



# **TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen

(Direktor: Prof. Dr. H. Schunkert)

## **Prozedurbedingte Blutungen bei elektiven perkutanen Koronarinterventionen**

**Tilman Stephan**

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. E. J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. A. Kastrati  
2. Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 12.12.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.10.2017 angenommen.

... für meinen Opa Herbert Stephan (\* 21.12.1925 - † 23.11.2014)

**„Was ein Mensch an Gutem in die Welt hinausgibt, geht nicht verloren.“**

Albert Schweizer

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>III</b>
<b>STUDIENVERZEICHNIS .....</b>	<b>V</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>VI</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>VII</b>
<b>1 EINFÜHRUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 Stabile koronare Herzkrankheit .....	1
1.1.1 Epidemiologie und Definition.....	1
1.1.2 Therapiemanagement.....	2
1.2 Prozedurbedingte Blutungskomplikation .....	6
1.2.1 Epidemiologie .....	6
1.2.2 Blutungsdefinitionen.....	7
1.2.3 Blutungsdefinition nach BARC .....	9
1.2.4 Prognostische Bedeutung.....	12
1.2.5 Prädiktoren, Risikostratifikation und Vermeidungsstrategien ....	13
1.2.6 Wirkmechanismen zwischen Blutung und Morbidität/Mortalität	16
<b>2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....</b>	<b>19</b>
<b>3 METHODIK UND DATENERHEBUNG.....</b>	<b>20</b>
3.1 Studienpopulation und Studienprotokoll .....	20
3.1.1 Kurzbeschreibung der zugrundeliegenden Studien .....	21
3.1.2 PCI und antithrombotische Begleittherapie .....	23
3.2 Studienendpunkte.....	26
3.3 Definitionen .....	26
3.4 Patientennachsorge (Follow-up).....	28
3.5 Statistische Analyse .....	30

---

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>32</b>
4.1	Patientencharakteristika .....	32
4.2	Einteilung der Blutungsereignisse .....	34
4.2.1	Einteilung nach BARC.....	34
4.2.2	Einteilung nach antithrombotischer Pharmakotherapie .....	34
4.2.3	Einteilung nach Blutungslokalisierung.....	35
4.3	Prädiktoren einer prozedurbedingten Blutung .....	37
4.4	Studienendpunkte.....	38
4.4.1	1-Jahres-Mortalität .....	38
4.4.2	Nicht tödlicher Myokardinfarkt.....	40
4.5	Zusammenhang zwischen einer Blutung und dem klinischen Outcome nach Adjustierung im multivariaten Modell .....	42
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>44</b>
<b>6</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG .....</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>50</b>
<b>9</b>	<b>PUBLIKATION.....</b>	<b>61</b>
<b>10</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>62</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>a</b>	Jahr
<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>ACE</b>	Angiotensin Converting Enzyme
<b>ACS</b>	Acute coronary syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
<b>Adj.</b>	Adjustiert
<b>ADP</b>	Adenosindiphosphat
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>AMI</b>	Acute myocardial infarction (Akuter Myokardinfarkt)
<b>AP</b>	Angina pectoris
<b>aPTT</b>	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
<b>ARC</b>	Academic Research Consortium
<b>AS</b>	Access site (an der Punktionsstelle)
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure
<b>BARC</b>	Bleeding Academic Research Consortium
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>BMS</b>	Bare-metal Stent (unbeschichteter Stent)
<b>CABG</b>	Coronary artery bypass graft (Aortokoronarer Bypass)
<b>CCS</b>	Canadian Cardiovascular Society
<b>CK</b>	Kreatinkinase
<b>CRP</b>	C-reaktives Protein
<b>d</b>	Tag
<b>DAT</b>	Dual antiplatelet therapy (Duale antithrombotische Therapie)
<b>DES</b>	Drug-eluting Stent (Medikamentenfreisetzender Stent)
<b>D.m.</b>	Diabetes mellitus
<b>Dx</b>	Diagnostisch
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>EK</b>	Erythrozytenkonzentrat
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>GP IIb/IIIa</b>	Glykoprotein IIb/IIIa
<b>GPI</b>	Glykoprotein-Inhibitor
<b>GU</b>	Genitourinary (Urogenital)
<b>Hb</b>	Hämoglobin

---

<b>HF</b>	Herzfrequenz
<b>Hkt</b>	Hämatokrit
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IDI</b>	Integrated Discrimination Improvement
<b>ISAR</b>	Intracoronary Stenting and Antithrombosis Research
<b>KG</b>	Körpergewicht
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KM</b>	Kaplan-Meier
<b>LMWH</b>	Low molecular weight heparin (Niedermolekulares Heparin)
<b>LVEF</b>	Left ventricular ejection fraction (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
<b>MI</b>	Myokardinfarkt
<b>NAS</b>	Nonaccess site (fern der Punktionsstelle)
<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>NHLBI</b>	National Heart, Lung, and Blood Institute
<b>NSTEMI</b>	Non-ST-segment elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt)
<b>O<sub>2</sub></b>	Sauerstoff
<b>oGTT</b>	Oraler Glukosetoleranztest
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PBG</b>	Bisphosphoglycerat
<b>PCI</b>	Percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention)
<b>PTCA</b>	Percutaneous transluminal coronary angioplasty (Perkutane transluminale Koronarangioplastie)
<b>RR</b>	Relatives Risiko
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>STEMI</b>	ST-segment elevation myocardial infarction (ST-Hebungs-Myokardinfarkt)
<b>UFH</b>	Unfraktioniertes Heparin
<b>uTVR</b>	Urgent Target Vessel Revascularization (dringliche Gefäßrevaskularisierung)
<b>VCAM-1</b>	Vascular Cell Adhesion Molecule - 1
<b>vs.</b>	Versus
<b>WHO</b>	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

---

## Studienverzeichnis

<b>ACUITY</b>	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY
<b>COURAGE</b>	Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation
<b>GRACE</b>	Global Registry of Acute Coronary Events
<b>GUSTO</b>	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries
<b>HORIZONS-AMI</b>	The Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction
<b>ISAR-REACT I-IV</b>	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen - Rapid Early Action for Coronary Treatment I-IV
<b>ISAR-SMART-2</b>	Intracoronary Stenting to Abrogate Restenosis in Small Arteries - 2
<b>ISAR-SWEET</b>	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics
<b>REPLACE-2</b>	The Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events - 2
<b>TIMI</b>	Thrombolysis in Myokardial Infarctions

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	Prävalenz der stabilen KHK in den USA zwischen 2001 - 2008..	1
<b>Abbildung 2:</b>	Therapiemanagement der stabilen KHK nach den Leitlinien der European Society of Cardiology .....	3
<b>Abbildung 3:</b>	Entwicklung der periinterventionellen antithrombotischen Therapie in Bezug auf das klinische Outcome und die Entwicklung der prozedurbedingten Blutungskomplikation.....	5
<b>Abbildung 4:</b>	Lokalisation und Häufigkeit der verschiedenen Blutungskomplikationen bei diagnostischer Koronarangiographie und bei PCI zwischen 01/2010 - 06/2011 in den USA .....	6
<b>Abbildung 5:</b>	Beispiel einer klinischen Risikostratifikation zur individuellen Abschätzung des präinterventionellen Blutungsrisikos bei PCI, abgeleitet von der REPLACE-Studie.....	15
<b>Abbildung 6:</b>	Zeitliche Entwicklung der Rate an Blutungsereignissen/vaskulären Komplikationen bei PCI zwischen 2002 und 2007 .....	15
<b>Abbildung 7:</b>	Maßnahmen zur Vermeidung prozedurbedingter Blutungen.....	16
<b>Abbildung 8:</b>	Unabhängige Prädiktoren für ein erhöhtes Blutungsrisiko bei PCI sowie potenzielle Wirkmechanismen zwischen einer Blutung und einer erhöhten Morbidität und Mortalität.....	18
<b>Abbildung 9:</b>	Übersicht über die sieben in der vorliegenden Analyse einbezogenen Studien sowie deren Studienpopulationen .....	21
<b>Abbildung 10:</b>	Übersicht über die antithrombotische Therapie der in dieser Analyse verwendeten Ursprungsstudien .....	25
<b>Abbildung 11:</b>	Studiendesign und Follow-up .....	29
<b>Abbildung 12:</b>	Kaplan-Meier-Ereignis-Kurven der 1-Jahres-Mortalität und der 30-Tages-Mortalität für Patienten mit bzw. ohne Blutungskomplikation.....	38
<b>Abbildung 13:</b>	Kaplan-Meier-Ereignis-Kurven der 1-Jahres-Mortalität für Patienten mit Punktionstellen- und Nichtpunktionstellenblutungen sowie für alle Patienten mit einem Blutungsereignis .....	39
<b>Abbildung 14:</b>	Kaplan-Meier-Ereignis-Kurven der 1-Jahres-Inzidenz von Myokardinfarkten bei Patienten mit und ohne Blutungsereignis.....	41

