K. K. Ho, J. J. Popma, A. J. Lansky, D. J. Cohen, J. P. Carrozza, Jr., M. S. Chauhan, O. Rodriguez and R. E. Kuntz (2001). "Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials." Circulation **103**(15): 1967-1971.

Cutlip, D. E., S. Windecker, R. Mehran, A. Boam, D. J. Cohen, G. A. van Es, P. G. Steg, M. A. Morel, L. Mauri, P. Vranckx, E. McFadden, A. Lansky, M. Hamon, M. W. Krucoff, P. W. Serruys and C. Academic Research (2007). "Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions." Circulation **115**(17): 2344-2351.

Davi, G. and C. Patrono (2007). "Platelet activation and atherothrombosis." N Engl J Med **357**(24): 2482-2494.

Dewilde, W. J., T. Oirbans, F. W. Verheugt, J. C. Kelder, B. J. De Smet, J. P. Herrman, T. Adriaenssens, M. Vrolix, A. A. Heestermans, M. M. Vis, J. G. Tijssen, A. W. van 't Hof, J. M. ten Berg and W. s. investigators (2013). "Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial." Lancet **381**(9872): 1107-1115.

Emond, M., M. B. Mock, K. B. Davis, L. D. Fisher, D. R. Holmes, Jr., B. R. Chaitman, G. C. Kaiser, E. Alderman and T. Killip, 3rd (1994). "Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry." Circulation **90**(6): 2645-2657.

Estruch, R., E. Ros and M. A. Martinez-Gonzalez (2013). "Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease." N Engl J Med **369**(7): 676-677.

European Heart Rhythm, A., S. European Association for Cardio-Thoracic, A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Y. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I. C. Van Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. De Caterina, J. De Sutter, A. Goette, B. Gorenek, M. Haldal, S. H. Hohloser, P. Kolh, J. Y. Le Heuzey, P. Ponikowski, F. H. Rutten and E. S. C. C. f. P. Guidelines (2010). "Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)." Europace **12**(10): 1360-1420.

Farid, N. A., R. L. Smith, T. A. Gillespie, T. J. Rash, P. E. Blair, A. Kurihara and M. J. Goldberg (2007). "The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans." Drug Metab Dispos **35**(7): 1096-1104.

Faxon, D. P., J. W. Eikelboom, P. B. Berger, D. R. Holmes, D. L. Bhatt, D. J. Moliterno, R. C. Becker and D. J. Angiolillo (2011). "Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective." Thromb Haemost **106**(4): 572-584.

Frey, P., D. D. Waters, D. A. DeMicco, A. Breazna, L. Samuels, A. Pipe, C. C. Wun and N. L. Benowitz (2011). "Impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medical therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trials)." Am J Cardiol **107**(2): 145-150.

Friberg, L., N. Hammar and M. Rosenqvist (2010). "Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation." Eur Heart J **31**(8): 967-975.

Gibson, C. M., R. Mehran, C. Bode, J. Halperin, F. Verheugt, P. Wildgoose, M. van Eickels, G. Y. Lip, M. Cohen, S. Husted, E. Peterson and K. Fox (2015). "An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI)." Am

Heart J **169**(4): 472-478 e475.

Gibson, E. M. Antman and T.-T. Investigators (2007). "Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes." N Engl J Med **357**(20): 2001-2015.

Gilard, M., B. Arnaud, J. C. Cornily, G. Le Gal, K. Lacut, G. Le Calvez, J. Mansourati, D. Mottier, J. F. Abgrall and J. Bosch (2008). "Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study." J Am Coll Cardiol **51**(3): 256-260.

Go, A. S., E. M. Hylek, K. A. Phillips, Y. Chang, L. E. Henault, J. V. Selby and D. E. Singer (2001). "Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study." JAMA **285**(18): 2370-2375.

Group, S. R., J. T. Wright, Jr., J. D. Williamson, P. K. Whelton, J. K. Snyder, K. M. Sink, M. V. Rocco, D. M. Reboussin, M. Rahman, S. Oparil, C. E. Lewis, P. L. Kimmel, K. C. Johnson, D. C. Goff, Jr., L. J. Fine, J. A. Cutler, W. C.ushman, A. K. Cheung and W. T. Ambrosius (2015). "A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control." N Engl J Med **373**(22): 2103-2116.