## Tabellenverzeichnis

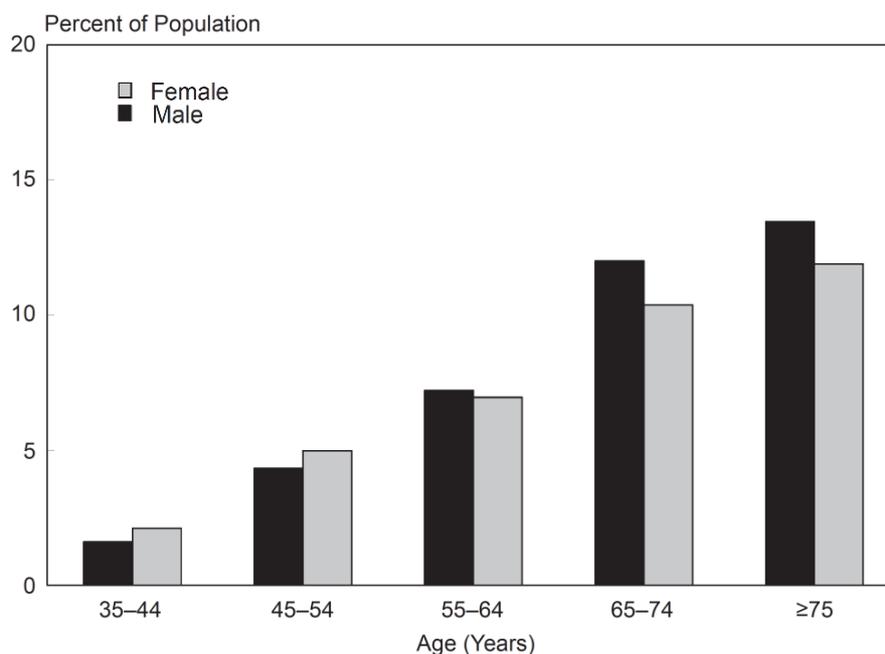
<b>Tabelle 1:</b>	Blutungsdefinition nach TIMI (*1987) .....	8
<b>Tabelle 2:</b>	Blutungsdefinition nach GUSTO (*1993).....	8
<b>Tabelle 3:</b>	Blutungsdefinition nach BARC (*2011).....	10
<b>Tabelle 4:</b>	Vergleich von drei Blutungsdefinitionen (BARC, TIMI, REPLACE-2) hinsichtlich früher (< 30 Tage) und später (30 Tage – 1 Jahr) Mortalität.....	11
<b>Tabelle 5:</b>	Anzahl der Patienten und Blutungskomplikationen in den Ursprungsstudien .....	32
<b>Tabelle 6:</b>	Baseline-Charakteristika für Patienten mit vs. ohne Blutungsereignis.....	33
<b>Tabelle 7:</b>	Analyse der Blutungsereignisse in Bezug auf das antithrombotische Therapieregime .....	35
<b>Tabelle 8:</b>	Demographische Daten der Patienten in Abhängigkeit von der Blutungslokalisation.....	36
<b>Tabelle 9:</b>	Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse zur Bewertung von Prädiktoren eines erhöhten Blutungsrisikos .....	37
<b>Tabelle 10:</b>	1-Jahres-Mortalität bzw. 1-Jahres-Inzidenz von nicht tödlichen Myokardinfarkten in Abhängigkeit vom BARC-Schweregrad der Blutung .....	40
<b>Tabelle 11:</b>	Ergebnisse des Cox Proportional Hazard Modells zur Beurteilung des Einflusses demographischer und klinischer Faktoren auf die Studienendpunkte .....	43

# 1 Einführung

## 1.1 Stabile koronare Herzkrankheit

### 1.1.1 Epidemiologie und Definition

Die stabile koronare Herzkrankheit (KHK) stellt die häufigste Form der ischämischen Herzerkrankung dar (NHLBI, 2012). In den meisten europäischen Ländern leiden schätzungsweise 20.000 – 40.000 Personen pro einer Million Einwohner an Angina Pectoris (AP) (Fox et al., 2006). Ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz und Prävalenz ist mit zunehmendem Alter zu verzeichnen (*Abbildung 1*) (Hemingway et al., 2006; Montalescot et al., 2013). In populationsbezogenen Studien zeigte sich, dass 10 - 12 % der Frauen und 12 - 14 % der Männer im Alter zwischen 65 und 84 Jahren an AP-Beschwerden leiden (NHLBI, 2012).



**Abbildung 1:** Prävalenz der stabilen KHK in den USA zwischen 2001 und 2008 (NHLBI, 2012)

Die stabile KHK wird allgemein definiert als ein rezidivierendes und reversibles Missverhältnis zwischen kardialem Sauerstoffangebot und –bedarf (Koronarinsuffizienz) infolge einer flusslimitierenden Koronarstenose, insbesondere bedingt durch atherosklerotische Veränderungen ( $\geq 50\%$  im Hauptstamm bzw.  $\geq 70\%$  in mindestens einer großen Koronararterie) (Montalescot et al., 2013). Die myokardi-

ale Ischämie äußert sich dabei häufig in Form reproduzierbarer thorakaler Beschwerden charakteristischer Ausprägung (Angina pectoris) bei meist körperlichen oder psychischen Belastungssituationen (Montalescot et al., 2013). Der Rückgang der Beschwerden wird vorwiegend durch körperliche Ruhe und/oder die Einnahme von Nitroglyzerin erreicht (Bundesärztekammer et al., 2016). Die Einteilung in verschiedene Schweregrade erfolgt nach der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS) (Campeau, 1976).

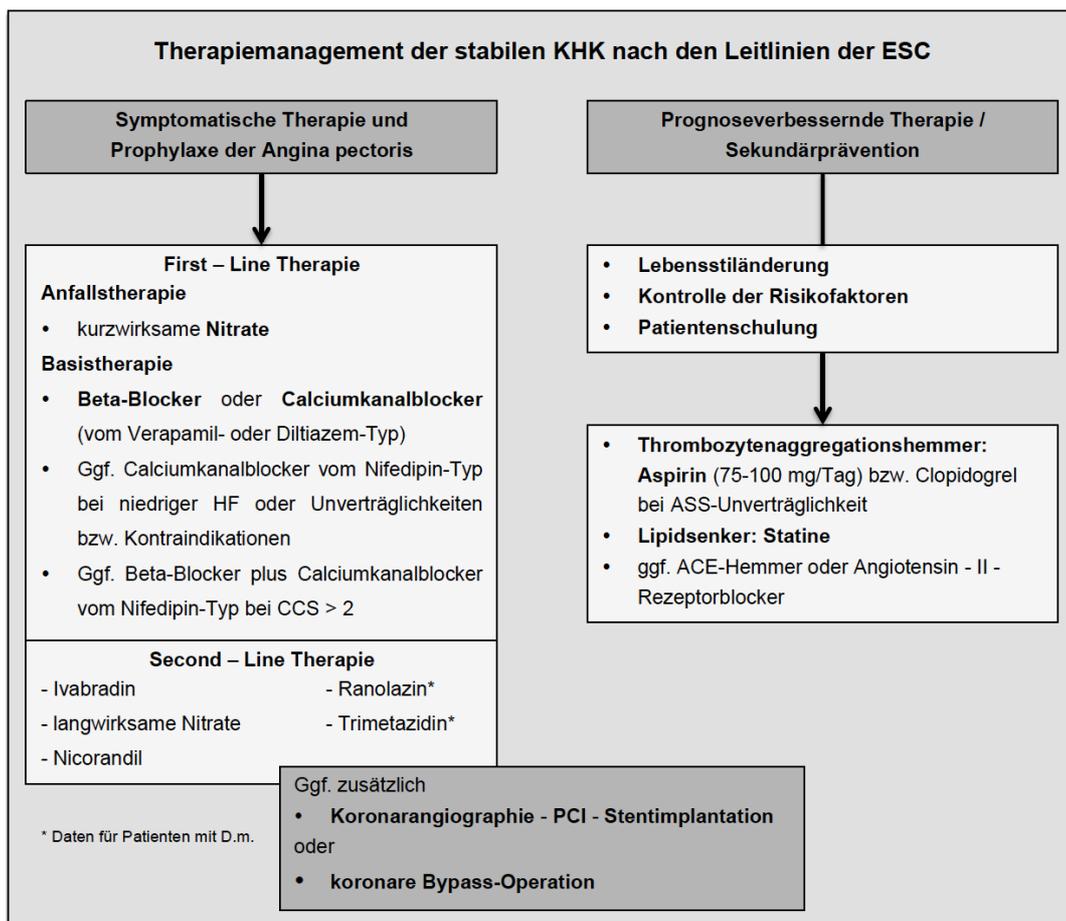
Die Sterblichkeitsrate der stabilen KHK wird auf 1,2 - 2,4 % pro Jahr geschätzt mit einer kardial-bedingten Mortalität von 0,6 - 1,4 % und einer Inzidenz an nicht tödlichen Myokardinfarkten von 0,6 - 2,7 % pro Jahr (Henderson et al., 2003; Poole-Wilson et al., 2004; Boden et al., 2007; Frye et al., 2009; Chung et al., 2011; Steg et al., 2012; Montalescot et al., 2013). Aktuelle Trends deuten auf eine Abnahme der jährlichen Sterberate der KHK hin (Roger et al., 2012). Die Prävalenz scheint sich hingegen nicht rückläufig zu zeigen, was auf eine verbesserte Prognose der Patienten mit nachgewiesener KHK hindeutet (Montalescot et al., 2013). Zurückgeführt wird dieser Progress insbesondere auf die Entwicklung neuer Behandlungskonzepte sowie auf die verbesserte Prophylaxe des kardiovaskulären Risikoprofils (Ford et al., 2007).

### 1.1.2 Therapiemanagement

Die Behandlung der stabilen KHK setzt sich aus konservativen und invasiven Therapiekonzepten zusammen (Montalescot et al., 2013). Die Ziele der Therapie bestehen in der Linderung der Symptome, Verhinderung der Progression atherosklerotischer Prozesse sowie in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse (Pfisterer et al., 2010; Montalescot et al., 2013). *Abbildung 2* zeigt das aktuelle Therapiemanagement der stabilen KHK nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC).

Die perkutane Koronarintervention (PCI) als invasive Behandlungsoption ist heutzutage ein routinemäßiges und sicheres Verfahren und besitzt eine etablierte Rolle in der Behandlung der stabilen KHK (Montalescot et al., 2013). Dies wird durch eine Erfolgsrate von 99,2 % bei elektiven Eingriffen und einer prozedurbedingten Mortalität von weniger als 0,5 % belegt (Dehmer et al., 2012). Daten aus dem CathPCI Register zeigen, dass mittlerweile in den USA bei 17,6 % der Patienten

die Indikation für eine Koronarintervention eine stabile AP war (Dehmer et al., 2012). Die Indikation für die Durchführung einer Koronarangiographie bei stabiler KHK ist gemäß den Leitlinien der American Heart Association (AHA) bei nicht tolerierbarer AP trotz optimaler medikamentöser Therapie, hoher nicht-invasiver Vor-testwahrscheinlichkeit sowie bei Patienten mit spezifischen Risikoprofil gegeben (Fihn et al., 2014).



**Abbildung 2:** *Therapiemanagement der stabilen KHK nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) (Montalescot et al., 2013)*

Lange Zeit war jedoch der Einsatz der PCI als elektive Therapieoption der stabilen KHK umstritten (Pfisterer et al., 2010; Simoons and Windecker, 2010). Der Grund dafür waren die zum Teil stark widersprüchlichen Ergebnisse zahlreicher Studien und Analysen, die eine invasive Revaskularisierung und eine optimale medikamentöse Therapie bei stabiler KHK miteinander verglichen (Schomig et al., 2008; Windecker et al., 2014b).

Übereinstimmend konnten durch eine erfolgreiche PCI an flussmindernden Stenosen im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen Therapie bessere Resultate

in Bezug auf die Senkung der Häufigkeit und Intensität von AP-Beschwerden, die Erhöhung der Belastungsfähigkeit des Patienten sowie die Reduzierung der Einnahme antianginöser Medikamente erzielt werden (Strauss et al., 1995; Norris et al., 2004).

Während jedoch der Erfolg der PCI bei Patienten mit einem koronaren Akutereignis vor allem durch eine Reduktion der Mortalität und Infarktrate eindeutig belegt wurde (Keeley et al., 2003; Mehta et al., 2005; Fox et al., 2010), blieb der Einfluss der elektiven PCI auf den Langzeitverlauf, die Mortalität und das Infarktrisiko lange Zeit unsicher. Vor allem frühere Studien konnten oftmals keine Überlegenheit einer der beiden Therapiestrategien nachweisen (Katrakis and Ioannidis, 2005; Boden et al., 2007; Trikalinos et al., 2009). Durch die schnelle Entwicklung und Fortschritte der PCI (z.B. Drug-eluting Stents [DES]) sind viele dieser Analysen jedoch heutzutage bereits wieder obsolet (Montalescot et al., 2013). Hierbei ist vor allem die COURAGE-Studie (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) zu nennen. Nach einem medianen Follow-up von 4,6 Jahren zeigte eine initiale PCI im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen Therapie keine signifikante Reduktion der Mortalität, Infarktrate oder weiterer kardialer Ereignisse (Boden et al., 2007). Im Verlauf wurde die Aussagekraft der Studie allerdings durch zahlreiche Limitationen (z.B. Mangel an statistischer Power, sehr hoch erwartete Ereignisrate) stark kritisiert und relativiert (Kereiakes et al., 2007).

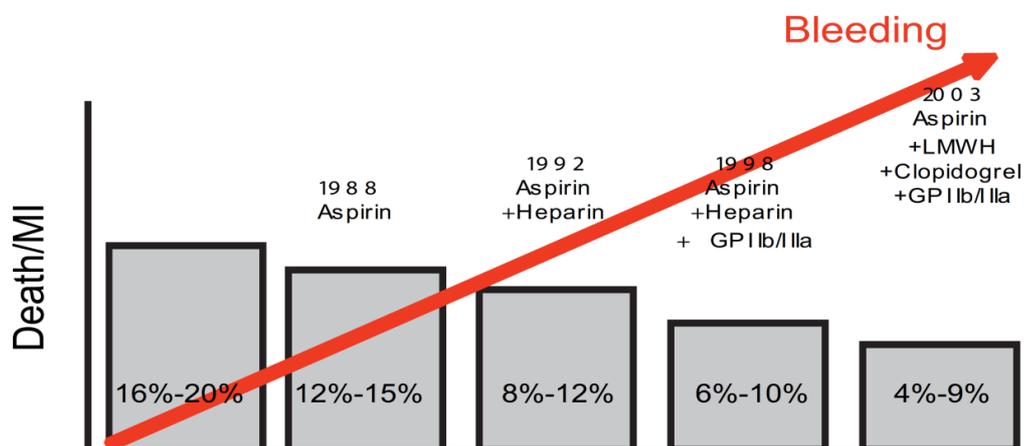
Neuere Analysen belegen heutzutage auch im Langzeitverlauf der stabilen KHK die Überlegenheit einer interventionellen Behandlungsstrategie mit Ballonangioplastie und Stentimplantation, insbesondere bei nachgewiesener myokardialer Ischämie und Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents (De Bruyne et al., 2012; De Bruyne et al., 2014; Windecker et al., 2014b). Im Vergleich zu einem rein medikamentösen Therapieansatz wurde ein signifikant verbessertes klinisches Outcome, insbesondere durch eine verlängerte Überlebensrate sowie durch eine deutliche Reduktion schwerer kardialer Ereignisse wie Tod, Myokardinfarkt, Stentthrombose oder dringender Revaskularisierung, aufgezeigt (Erne et al., 2007; Schomig et al., 2008).

Der Erfolg der PCI, vor allem in Kombination mit einer Stentimplantation, wurde jedoch erst durch eine suffiziente prä-, peri- und postinterventionelle antithrombo-

tische Therapie möglich (Topol and Serruys, 1998). Als Meilensteine gelten vor allem die Erkenntnisse über die zentrale Rolle der Thrombozyten in der Pathogenese der Stentthrombose sowie die Entwicklung neuer Therapien gegen die Plättchenaggregation (Thienopyridine) (Topol and Serruys, 1998). Hierdurch wurde unter anderem eine duale antithrombozytäre Therapie (DAT) in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) und damit ein wirkungsvolleres und sichereres Regime als die bis dato konventionelle orale Antikoagulation möglich (Schomig et al., 1996; Leon et al., 1998; Ibanez et al., 2006).

Bis heute kamen im Rahmen der PCI zahlreiche Thrombozytenaggregationshemmer (u.a. Aspirin, P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren, GP - IIb/IIIa - Inhibitoren) und Antikoagulanzen (u.a. Heparin, direkte Thrombin-Inhibitoren) zum Einsatz, die je nach Studie und Indikation unterschiedlich eingesetzt und kombiniert wurden. Der gegenwärtige Standard bei elektiver PCI besteht in einer Kombination aus ASS und Clopidogrel sowie unfraktioniertem Heparin (UFH) (Windecker et al., 2014a).

Während mit diesen neuen Therapien ischämische Komplikationen reduziert werden konnten, stieg die Inzidenz prozedurbedingter Blutungsereignisse (*Abbildung 3*) (Eikelboom et al., 2006; Feit et al., 2007; Manoukian et al., 2007b; Hochholzer et al., 2011). Neuere Erkenntnisse über die Auswirkungen einer periinterventionellen Blutung (siehe *Kapitel 1.2*) machen deutlich, dass Vorteile in Bezug auf ischämische Endpunkte auch vor dem Hintergrund einer erhöhten Rate an Blutungskomplikationen bewertet werden müssen (Wiviott et al., 2007; Roe et al., 2012; Schulz et al., 2014).



**Abbildung 3:** Entwicklung der periinterventionellen antithrombotischen Therapie in Bezug auf das ischämische Outcome sowie die Entwicklung der prozedurbedingten Blutungskomplikation (Potsis et al., 2009)

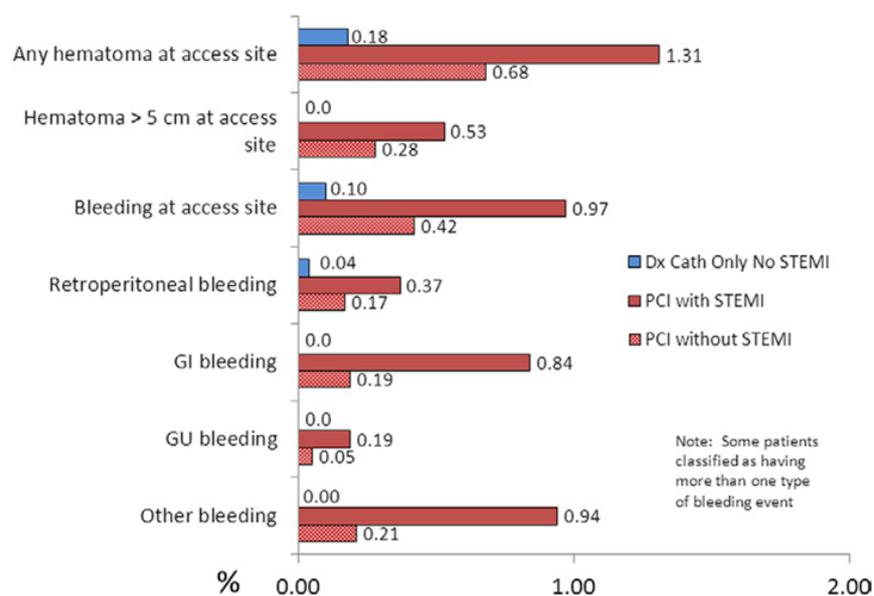
## 1.2 Prozedurbedingte Blutungskomplikation

### 1.2.1 Epidemiologie

Heutzutage stellen Blutungsereignisse die häufigste nicht kardiale Komplikation einer PCI dar (Kinnaird et al., 2003). Die Rate an schweren periinterventionellen Blutungen (major Blutung) variiert dabei erheblich in den verschiedenen Studien zwischen 1 % und 10 % (Rao et al., 2007; Doyle et al., 2009; Mehta et al., 2009; Mehran et al., 2011b). Zahlreiche Faktoren beeinflussen hierbei die Rate an Blutungskomplikationen. Zu nennen sind vor allem die eingesetzte antithrombotische Therapie, die Anzahl invasiver Prozeduren, vorbestehende Komorbiditäten und Patientencharakteristika, die klinische Präsentation der KHK bei Aufnahme, Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sowie die jeweils verwendete Definition eines Blutungsereignisses (Manoukian, 2009; Mehran et al., 2011b).