Hammermeister, K. E., T. A. DeRouen and H. T. Dodge (1979). "Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations." Circulation **59**(3): 421-430.

Hansen, M. L., R. Sorensen, M. T. Clausen, M. L. Fog-Petersen, J. Raunso, N. Gadsboll, G. H. Gislason, F. Folke, S. S. Andersen, T. K. Schramm, S. Z. Abildstrom, H. E. Poulsen, L. Kober and C. Torp-Pedersen (2010). "Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation." Arch Intern Med **170**(16): 1433-1441.

Hart, R. G., L. A. Pearce and M. I. Aguilar (2007). "Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation." Ann Intern Med **146**(12): 857-867.

Heeringa, J., D. A. van der Kuip, A. Hofman, J. A. Kors, G. van Herpen, B. H. Stricker, T. Stijnen, G. Y. Lip and J. C. Witteman (2006). "Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study." Eur Heart J **27**(8): 949-953.

Hollopeter, G., H. M. Jantzen, D. Vincent, G. Li, L. England, V. Ramakrishnan, R. B. Yang, P. Nurden, A. Nurden, D. Julius and P. B. Conley (2001). "Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs." Nature **409**(6817): 202-207.

Holmes, D. R., Jr., D. J. Kereiakes, N. S. Kleiman, D. J. Moliterno, G. Patti and C. L. Grines (2009). "Combining antiplatelet and anticoagulant therapies." J Am Coll Cardiol **54**(2): 95-109.

International Diabetes Federation Guideline Development, G. (2014). "Global guideline for type 2 diabetes." Diabetes Res Clin Pract **104**(1): 1-52.

Investigators, A. W. G. o. t. A., S. Connolly, J. Pogue, R. Hart, M. Pfeffer, S. Hohnloser, S. Chrolavicius, M. Pfeffer, S. Hohnloser and S. Yusuf (2006). "Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial." Lancet **367**(9526): 1903-1912.

Investigators, C.-O., S. R. Mehta, J. P. Bassand, S. Chrolavicius, R. Diaz, J. W. Eikelboom, K. A. Fox, C. B. Granger, S. Jolly, C. D. Joyner, H. J. Rupprecht, P. Widimsky, R. Afzal, J. Pogue and S. Yusuf (2010). "Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes." N Engl J Med **363**(10): 930-942.

Ishizaki, T. and Y. Horai (1999). "Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole." Aliment Pharmacol Ther **13 Suppl 3**:

27-36.

Jackson, L. R., 2nd, C. Ju, M. Zettler, J. C. Messenger, D. J. Cohen, G. W. Stone, B. A. Baker, M. Effron, E. D. Peterson and T. Y. Wang (2015). "Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Receiving an Oral Anticoagulant and Dual Antiplatelet Therapy: A Comparison of Clopidogrel Versus Prasugrel From the TRANSLATE-ACS Study." JACC Cardiovasc Interv **8**(14): 1880-1889.

Juul-Moller, S., N. Edvardsson, B. Jahnmatz, A. Rosen, S. Sorensen and R. Omblus (1992). "Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group." Lancet **340**(8833): 1421-1425.

Kappetein, A. P., T. E. Feldman, M. J. Mack, M. C. Morice, D. R. Holmes, E. Stahle, K. D. Dawkins, F. W. Mohr, P. W. Serruys and A. Colombo (2011). "Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial." Eur Heart J **32**(17): 2125-2134.

Karjalainen, P. P., P. Porela, A. Ylitalo, S. Vikman, K. Nyman, M. A. Vaittinen, T. J. Airaksinen, M. Niemela, T. Vahlberg and K. E. Airaksinen (2007). "Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting." Eur Heart J **28**(6): 726-732.

Kazui, M., Y. Nishiya, T. Ishizuka, K. Hagihara, N. A. Farid, O. Okazaki, T. Ikeda and A. Kurihara (2010). "Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite." Drug Metab Dispos **38**(1): 92-99.

Knecht, S., C. Oelschlager, T. Duning, H. Lohmann, J. Albers, C. Stehling, W. Heindel, G. Breithardt, K. Berger, E. B. Ringelstein, P. Kirchhof and H. Wersching (2008). "Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy." Eur Heart J **29**(17): 2125-2132.