Laut eines aktuellen Berichts des CathPCI-Registers liegt die Blutungsrate innerhalb von 72 Stunden nach Durchführung eines diagnostischen Herzkatheters bei 0,49 % und nach Durchführung einer PCI bei Patienten ohne STEMI bei 1,4 % bzw. bei Patienten mit STEMI bei 3,85 % (Dehmer et al., 2012).

Abbildung 4 zeigt die verschiedenen Lokalisationen und Häufigkeiten von Blutungsereignissen, die im Rahmen einer diagnostischen Koronarangiographie bzw. bei einer PCI zwischen Januar 2010 und Juni 2011 in den USA auftraten.



**Abbildung 4:** Lokalisation und Häufigkeit (%) der verschiedenen Blutungskomplikationen bei diagnostischer Koronarangiographie (Dx Cath) und bei PCI zwischen 01/2010 und 06/2011 in den USA (Dehmer et al., 2012)

Wie daraus ersichtlich, ereignen sich prozedurbedingte Blutungen entweder an der Punktionsstelle selbst oder an einer anderen, vom Gefäßzugang unabhängigen Lokalisation im Körper (im Folgenden als Punktionsstellenblutung [access site bleeding] bzw. Nichtpunktionsstellenblutung [nonaccess site bleeding] bezeichnet) (Ndrepepa et al., 2013). Bei Nichtpunktionsstellenblutungen handelt es sich am häufigsten um gastrointestinale Blutungskomplikationen (Nikolsky et al., 2009).

### 1.2.2 Blutungsdefinitionen

Während in der aktuellen Literatur für ischämische Endpunkte wie Myokardinfarkt, Stentthrombose und Tod im Rahmen einer PCI allgemeine und einheitliche Definitionen genutzt werden (Cutlip et al., 2007; Thygesen et al., 2007), besteht in der Definition prozedurbedingter Blutungen eine große Heterogenität von mehr als zehn verschiedenen Klassifikationen (Mehran et al., 2011b).

Die unterschiedlichen Blutungsdefinitionen beinhalten Laborparameter (z.B. Hämoglobin- [Hb] oder Hämatokrit- [Hkt] Abfall), klinische Ereignisse (z.B. intrakranielle Blutung, Herzbeutelamponade, Transfusionsbedürftigkeit) sowie deren Konsequenzen (z.B. Tod) (Mehran et al., 2011b). Diese wurden in diversen Studien miteinander kombiniert und in verschiedene Schweregrade unterteilt (Rao and Mehran, 2012).

Vorzugsweise wurden Blutungskomplikationen in Studien der interventionellen Kardiologie mit den Kriterien der TIMI- (Thrombolysis in Myokardial Infarctions) und GUSTO- (Global Use of Strategies to Open Occluded Arteries) Klassifikationen charakterisiert (Rao et al., 2007).

Bei TIMI handelt es sich um die älteste und am häufigsten verwendete Blutungsdefinition (Chesebro et al., 1987; Mehran et al., 2011b). Die Einteilung basiert insbesondere auf Laborparametern und gliedert Blutungsereignisse durch einen Abfall des Hb-Spiegels und Hkt-Wertes oder durch das Auftreten einer intrakraniellen Blutung in die Kategorien major, minor und minimal (*Tabelle 1*) (Dauerman, 2014). Die GUSTO-Klassifikation wurde erstmals 1993 beschrieben (Steinhubl et al., 2007). Im Vergleich zu vielen anderen Definitionen basiert sie auf rein klinischen Parametern (Mehran et al., 2011b) und unterteilt Blutungen in die Schweregrade leicht, moderat und schwer bzw. lebensgefährlich (*Tabelle 2*) (GUSTO Investigators, 1993).

**Tabelle 1:** Blutungsdefinition nach TIMI (\*1987) (Bovill et al., 1991; Mehran et al., 2011b)

<b>Major Blutung</b>	Intrakranielle Blutung Blutungen mit einem Hb-Abfall von $\geq 5$ g/dl (3,1 mmol/l) oder bei fehlendem Hb-Spiegel mit einem Abfall des absoluten Hkt um mehr als 15 %, verbunden mit klinisch signifikanten Anzeichen einer Blutung Tödliche Blutung (Blutungen, die innerhalb von 7 Tagen zum Tod führen)
<b>Minor Blutung</b>	Klinisch eindeutige Blutung mit einem Hb-Abfall zwischen 3 und 5 g/dl (1,86 - 3,1 mmol/l) bzw. einem Abfall des Hkt um 9 bis 15 % Hb-Abfall um mind. 4 g/dl (2,5 mmol/l), wenn keine Blutungsquelle feststellbar ist (bzw. Hkt $\geq 12$ %)
<b>Medizinische Behandlung erforderlich</b>	Jede klinisch eindeutige Blutung, die eines der folgenden Merkmale aufweist und nicht die Kriterien einer major oder minor Blutung erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• medizinische Intervention erforderlich (beinhaltet auch die Unterbrechung oder den Wechsel der aktuellen Medikation)</li> <li>• führt zu einer verlängerten Hospitalisierung</li> <li>• veranlasst eine weiterführende Diagnostik</li> </ul>
<b>Minimal Blutung</b>	Jede klinisch eindeutige Blutung, die nicht die oben genannten Kriterien erfüllt, mit einem Hb-Abfall von $< 3$ g/dl ( $< 1,86$ mmol/l) bzw. einem Abfall des Hkt von weniger als 9 %

**Tabelle 2:** Blutungsdefinition nach GUSTO (\*1993) (GUSTO Investigators, 1993)

<b>Schwere oder lebensbedrohliche Blutung</b>	Intrazerebrale Blutung Blutung, die zu einer hämodynamischen Instabilität führt und eine medizinische Behandlung erforderlich macht
<b>Moderate Blutung</b>	Blutung, die eine Bluttransfusion erforderlich macht, aber nicht zu einer hämodynamischen Instabilität führt
<b>Milde Blutung</b>	Blutungen, die die oben genannten Kriterien nicht erfüllen

Ursprünglich wurden beide Definitionen zur Beschreibung von Blutungskomplikationen im Rahmen der fibrinolytischen Therapie von Patienten mit STEMI konzipiert (Mehran et al., 2011b; Fleming et al., 2012). Die Anwendbarkeit in PCI-Studien ist daher nur eingeschränkt möglich und wurde wiederholt infrage gestellt (Pham et al., 2011). Darüber hinaus besteht die Gefahr, den Schweregrad einer Blutung und damit auch ihre Auswirkungen, insbesondere im Hinblick auf die Mortalität, zu unterschätzen (Pham et al., 2011; Ndrepepa and Kastrati, 2014). Aus diesem Grund wurden eine Vielzahl neuer Definitionen entwickelt, die ihren Fokus gezielter auf prozedurbedingte Blutungen legen (Mehran et al., 2011b). Hierfür wurden Parameter von TIMI und GUSTO kombiniert (u.a. ASSENT-3 Investigators, 2001; Chen et al., 2005; Mehran et al., 2011b), modifiziert (u.a. Lincoff et al., 2004; Yusuf et al., 2006; Mehran et al., 2011b) oder neue Parameter hinzugefügt (u.a. Stone et al., 2004; Mehran et al., 2008; Mehran et al., 2011b). Häufig verwendete Blutungsklassifikationen sind u. a. die Definitionen nach GRACE (Moscucci et al., 2003; Spencer et al., 2007), HORIZONS-AMI

(Mehran et al., 2008), REPLACE-2 (Feit et al., 2007) und ACUITY (Amlani et al., 2010).

### 1.2.3 Blutungsdefinition nach BARC

Lange Zeit wurde die Vielzahl an unterschiedlichen Blutungsdefinitionen in PCI-Studien akzeptiert, da der Fokus zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie insbesondere auf ischämische Komplikationen gelegt wurde (Rao and Mehran, 2012). Eine Blutung wurde als akut angesehen und entsprechend sofort behandelt ohne dabei einen langfristigen Effekt auf den Verlauf und die Prognose zu sehen (Pham et al., 2011). Mit der Weiterentwicklung antithrombotischer Therapieregime und der Zunahme invasiver Verfahren kam es jedoch zu einem massiven Anstieg der Inzidenz prozedurbedingter Blutungsereignisse und damit einhergehender klinischer Folgen (siehe *Kapitel 1.2.4*), sodass dieser Komponente eine größere Aufmerksamkeit in klinischen Studien zuteil wurde (Rao and Mehran, 2012).

Die Beurteilung von Blutungskomplikationen war jedoch aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Blutungsdefinitionen und Termini (z.B. major, severe, lebensbedrohlich) deutlich erschwert und inkonsistent (Rao and Mehran, 2012). Blutungsraten und klinische Ergebnisse variierten zum Teil erheblich je nach eingesetzter Klassifikation und damit verwendeter Kriterien (Steinhubl et al., 2007). Ein Vergleich verschiedener Studien miteinander oder sogar eine Analyse innerhalb derselben Studie konnten so zu unterschiedlichen Rückschlüssen bezüglich des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils einer antithrombotischen Therapie oder interventioneller Techniken führen (Rao et al., 2006).