Konstantinides, S. V., A. Torbicki, G. Agnelli, N. Danchin, D. Fitzmaurice, N. Galie, J. S. Gibbs, M. V. Huisman, M. Humbert, N. Kucher, I. Lang, M. Lankeit, J. Lekakis, C. Maack, E. Mayer, N. Meneveau, A. Perrier, P. Pruszczyk, L. H. Rasmussen, T. H. Schindler, P. Svitil, A. Vonk Noordegraaf, J. L. Zamorano, M. Zompatori, D. Task Force for the and C. Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of (2014). "2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism." Eur Heart J **35**(43): 3033-3069, 3069a-3069k.

Levine, G. N., E. R. Bates, J. C. Blankenship, S. R. Bailey, J. A. Bittl, B. Cercek, C. E. Chambers, S. G. Ellis, R. A. Guyton, S. M. Hollenberg, U. N. Khot, R. A. Lange, L. Mauri, R. Mehran, I. D. Moussa, D. Mukherjee, B. K. Nallamothu, H. H. Ting, F. American College of Cardiology, G. American Heart Association Task Force on Practice, A. Society for Cardiovascular and Interventions (2011). "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**(24): e44-122.

Lip, G. Y., L. Frison, J. L. Halperin and D. A. Lane (2010). "Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort." Stroke **41**(12): 2731-2738.

Lip, G. Y., K. Huber, F. Andreotti, H. Arnesen, J. K. Airaksinen, T. Cuisset, P. Kirchhof, F. Marin and T. Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on (2010). "Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary--a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)." Eur Heart J **31**(11): 1311-1318.

Lip, G. Y., R. Nieuwlaat, R. Pisters, D. A. Lane and H. J. Crijns (2010). "Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a

novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation." Chest **137**(2): 263-272.

Lip, G. Y., S. Windecker, K. Huber, P. Kirchhof, F. Marin, J. M. Ten Berg, K. G. Haeusler, G. Boriani, D. Capodanno, M. Gilard, U. Zeymer, D. Lane, R. Document, R. F. Storey, H. Bueno, J. P. Collet, L. Fauchier, S. Halvorsen, M. Lettino, J. Morais, C. Mueller, T. S. Potpara, L. H. Rasmussen, A. Rubboli, J. Tamargo, M. Valgimigli and J. L. Zamorano (2014). "Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)." Eur Heart J **35**(45): 3155-3179.

Lloyd-Jones, D. M., T. J. Wang, E. P. Leip, M. G. Larson, D. Levy, R. S. Vasan, R. B. D'Agostino, J. M. Massaro, A. Beiser, P. A. Wolf and E. J. Benjamin (2004). "Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study." Circulation **110**(9): 1042-1046.

Mark, D. B., C. L. Nelson, R. M. Califf, F. E. Harrell, Jr., K. L. Lee, R. H. Jones, D. F. Fortin, R. S. Stack, D. D. Glower, L. R. Smith and et al. (1994). "Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty." Circulation **89**(5): 2015-2025.

Martischinig, A. M., J. Mehilli, J. Pollak, T. Petzold, A. K. Fiedler, K. Mayer, S. Schulz-Schupke, D. Sibbing, S. Massberg, A. Kastrati and N. Sarafoff (2015). "Impact of Dabigatran versus Phenprocoumon on ADP Induced Platelet Aggregation in Patients with Atrial Fibrillation with or without Concomitant Clopidogrel Therapy (the Dabi-ADP-1 and Dabi-ADP-2 Trials)." Biomed Res Int **2015**: 798486.

Mock, M. B., I. Ringqvist, L. D. Fisher, K. B. Davis, B. R. Chaitman, N. T. Kouchoukos, G. C. Kaiser, E. Alderman, T. J. Ryan, R. O. Russell, Jr., S. Mullin, D. Fray and T. Killip, 3rd

(1982). "Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry." Circulation **66**(3): 562-568.

Mohr, F. W., M. C. Morice, A. P. Kappetein, T. E. Feldman, E. Stahle, A. Colombo, M. J. Mack, D. R. Holmes, Jr., M. A. Morel, N. Van Dyck, V. M. Houle, K. D. Dawkins and P. W. Serruys (2013). "Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial." Lancet **381**(9867): 629-638.