Daher erarbeitete die Arbeitsgemeinschaft Bleeding Academic Research Consortium (BARC) eine standardisierte und einheitliche Definition für Blutungen in Studien der interventionellen Kardiologie (Mehran et al., 2011b). BARC beruht dabei auf einem Konsensbericht und nicht auf einer datenbasierten Analyse. Das Ziel war es zukünftig umfassend und einheitlich von prozedurbedingten Blutungen berichten zu können, um so die Sicherheit verschiedener antithrombotischer Strategien besser beurteilen und vergleichen zu können (Mehran et al., 2011b). Des Weiteren sollte eine vereinfachte Klassifizierung im klinischen Alltag eine individuelle Risikostratifizierung und somit eine breitere Anwendung von Blutungsvermeidungsstrategien ermöglichen (siehe *Kapitel 1.2.5*) (Dauerman, 2014).

Die BARC-Klassifizierung zeigt einen hierarchisch strukturierten Aufbau aus sechs verschiedenen Schweregraden. Die Definition besteht aus einer ausgeglichenen Kombination von Laborparametern und klinischen Ereignissen und beinhaltet sowohl Elemente vorheriger Blutungsdefinitionen (Hb-Abfall, Transfusionsbedürftigkeit, intrakranielle Blutung) als auch neue zusätzliche Komponenten (Abbruch der antithrombotischen Therapie, chirurgische Blutstillung) (*Tabelle 3*).

**Tabelle 3:** Blutungsdefinition nach BARC (\*2011) (Mehran et al., 2011b)

<b>Typ 0</b>	Keine Blutung
<b>Typ 1</b>	Blutung, die keine Behandlung erfordert und den Patienten keine außerplanmäßige medizinische Hilfe in Anspruch nehmen lässt; kann dazu führen, dass der Patient selbständig ohne Rücksprache mit einem Arzt die pharmakologische Therapie unterbricht
<b>Typ 2</b>	Jegliche sichtbaren und relevanten Zeichen einer Blutung (z.B. stärkere Blutung als unter klinischen Umständen zu erwarten wäre; inbegriffen sind Blutungen, die allein durch Bildgebung diagnostiziert wurden), die nicht die Kriterien für Blutungstyp 3, 4 und 5 erfüllt, aber mindestens eines der folgenden Kriterien abdeckt: 1) benötigt eine nicht chirurgische, medizinische Versorgung, 2) führt zur Hospitalisierung oder erhöhten Behandlungsbedürftigkeit oder 3) benötigt eine dringende Abklärung
<b>Typ 3</b>	<p><b>Typ 3a</b> Sichtbare Blutung plus Hb-Abfall von 3 bis &lt; 5 g/dl* (vorausgesetzt der Hb-Abfall ist durch die Blutung bedingt) Jegliche Transfusion bei manifester Blutung</p> <p><b>Typ 3b</b> Sichtbare Blutung plus Hb-Abfall <math>\geq</math> 5 g/dl* (vorausgesetzt der Hb-Abfall ist durch die Blutung bedingt) Perikardtamponade Blutung, die eine chirurgische Intervention zur Blutungskontrolle erforderlich macht (ausgenommen sind dental, nasal, dermal und hämorrhoidal bedingte Blutungen) Blutung, die die intravenöse Gabe vasoaktiver Substanzen erfordert</p> <p><b>Typ 3c</b> Intrakranielle Blutung (einschließlich intraspinaler Blutungen, ausgenommen Mikroblutungen und hämorrhagische Infarzierung) Unterkategorien bestätigt durch Autopsie, Bildgebung oder Lumbalpunktion Intraokulare Blutung mit Beeinträchtigung der Sehkraft</p>
<b>Typ 4</b>	<p><b>CABG-bedingte Blutung</b> Perioperative intrakranielle Blutung innerhalb von 48 Stunden Reoperation zur Blutstillung nach Verschluss der Sternotomie Transfusion von mindestens 5 U Vollblut oder EKs innerhalb von 48 Stunden** Fördermenge der Thoraxdrainage <math>\geq</math> 2 Liter innerhalb von 24 Stunden</p>
<b>Typ 5</b>	<p><b>Tödliche Blutung</b></p> <p><b>Typ 5a</b> Wahrscheinliche fatale Blutung; keine Bestätigung durch Autopsie oder Bildgebung; Kausalität anzunehmen</p> <p><b>Typ 5b</b> Definitive tödliche Blutung; sichtbare Blutung oder Bestätigung durch Autopsie oder bildgebende Verfahren</p>

\* Anpassung bei Bluttransfusion (eine Einheit Erythrozytenkonzentrat oder Vollbut entspricht 1 g/dl Hämoglobin)

\*\* Cell-Saver-Produkte werden nicht berücksichtigt

In einer retrospektiven Analyse validierten Ndrepepa et al. diese neue Blutungsklassifikation, auch im Vergleich zu den bereits bewährten Definitionen nach TIMI und REPLACE-2, bei 12.459 Patienten mit stabiler und instabiler KHK sowie NSTEMI (*Tabelle 4*) (Ndrepepa et al., 2012). Untersucht wurde v.a. der Zusammenhang einer Blutungskomplikation, definiert nach BARC, und der 1-Jahres-Mortalität nach PCI. Die Inzidenz von BARC-Blutungen zeigte sich signifikant höher als diejenige nach TIMI- oder REPLACE-2-Kriterien (TIMI: 3,0 % [374 Patienten], REPLACE-2: 3,9 % [491 Patienten], BARC: 9,9 % [1233 Patienten] bzw. BARC-Klasse  $\geq 2$ : 5,4 % [679 Patienten]). Darüber hinaus waren BARC-Blutungen unabhängig mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität assoziiert (BARC  $\geq 2$ : HR: 2,72;  $p < 0,001$ ). Der prädiktive Vorhersagewert war dabei vergleichbar mit jenen der TIMI- und REPLACE-2-Klassifikationen. Im Hinblick auf die 1-Jahres-Mortalität zeigte sich die BARC-Definition zwar sensitiver, allerdings wurde dies durch eine niedrigere Spezifität erreicht.

Auch weitere Analysen konnten die Eignung von BARC als universelle Blutungsdefinition in PCI-Studien belegen (Kikkert et al., 2014; Matic et al., 2014; Vranckx et al., 2014).

**Tabelle 4:** Vergleich von drei Blutungsdefinitionen (BARC, TIMI, REPLACE-2) hinsichtlich früher (< 30 Tage) und später (30 Tage - 1 Jahr) Mortalität (Ndrepepa et al., 2012)

Blutungsdefinition	Anzahl Blutung	30d-Mortalität (n=54)			30d-1J-Mortalität (n=286)			1-Jahres-Mortalität (n=340)		
		Blutung Ja	Blutung Nein	HR [95%-KI]	Blutung Ja	Blutung Nein	HR [95%-KI]	Blutung Ja	Blutung Nein	HR [95%-KI]
BARC $\geq 2$	679 (5,4)	22 (3,2)	32 (0,3)	12,1 [7,1-20,9]	41 (6,0)	245 (2,1)	3,1 [2,2-4,3]	63 (9,3)	277 (2,4)	4,2 [3,2-5,5]
BARC $\geq 3$	500 (4,0)	20 (4,0)	34 (0,3)	14,4 [8,3-25,1]	31 (6,2)	255 (2,1)	3,1 [2,1-4,5]	51 (10,2)	289 (2,4)	4,5 [3,3-6,1]
TIMI (major)	111 (0,9)	7 (6,3)	47 (0,4)	17,2 [7,8-38,0]	6 (5,4)	280 (2,3)	2,5 [1,1-5,7]	13 (11,7)	327 (2,7)	4,9 [2,8-8,5]
TIMI (major+minor)	374 (3,0)	18 (4,8)	36 (0,3)	16,6 [9,4-29,2]	25 (6,7)	261 (2,2)	3,4 [2,2-5,1]	43 (11,5)	297 (2,5)	5,0 [3,7-6,9]
REPLACE-2 (major)	491 (3,9)	19 (3,9)	35 (0,3)	13,3 [7,7-23,7]	31 (6,3)	255 (2,1)	3,2 [2,2-4,6]	50 (10,2)	290 (2,4)	4,5 [3,3-6,0]

Die Daten entsprechen der Anzahl der Patienten bzw. der Blutungsereignisse (%), soweit nicht anders angegeben.

### 1.2.4 Prognostische Bedeutung

Zahlreiche Studien belegen, dass Blutungen im Rahmen einer PCI mit einem erhöhten Risiko an unerwünschten Ereignissen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombose oder Tod assoziiert sind (u.a. Kinnaird et al., 2003; Moscucci et al., 2003; Rao et al., 2005; Eikelboom et al., 2006; Kirtane et al., 2006; Manoukian et al., 2007b). Damit einhergehend führen sie zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt (8,9 vs. 3,1 Tage) und erhöhten wirtschaftlichen Kosten (6.022 - 11.767 US-Dollar pro Blutungsereignis) (Kinnaird et al., 2003; Kugelmass et al., 2006; Kinnaird et al., 2009). Ein nachteiliger Langzeitverlauf wurde sowohl für major als auch für minor Blutungen nachgewiesen (Ndrepepa et al., 2008). Des Weiteren konnte ein vergleichbarer prognostischer Einfluss von Blutungen auf die frühe und späte Mortalität nach PCI wie für Myokardinfarkte und dringende Revascularisationen aufgezeigt werden (Manoukian et al., 2007b; Ndrepepa et al., 2008).