Morice, M. C., P. W. Serruys, J. E. Sousa, J. Fajadet, E. Ban Hayashi, M. Perin, A. Colombo, G. Schuler, P. Barragan, G. Guagliumi, F. Molnar, R. Falotico and R. S. G. R. S. w. t. S.-C. B. V. B.-E. S. i. t. T. o. P. w. d. N. N. C. A. Lesions (2002). "A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization." N Engl J Med **346**(23): 1773-1780.

Muller, I., S. Massberg, W. Zierhut, C. Binz, A. Schuster, S. Rudiger-von Hoch, S. Braun and M. Gawaz (2002). "Effects of aspirin and clopidogrel versus oral anticoagulation on platelet function and on coagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation (CLAFIB)." Pathophysiol Haemost Thromb **32**(1): 16-24.

Nguyen, M. C., Y. L. Lim, A. Walton, J. Lefkovits, G. Agnelli, S. G. Goodman, A. Budaj, D. C. Gulba, J. Allegrone, D. Brieger and G. Investigators (2007). "Combining warfarin and antiplatelet therapy after coronary stenting in the Global Registry of Acute Coronary Events: is it safe and effective to use just one antiplatelet agent?" Eur Heart J **28**(14): 1717-1722.

Nicholls, S. J., A. Hsu, K. Wolski, B. Hu, O. Bayturan, A. Lavoie, K. Uno, E. M. Tuzcu and S. E. Nissen (2010). "Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome." J Am Coll Cardiol **55**(21): 2399-2407.

Nishimura, R. A., C. M. Otto, R. O. Bonow, B. A. Carabello, J. P. Erwin, 3rd, R. A. Guyton, P. T. O'Gara, C. E. Ruiz, N. J. Skubas, P. Sorajja, T. M. Sundt, 3rd, J. D. Thomas and A. A. T. F. Members (2014). "2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines." Circulation **129**(23): e521-643.

Ong, A. T., A. Hoye, J. Aoki, C. A. van Mieghem, G. A. Rodriguez Granillo, K. Sonnenschein, E. Regar, E. P. McFadden, G. Sianos, W. J. van der Giessen, P. P. de Jaegere, P. de Feyter, R. T. van Domburg and P. W. Serruys (2005). "Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation." J Am Coll Cardiol **45**(6): 947-953.

Otaki, Y., H. Gransar, D. S. Berman, V. Y. Cheng, D. Dey, F. Y. Lin, S. Achenbach, M. Al-Mallah, M. J. Budoff, F. Cademartiri, T. Q. Callister, H. J. Chang, K. Chinnaiyan, B. J. Chow, A. Delago, M. Hadamitzky, J. Hausleiter, P. Kaufmann, E. Maffei, G. Raff, L. J. Shaw, T. C. Villines, A. Dunning and J. K. Min (2013). "Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry)." Am J Cardiol **111**(8): 1081-1086.

Park, S. J., Y. H. Kim, D. W. Park, S. C. Yun, J. M. Ahn, H. G. Song, J. Y. Lee, W. J. Kim, S. J. Kang, S. W. Lee, C. W. Lee, S. W. Park, C. H. Chung, J. W. Lee, D. S. Lim, S. W. Rha, S. G. Lee, H. C. Gwon, H. S. Kim, I. H. Chae, Y. Jang, M. H. Jeong, S. J. Tahk and K. B. Seung (2011). "Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease." N Engl J Med **364**(18): 1718-1727.

Pekkanen, J., S. Linn, G. Heiss, C. M. Suchindran, A. Leon, B. M. Rifkind and H. A. Tyroler (1990). "Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease." N Engl J Med **322**(24): 1700-1707.

Perk, J., G. De Backer, H. Gohlke, I. Graham, Z. Reiner, W. M. Verschuren, C. Albus, P. Benlian, G. Boysen, R. Cifkova, C. Deaton, S. Ebrahim, M. Fisher, G. Germano, R. Hobbs, A. Hoes, S. Karadeniz, A. Mezzani, E. Prescott, L. Ryden, M. Scherer, M. Syvanne, W. J. Op Reimer, C. Vrints, D. Wood, J. L. Zamorano, F. Zannad, P. European Association for Cardiovascular and Rehabilitation (2012). "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)." Int J

Behav Med **19**(4): 403-488.

Piepoli, C. Pirlet, J. L. Pomar, N. Reifart, F. L. Ribichini, M. J. Schalij, P. Sergeant, P. W. Serruys, S. Silber, M. Sousa Uva and D. Taggart (2010). "Guidelines on myocardial revascularization." Eur J Cardiothorac Surg **38 Suppl**: S1-S52.

Price, M. J., P. B. Berger, P. S. Teirstein, J. F. Tanguay, D. J. Angiolillo, D. Spriggs, S. Puri, M. Robbins, K. N. Garratt, O. F. Bertrand, M. E. Stillabower, J. R. Aragon, D. E. Kandzari, C. T. Stinis, M. S. Lee, S. V. Manoukian, C. P. Cannon, N. J. Schork, E. J. Topol and G. Investigators (2011). "Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial." JAMA **305**(11): 1097-1105.

Reiner, Z., A. L. Catapano, G. De Backer, I. Graham, M. R. Taskinen, O. Wiklund, S. Agewall, E. Alegria, M. J. Chapman, P. Durrington, S. Erdine, J. Halcox, R. H. Hobbs, J. K. Kjekshus, P. Perrone Filardi, G. Riccardi, R. F. Storey, W. David and C. Clinical Practice Guidelines Committee of the Spanish Society of (2011). "[ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]." Rev Esp Cardiol **64**(12): 1168 e1161-1168 e1160.

Rossini, R., G. Musumeci, C. Lettieri, M. Molfese, L. Mihalcsik, P. Mantovani, V. Sirbu, T. A. Bass, F. Della Rovere, A. Gavazzi and D. J. Angiolillo (2008). "Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy." Am J Cardiol **102**(12): 1618-1623.

Roffi, M., C. Patrono, J. P. Collet, C. Mueller, M. Valgimigli, F. Andreotti, J. J. Bax, M. A. Borger, C. Brotons, D. P. Chew, B. Gencer, G. Hasenfuss, K. Kjeldsen, P. Lancellotti, U. Landmesser, J. Mehilli, D. Mukherjee, R. F. Storey, S. Windecker, H. Baumgartner, O. Gaemperli, S. Achenbach, S. Agewall, L. Badimon, C. Baigent, H. Bueno, R. Bugiardini, S. Carerj, F. Casselman, T. Cuisset, C. Erol, D. Fitzsimons, M. Halle, C. Hamm, D. Hildick-Smith, K. Huber, E. Iliodromitis, S. James, B. S. Lewis, G. Y. Lip, M. F. Piepoli, D. Richter, T. Rosemann, U. Sechtem, P. G. Steg, C. Vrints and J. Luis Zamorano (2016). "2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute

Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." Eur Heart J **37**(3): 267-315.

Ruiz-Nodar, J. M., F. Marin, J. A. Hurtado, J. Valencia, E. Pinar, J. Pineda, J. R. Gimeno, F. Sogorb, M. Valdes and G. Y. Lip (2008). "Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis." J Am Coll Cardiol **51**(8): 818-825.

Sarafoff, N., R. A. Byrne and D. Sibbing (2012). "Clinical use of clopidogrel." Curr Pharm Des **18**(33): 5224-5239.

Sarafoff, N., G. Ndrepepa, J. Mehilli, K. Dorrlor, S. Schulz, R. Iijima, R. Byrne, A. Schomig and A. Kastrati (2008). "Aspirin and clopidogrel with or without phenprocoumon after drug eluting coronary stent placement in patients on chronic oral anticoagulation." J Intern Med **264**(5): 472-480.

Sarno, G., B. Lagerqvist, O. Frobert, J. Nilsson, G. Olivecrona, E. Omerovic, N. Saleh, D. Venetanos and S. James (2012). "Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR)." Eur Heart J **33**(5): 606-613.

Savi, P., J. M. Pereillo, M. F. Uzabiaga, J. Combalbert, C. Picard, J. P. Maffrand, M. Pascal and J. M. Herbert (2000). "Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel." Thromb Haemost **84**(5): 891-896.

Schnabel, R. B., S. Wilde, P. S. Wild, T. Munzel and S. Blankenberg (2012). "Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population." Dtsch Arztebl Int **109**(16): 293-299.

Schomig, A., N. Sarafoff and M. Seyfarth (2009). "Triple antithrombotic management after

stent implantation: when and how?" Heart **95**(15): 1280-1285.