In einer aktuellen Metaanalyse mit einem Studienkollektiv aus 14.180 Patienten mit stabiler KHK oder ACS zeigten Ndrepepa et al., dass prozedurbedingte Blutungen (klassifiziert nach BARC-Kriterien) innerhalb von 30 Tagen nach PCI ein erhöhtes Mortalitätsrisiko von bis zu einem Jahr nach der Intervention aufweisen (Ndrepepa et al., 2015). Auch wenn die Assoziation zwischen Blutung und Mortalität mit der Zeit abnimmt, war ein Blutungsereignis sowohl in der Frühphase (< 30 Tage) als auch in der Spätphase (30 Tage - 1 Jahr) nach PCI unabhängig vom individuellen kardiovaskulären Risikoprofil mit einer erhöhten Mortalität verbunden (frühe Mortalität: OR mit 95 % -KI = 6,95 [4,76 - 10,15],  $p < 0,001$ ; späte Mortalität: OR = 2,24 [1,73 - 2,90],  $p < 0,001$ ). In der Frühphase stellte eine Blutung sogar den stärksten unabhängigen Prädiktor für die 30-Tages-Mortalität dar (adjustierte HR 5,00 [3,16 - 7,88];  $p < 0,001$ ), wohingegen das erhöhte Risiko in der Spätphase eher auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten mit Blutungskomplikation zurückzuführen war (adjustierte HR = 1,65 [1,25 - 2,17];  $p < 0,001$ ).

Die angegebene Studie unterstützt damit die Aussage zahlreicher Analysen, die über eine verlängerte Auswirkung einer prozedurbedingten Blutung auf die frühe und späte Mortalität bis mindestens ein Jahr nach der Intervention berichteten (Feit et al., 2007; Mehran et al., 2009; Lopes et al., 2012). Im Gegensatz dazu konnte u. a. die TRITON-TIMI 38-Studie nach den ersten 30 Tagen post PCI kein

erhöhtes Mortalitätsrisiko mehr bei Patienten mit einer Blutungskomplikation feststellen (Hochholzer et al., 2011; Kikkert et al., 2013). Die Gründe für die Diskrepanz der Ergebnisse sind bisher noch nicht bekannt. Jedoch scheint auch hier die Vielfältigkeit unterschiedlicher Blutungsdefinitionen neben weiteren Faktoren wie Unterschiede in den Patientencharakteristika, Anzahl an invasiven Verfahren oder die Art der Blutungen (spontan, traumatisch) eine Rolle zu spielen (Ndrepepa et al., 2015).

Die gezeigte prognostische Bedeutung einer prozedurbedingten Blutung macht deutlich, dass zur evidenzbasierten Beurteilung einer PCI inklusive der antithrombotischen Therapie neben der Wirksamkeit auch ihre Sicherheit im Hinblick auf Blutungskomplikationen berücksichtigt werden muss (Ndrepepa et al., 2008). Aufgrund dessen wird in den heutigen Studien der interventionellen Kardiologie zunehmend ein major Blutungsereignis in den bis dahin traditionellen Triple-Endpunkt, bestehend aus den ischämischen Einzelkomponenten Tod, Myokardinfarkt und dringender Revaskularisierung der Zielläsion innerhalb von 30 Tagen nach PCI, integriert (Mehran et al., 2011b). Der gemeinsame Quadrupel-Endpunkt wurde erstmals in der REPLACE-2-Studie angewendet (Lincoff et al., 2003).

Gegenwärtig untersuchen Studien die Auswirkungen der Blutungslokalisierung auf das prognostische Ergebnis einer PCI. Demnach scheinen sowohl Punktionsstellen- als auch Nichtpunktionsstellenblutungen unabhängig mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität assoziiert zu sein (1-Jahres-Mortalität: keine Blutung 2,5 %, Punktionsstellenblutung 4,5 %, Nichtpunktionsstellenblutung 10,0 %) (Ndrepepa et al., 2013). Der Zusammenhang zwischen einer Blutung und der Mortalität ist dabei für Blutungen fern der Punktionsstelle signifikant stärker. Teilweise zeigte sich ein bis zu zweifacher Anstieg der 1-Jahres-Mortalität im Vergleich zu Blutungen am Zugangsweg sowie ein vierfacher Anstieg im Vergleich zu Patienten ohne Blutung (Verheugt et al., 2011). Ferner verbesserten Nichtpunktionsstellenblutungen die Trennschärfe des multivariaten Modells zur Vorhersage der 1-Jahres-Mortalität signifikant, Punktionsstellenblutungen dagegen nicht (Ndrepepa et al., 2013).

### **1.2.5 Prädiktoren, Risikostratifikation und Vermeidungsstrategien**

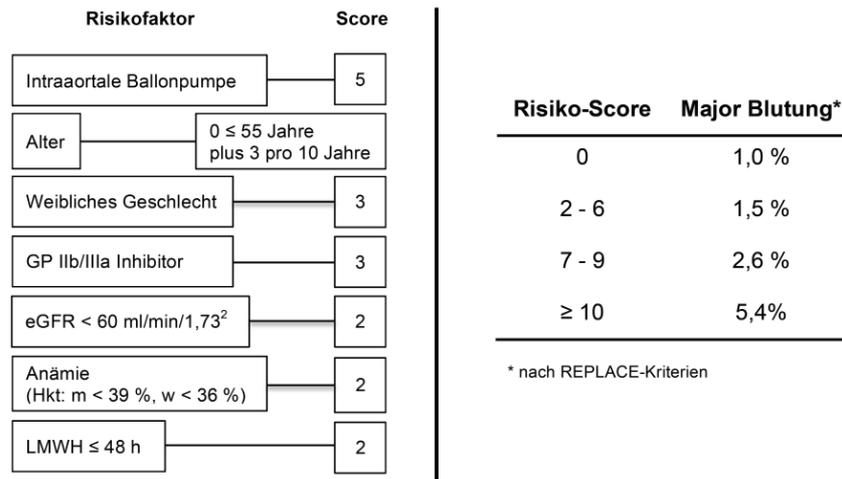
Die Identifikation unabhängiger Risikofaktoren einer erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit bei PCI war Thema zahlreicher Studien (Feit et al., 2007;

Manoukian et al., 2007b) und Analysen (Kinnaird et al., 2003; Mehran et al., 2011a). Zwischen 1999 und 2002 untersuchten Moscucci et al. als eine der ersten in einer Analyse des GRACE-Registers (Global Registry of Acute Coronary Event) Merkmale eines erhöhten Blutungsrisikos bei über 24.000 Patienten mit ACS und einer Blutungsinzidenz von 3,9 % (Moscucci et al., 2003). Insbesondere die Faktoren fortgeschrittenes Alter, weibliches Geschlecht, Niereninsuffizienz sowie ein Blutungsereignis in der Vorgeschichte zeigten dabei eine starke Korrelation mit einer erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit. Des Weiteren waren der Einsatz von Pharmaka wie Diuretika, Thrombolytika, GP-IIb/IIIa-Inhibitoren, Vasodilatoren oder Inotropika sowie die Durchführung invasiver Verfahren (PCI, Rechtsherzkatheter) unabhängig mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert. Die Prädiktoren zeigten sich gleichermaßen in den einzelnen Subgruppen des ACS.

In zahlreichen Studien und Analysen wurden im Verlauf weitere Prädiktoren für ein periinterventionelles Blutungsereignis in unterschiedlichen Patientenpopulationen der KHK detektiert. Die bis heute umfangreich bekannten Prädiktoren, die sich aus verschiedenen modifizierbaren und nicht modifizierbaren patientenbezogenen, interventionellen und pharmakologischen Faktoren zusammensetzen, sind in *Abbildung 8* dargestellt (Manoukian et al., 2007a; Ndrepepa and Kastrati, 2014). Die aufgeführte Liste kann, insbesondere durch die spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, auch weiterhin unvollständig sein, da hierdurch oftmals Hochrisikopatienten (z.B. maligne Erkrankungen, Schlaganfall) nicht in die Analysen miteinbezogen wurden (Ndrepepa and Kastrati, 2014). Darüber hinaus wurde ein genetisch erhöhtes Blutungsrisiko bisher nicht berücksichtigt (Sibbing et al., 2010; Ndrepepa and Kastrati, 2014).

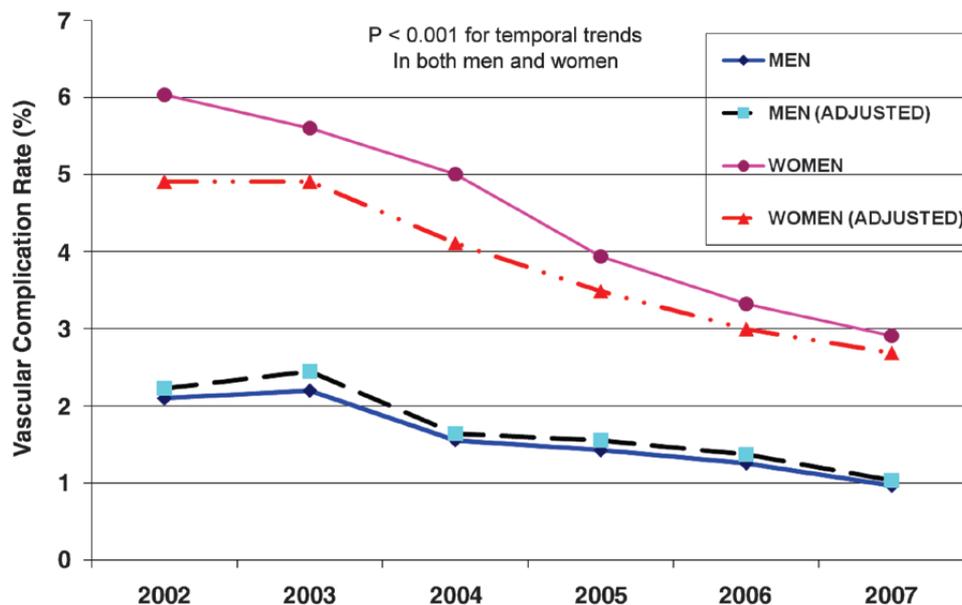
Auf der Grundlage der wichtigsten präinterventionellen Risikofaktoren einer Blutung wurden verschiedene klinische Risikoalgorithmen zur Beurteilung des individuellen Blutungsrisikos entwickelt (Mehta et al., 2009; Subherwal et al., 2009; Mehran et al., 2011a). Jeder dieser Scores besitzt eine hohe Trennschärfe zur Vorhersage einer prozedurbedingten Blutung (Ndrepepa and Kastrati, 2014). Das Risiko einer schweren Blutung variiert beispielsweise nach Einstufung der Blutungswahrscheinlichkeit abgeleitet von der REPLACE-Studie zwischen 1,0 % bei Patienten ohne Risikofaktoren und > 5 % bei Hochrisikopatienten mit einem Risikoprofil  $\geq 10$  Punkte (*Abbildung 5*) (Nikolsky et al., 2007). Aktuelle Leitlinien des American College of Cardiology (ACC) empfehlen daher vor der Durchführung

einer PCI das Blutungsrisiko jedes Patienten individuell zu evaluieren (Klasse 1, Evidenzlevel C) (Levine et al., 2011; Dauerman, 2014). Bei entsprechend hoch vorhergesagtem Blutungsrisiko werden alternative Therapiekonzepte und Maßnahmen zur Vermeidung von Blutungen empfohlen (Levine et al., 2011).



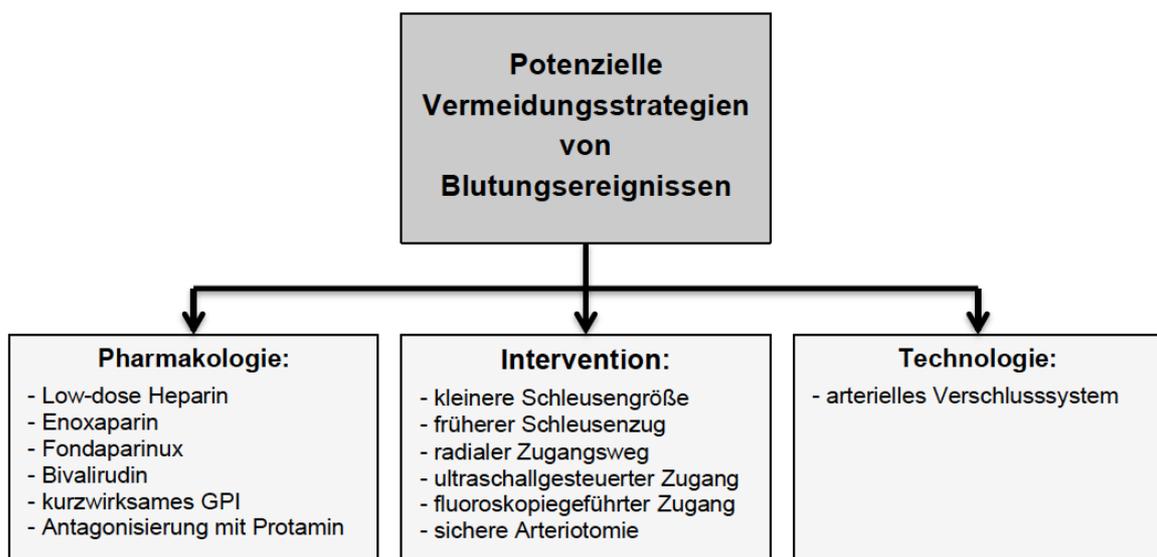
**Abbildung 5:** Beispiel einer klinischen Risikostratifikation zur individuellen Abschätzung des präinterventionellen Blutungsrisikos bei PCI, abgeleitet von der REPLACE-Studie (Nikolsky et al., 2007)

Zahlreiche Studien belegen die Wirksamkeit dieser Vermeidungsstrategien, sog. Bleeding-Avoidance-Strategien, durch eine kontinuierlich regredierende Rate prozedurbedingter Blutungen in den letzten Jahren und einem damit einhergehenden verbesserten klinischen Outcome nach PCI (Abbildung 6) (Ahmed et al., 2009; Marso et al., 2010; Dauerman et al., 2011; Daugherty et al., 2013).



**Abbildung 6:** Zeitliche Entwicklung der Rate an Blutungsereignissen / vaskulären Komplikationen bei PCI zwischen 2002 und 2007 (Ahmed et al., 2009)

Es werden Maßnahmen im pharmakologischen und interventionellen Sektor sowie die Anwendung technischer Hilfsmittel unterschieden (Dauerman et al., 2011). *Abbildung 7* zeigt die wichtigsten Maßnahmen zur Vermeidung prozedurbedingter Blutungen. Insbesondere die Therapie mit Bivalirudin (Stone et al., 2008; Kastrati et al., 2011) und der radiale Zugangsweg (Jolly et al., 2009) führten zu einer signifikanten Verminderung von Blutungsereignissen. Auch der Einsatz arterieller Verschlussysteme, sog. Vascular Closure Devices, war im Vergleich zur manuellen Kompression mit weniger Blutungskomplikationen verbunden (Marso et al., 2010; Schulz-Schupke et al., 2014).



**Abbildung 7:** Maßnahmen zur Vermeidung von prozedurbedingten Blutungen (Dauerman et al., 2011)

### 1.2.6 Wirkmechanismen zwischen Blutung und Morbidität/Mortalität

Bis heute ist unklar, ob der Zusammenhang zwischen einer Blutung und einer erhöhten Morbidität und Mortalität auf dem Prinzip von Ursache und Wirkung oder einfach nur auf der Grundlage gemeinsamer Risikofaktoren (z.B. fortgeschrittenes Alter, Niereninsuffizienz) basiert (Berger and Manoukian, 2007; Pham et al., 2011). Einerseits kann das Auftreten einer Blutung Patienten mit einem schlechteren kardiovaskulären Risikoprofil demaskieren, die deshalb neben einem erhöhten Risiko für Blutungsereignisse auch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besitzen (Spencer et al., 2007). Andererseits initiiert eine Blutung selbst eine Kaskade von Ereignissen, die zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität im Rahmen einer PCI

führen können (siehe *Abbildung 8*) (Berger and Manoukian, 2007; Spencer et al., 2007).

Der akute Blutverlust beeinflusst das Herz-Kreislauf-System und führt zu einer Hypovolämie, Anämie, Hypotonie sowie verminderter Sauerstofftransportkapazität und prädestiniert für eine Gewebeischämie sowie einen kardialen Schock (Manoukian et al., 2007b; Ndrepepa and Kastrati, 2014). Ein daraus resultierendes Missverhältnis zwischen reduzierter Sauerstoffversorgung bei gleichzeitig erhöhtem Sauerstoffbedarf wird als Folge der Tachykardie sowie Stressreaktionen weiter verschärft (Most et al., 1986; Levy et al., 1996; Sabatine et al., 2005; Pham et al., 2011).

Eine Blutung kann eine endogene neurohumorale Antwort induzieren, die zu einer erhöhten Synthese und Freisetzung von Katecholaminen, Angiotensin und Endothelin-1 führt, um so den Blutdruck und regionalen Blutfluss im vitalen Gewebe aufrechtzuerhalten (Ponchon and Elghozi, 1997; Francis et al., 2004; Rao et al., 2005). Diese können sich jedoch auch negativ auf die Gewebedurchblutung auswirken und so zu einer weiteren Verschlechterung der kardialen Ischämie und somit der Myokardschädigung, insbesondere bei Patienten mit ACS, beitragen (Ndrepepa and Kastrati, 2014). Des Weiteren wurde dem Einfluss dieser Neurohormone eine erhöhte Assoziation mit unerwünschten kardialen Ereignissen nachgewiesen (Ferrari et al., 1998; Rao et al., 2005).

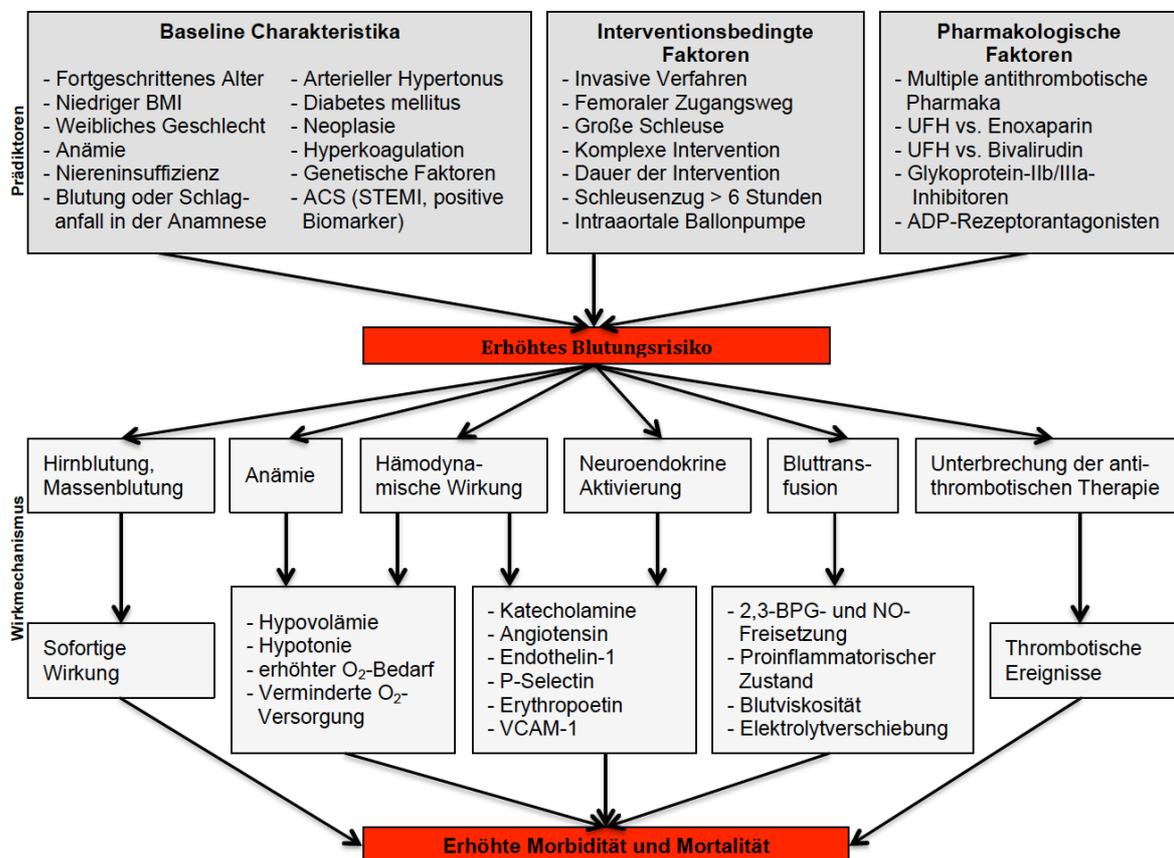
Daneben fördert eine Blutung einen prothrombotischen Zustand. Dieser wiederum prädestiniert für schwere kardiale Komplikationen und wird unter anderem durch die vermehrte Freisetzung von Erythropoetin als Reaktion auf die Anämie hervorgerufen (Taylor et al., 1991; Smith et al., 2003; Doyle et al., 2009). Im Rahmen eines hämorrhagischen Schocks kann es zu einer Hochregulierung von Zelladhäsionsmolekülen wie P-Selectin oder VCAM-1 kommen (Rao et al., 2005; Pham et al., 2011). Diese besitzen nachteilige kardiale Auswirkungen und gehen infolgedessen mit einer Verschlechterung der myokardialen Ischämie und einer erhöhten Sterblichkeit einher (Mulvihill et al., 2001).