Schulz, S., T. Schuster, J. Mehilli, R. A. Byrne, J. Ellert, S. Massberg, J. Goedel, O. Bruskina, K. Ulm, A. Schomig and A. Kastrati (2009). "Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period." Eur Heart J **30**(22): 2714-2721.

Serruys, P. W., M. C. Morice, A. P. Kappetein, A. Colombo, D. R. Holmes, M. J. Mack, E. Stahle, T. E. Feldman, M. van den Brand, E. J. Bass, N. Van Dyck, K. Leadley, K. D. Dawkins, F. W. Mohr and S. Investigators (2009). "Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease." N Engl J Med **360**(10): 961-972.

Sibbing, D., S. Braun, S. Jawansky, W. Vogt, J. Mehilli, A. Schomig, A. Kastrati and N. von Beckerath (2008). "Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment." Thromb Haemost **99**(1): 121-126.

Sibbing, D., S. Braun, T. Morath, J. Mehilli, W. Vogt, A. Schomig, A. Kastrati and N. von Beckerath (2009). "Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis." J Am Coll Cardiol **53**(10): 849-856.

Sibbing, D., R. A. Byrne, I. Bernlochner and A. Kastrati (2011). "High platelet reactivity and clinical outcome - fact and fiction." Thromb Haemost **106**(2): 191-202.

Sibbing, D., S. Schulz, S. Braun, T. Morath, J. Stegherr, J. Mehilli, A. Schomig, N. von Beckerath and A. Kastrati (2010). "Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement." J Thromb Haemost **8**(2): 250-256.

Sibbing, D., S. R. Steinhubl, S. Schulz, A. Schomig and A. Kastrati (2010). "Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window." J Am Coll Cardiol **56**(4): 317-318.

Sibbing, D., N. von Beckerath, T. Morath, J. Stegherr, J. Mehilli, N. Sarafoff, S. Braun, S. Schulz, A. Schomig and A. Kastrati (2010). "Oral anticoagulation with coumarin derivatives and antiplatelet effects of clopidogrel." Eur Heart J **31**(10): 1205-1211.

Sorensen, R., M. L. Hansen, S. Z. Abildstrom, A. Hvelplund, C. Andersson, C. Jorgensen, J. K. Madsen, P. R. Hansen, L. Kober, C. Torp-Pedersen and G. H. Gislason (2009). "Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data." Lancet **374**(9706): 1967-1974.

Statistisches Bundesamt Deutschland (2014). "Todesursachen". Verfügbar auf <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html#Tabellen>, abgerufen am: 13.03.2016.

Stettler, C., S. Wandel, S. Allemann, A. Kastrati, M. C. Morice, A. Schomig, M. E. Pfisterer, G. W. Stone, M. B. Leon, J. S. de Lezo, J. J. Goy, S. J. Park, M. Sabate, M. J. Suttorp, H. Kelbaek, C. Spaulding, M. Menichelli, P. Vermeersch, M. T. Dirksen, P. Cervinka, A. S. Petronio, A. J. Nordmann, P. Diem, B. Meier, M. Zwahlen, S. Reichenbach, S. Trelle, S. Windecker and P. Juni (2007). "Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis." Lancet **370**(9591): 937-948.

Stewart, S., C. L. Hart, D. J. Hole and J. J. McMurray (2001). "Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study." Heart **86**(5): 516-521.

Stewart, S., C. L. Hart, D. J. Hole and J. J. McMurray (2002). "A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study." Am J Med **113**(5): 359-364.

Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of, C., S. the European Association for Cardio-Thoracic, I. European Association for Percutaneous

Cardiovascular, P. Kolh, W. Wijns, N. Danchin, C. Di Mario, V. Falk, T. Folliguet, S. Garg, K. Huber, S. James, J. Knuuti, J. Lopez-Sendon, J. Marco, L. Menicanti, M. Ostojic, M. F. Trenk, D., G. W. Stone, M. Gawaz, A. Kastrati, D. J. Angiolillo, U. Muller, G. Richardt, J. A. Jakubowski and F. J. Neumann (2012). "A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study." J Am Coll Cardiol **59**(24): 2159-2164.

Task Force on the management of, S. T. s. e. a. m. i. o. t. E. S. o. C., P. G. Steg, S. K. James, D. Atar, L. P. Badano, C. Blomstrom-Lundqvist, M. A. Borger, C. Di Mario, K. Dickstein, G. Ducrocq, F. Fernandez-Aviles, A. H. Gershlick, P. Giannuzzi, S. Halvorsen, K. Huber, P. Juni, A. Kastrati, J. Knuuti, M. J. Lenzen, K. W. Mahaffey, M. Valgimigli, A. van 't Hof, P. Widimsky and D. Zahger (2012). "ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation." Eur Heart J **33**(20): 2569-2619.

Torracca, M. Valgimigli, W. Wijns and A. Witkowski (2014). "[2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization]." Kardiol Pol **72**(12): 1253-1379.

Trenk, D., G. W. Stone, M. Gawaz, A. Kastrati, D. J. Angiolillo, U. Muller, G. Richardt, J. A. Jakubowski and F. J. Neumann (2012). "A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study." J Am Coll Cardiol **59**(24): 2159-2164.

Umpierrez, G. E., R. Hellman, M. T. Korytkowski, M. Kosiborod, G. A. Maynard, V. M. Montori, J. J. Seley, G. Van den Berghe and S. Endocrine (2012). "Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline." J Clin Endocrinol Metab **97**(1): 16-38.

Urban, P., I. T. Meredith, A. Abizaid, S. J. Pocock, D. Carrie, C. Naber, J. Lipiecki, G. Richardt, A. Iniguez, P. Brunel, M. Valdes-Chavarri, P. Garot, S. Talwar, J. Berland, M.

Abdellaoui, F. Eberli, K. Oldroyd, R. Zambahari, J. Gregson, S. Greene, H. P. Stoll, M. C. Morice and L. F. Investigators (2015). "Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk." N Engl J Med **373**(21): 2038-2047.

Valgimigli, M., G. Campo, M. Monti, P. Vranckx, G. Percoco, C. Tumscitz, F. Castriota, F. Colombo, M. Tebaldi, G. Fuca, M. Kubbaheh, E. Cangiano, M. Minarelli, A. Scalone, C. Cavazza, A. Frangione, M. Borghesi, J. Marchesini, G. Parrinello, R. Ferrari and I. Prolonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading Stent-Induced Intimal Hyperplasia Study (2012). "Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial." Circulation **125**(16): 2015-2026.

Windecker, S., P. Kolh, F. Alfonso, J. P. Collet, J. Cremer, V. Falk, G. Filippatos, C. Hamm, S. J. Head, P. Juni, A. P. Kappetein, A. Kastrati, J. Knuuti, U. Landmesser, G. Laufer, F. J. Neumann, D. J. Richter, P. Schauerte, M. Sousa Uva, G. G. Stefanini, D. P. Taggart, L. Torracca, M. Valgimigli, W. Wijns and A. Witkowski (2014). "2014 ESC/EACTS 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) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)." Eur Heart J **35**(37): 2541-2619.

Windecker, S., P. Kolh, F. Alfonso, J. P. Collet, J. Cremer, V. Falk, G. Filippatos, C. Hamm, S. J. Head, P. Juni, A. P. Kappetein, A. Kastrati, J. Knuuti, U. Landmesser, G. Laufer, F. J. Neumann, D. J. Richter, P. Schauerte, M. S. Uva, G. G. Stefanini, D. P. Taggart, L. Wiviott, S. D., E. Braunwald, C. H. McCabe, G. Montalescot, W. Ruzyllo, S. Gottlieb, F. J. Neumann, D. Ardissino, S. De Servi, S. A. Murphy, J. Riesmeyer, G. Weerakkody, C. M. Gibson, E. M. Antman and T.-T. Investigators (2007). "Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes." N Engl J Med **357**(20): 2001-2015.

Wiviott, S. D., E. Braunwald, C. H. McCabe, G. Montalescot, W. Ruzyllo, S. Gottlieb, F. J. Neumann, D. Ardissino, S. De Servi, S. A. Murphy, J. Riesmeyer, G. Weerakkody, C. M. Gibson, E. M. Antman and T.-T. Investigators (2007). "Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes." N Engl J Med **357**(20): 2001-2015.

Wiviott, S. D., E. Braunwald, C. H. McCabe, G. Montalescot, W. Ruzylo, S. Gottlieb, F. J. Neumann, D. Ardissino, S. De Servi, S. A. Murphy, J. Riesmeyer, G. Weerakkody, C. M. Williams, E. T., K. O. Jones, G. D. Ponsler, S. M. Lowery, E. J. Perkins, S. A. Wrighton, K. J. Ruterbories, M. Kazui and N. A. Farid (2008). "The biotransformation of prasugrel, a new thienopyridine prodrug, by the human carboxylesterases 1 and 2." Drug Metab Dispos **36**(7): 1227-1232.

Wiviott, S. D., D. Trenk, A. L. Frelinger, M. O'Donoghue, F. J. Neumann, A. D. Michelson, D. J. Angiolillo, H. Hod, G. Montalescot, D. L. Miller, J. A. Jakubowski, R. Cairns, S. A. Murphy, C. H. McCabe, E. M. Antman, E. Braunwald and P.-T. Investigators (2007). "Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial." Circulation **116**(25): 2923-2932.

You, J. J., D. E. Singer, P. A. Howard, D. A. Lane, M. H. Eckman, M. C. Fang, E. M. Hylek, S. Schulman, A. S. Go, M. Hughes, F. A. Spencer, W. J. Manning, J. L. Halperin, G. Y. Lip and P. American College of Chest (2012). "Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines." Chest **141**(2 Suppl): e531S-575S.

Yusuf, S., J. Wittes and L. Friedman (1988). "Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction." JAMA **260**(14): 2088-2093.

Zhao, H. J., Z. T. Zheng, Z. H. Wang, S. H. Li, Y. Zhang, M. Zhong and W. Zhang (2011). ""Triple therapy" rather than "triple threat": a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment." Chest **139**(2): 260-270.

7. Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Adnan Kastrati für die großzügige Bereitstellung meines Themas. Ebenso möchte ich mich bei meinem akademischen Betreuer Priv.-Doz. Dr. med. Nikolaus Sarafoff für die sehr gute Betreuung meiner Dissertation bedanken. Mein weiterer Dank gilt den Sekretärinnen und MTAs der Arbeitsgruppe, die mich während meiner Zeit als Doktorandin am Deutschen Herzzentrum München unterstützt und angelernt haben und ebenso allen anderen Ärzten der Arbeitsgruppe und den Mitarbeitern des Deutschen Herzzentrums München und der 1. Medizinischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar München.

8. Lebenslauf

Name: Jill Wealer

Geboren: am 14.09.1986 in Luxemburg

Staatsangehörigkeit: luxemburgisch

Studium:

10/2006-03/2009: Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians- Universität München

03/2009: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

04/2009-11/2013: Medizinstudium an der Technischen Universität München

11/2013: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktika und Famulaturen:

Krankenpflegepraktikum: 30 Tage im Hôpital St. Louis in Ettelbrück, Luxemburg (2007)
60 Tage im Hôpital Kirchberg in Luxemburg (2008)

Neurologie: Hôpital St. Louis in Ettelbrück, Luxemburg,
Dr. med. Michel Hoffmann (2009)

Gastroenterologie: Rotkreuzklinikum München, Prof. Dr. med Peter Born (2010)

Kardiologie: Klinikum Bogenhausen München,
Prof. Dr. med. Ellen Hoffmann (2011)

Allgemeinmedizin: Allgemeinarztpraxis München,
Dr. med. Yvonne de Mas-Schaich (2011)

Praktisches Jahr:

Pharmakologie: Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Technischen Universität München, Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Engelhardt

Innere Medizin: Klinikum Bogenhausen München,
Prof. Dr. med. Wolfgang Schepp (Gastroenterologie)

Dr. med. Sebastian Gallenberg (Pneumologie)

Chirurgie: Rotkreuzklinikum München, Prof. Dr. med. Michael Schoenberg

Facharztausbildung:

Seit 01.05.2014: Assistenzärztin
Klinikum St. Elisabeth Straubing
2. Medizinische Abteilung
Kardiologie, Pneumologie, Nephrologie und
Konservative Intensivmedizin
Prof. Dr. med. Sebastian Maier

01.02.-30.04.2015: Rotation interdisziplinäre Notaufnahme

Seit 01.07.2016: Rotation konservative Intensivmedizin

Fortbildungen:

Mai 2015: Notarztkurs (80h) in München

August 2015: Grundkurs Echokardiographie in Würzburg

März 2016: Internistische Intensivmedizin in Würzburg

April 2016: Ultraschallgrundkurs Abdomen und Retroperitoneum in
München