Der resultierende Blutverlust erfordert zudem häufig eine Transfusion von Blutprodukten, die selbst mit negativen kardiovaskulären Auswirkungen sowie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind (Kinnaird et al., 2003; Rao et al., 2004; Doyle et al., 2009).

Des Weiteren geht die bei einer Blutung oft zwingend notwendige Unterbrechung der antithrombotischen Therapie mit einer erhöhten Anzahl ischämischer Komplikationen wie Stentthrombosen und Myokardinfarkten einher (Spencer et al., 2007; Wang et al., 2008; Chan et al., 2010).

Letztlich führt ein Blutungsereignis meist zu einem längeren und komplexeren Krankenhausaufenthalt und zieht ein invasiveres therapeutisches Vorgehen wie beispielsweise Intubation, Endoskopie oder chirurgische Eingriffe nach sich, die selbst mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert sind (Manoukian et al., 2007b).

Unabhängig von kardialen Konditionen kann eine schwere Blutung wie etwa eine Hirnblutung oder Massenblutung je nach Ausmaß und Lokalisation auch direkt zum Tod führen (Fuchs et al., 2002; Kinnaird et al., 2009; Pham et al., 2011).



**Abbildung 8:** Unabhängige Prädiktoren für ein erhöhtes Blutungsrisiko bei PCI sowie potenzielle Wirkmechanismen zwischen einer Blutung und einer erhöhten Morbidität und Mortalität (Pham et al., 2011; Ndrepepa and Kastrati, 2014)

## 2 Zielsetzung der Arbeit

Die genauere Analyse prozedurbedingter Blutungen erfolgte bisher meist bei Patienten mit ACS (Manoukian et al., 2007b; Mehran et al., 2009; Kikkert et al., 2014; Matic et al., 2014) oder gemischten Studienpopulationen mit verschiedenen Ausprägungen der KHK (Ndrepepa et al., 2008). Über die prognostischen Auswirkungen einer Blutungskomplikation bei Patienten mit stabiler KHK und elektiver PCI ist die Datenlage limitiert (Fleming et al., 2012). Jedoch wird angenommen, dass die zum Teil suboptimalen Studienergebnisse elektiver Koronarinterventionen bei Patienten mit stabiler KHK zumindest teilweise auf prozedurbedingte Komplikationen zurückzuführen sind (Hochman and Steg, 2007).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Analyse prozedurbedingter Blutungen innerhalb von 30 Tagen nach PCI bei Patienten mit stabiler KHK und elektiver Koronarintervention in Bezug auf Inzidenz, Risikofaktoren und Auswirkungen auf das klinische Outcome. Die Definition einer Blutung erfolgte nach den Kriterien der BARC-Klassifikation.

## 3 Methodik und Datenerhebung

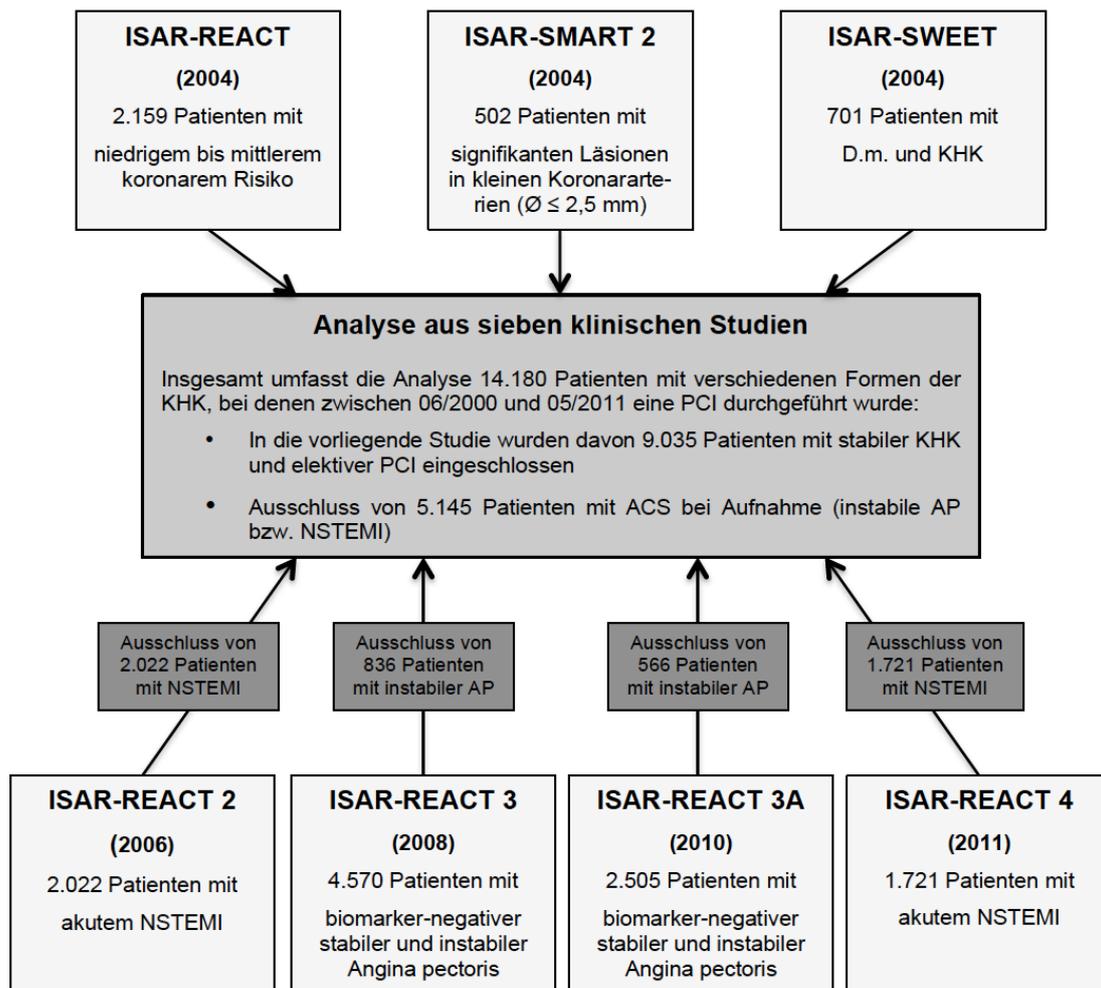
### 3.1 Studienpopulation und Studienprotokoll

In die vorliegende Analyse wurden 9.035 Patienten mit stabiler KHK eingeschlossen, bei denen zwischen Juni 2000 und Mai 2011 eine elektive diagnostische Koronarangiographie und perkutane Koronarintervention erfolgte (*Abbildung 9*). Insgesamt umfasst die gegenwärtige Analyse 14.180 Patienten aus sieben randomisierten Studien. 5.145 Patienten mit akutem Koronarsyndrom bei Aufnahme (instabile AP oder NSTEMI) wurden von dieser Analyse ausgeschlossen.

Gegenstand aller Studien war die Evaluation verschiedener periinterventioneller antithrombotischer Therapieregime bei PCI im Hinblick auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit verschiedenen Formen und Ausprägungen der KHK. Das Studiendesign, die Hauptergebnisse sowie die antithrombotische Therapie der zugrundeliegenden Studien werden in den nachfolgenden *Kapiteln 3.1.1* und *3.1.2* genauer erläutert.

Als Hauptausschlusskriterien der sieben Studien wurden akuter ST-Hebungs-Myokardinfarkt, hämodynamische Instabilität, maligne Erkrankung, erhöhtes Blutungsrisiko (zerebraler Insult innerhalb der letzten drei Monate, aktive Blutung oder erhöhte Blutungsneigung, Trauma oder große Operation im letzten Monat vor der Intervention, vermutete Aortendissektion), orale Antikoagulation (innerhalb der letzten sieben Tage), arterielle Hypertonie (systolisch > 180 mmHg), Serum-Kreatinin > 30 mg/L, eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (< 30 %), Perikarditis, subakute bakterielle Endokarditis, bestehende oder vermutete Schwangerschaft oder eine bekannte Allergie gegen die Studienmedikation definiert.

Voraussetzung in jeder Studie war eine schriftliche Einverständniserklärung der Studienteilnehmer. Jede einzelne Studie musste außerdem von der Ethikkommission der teilnehmenden Zentren genehmigt werden. Die zugrundeliegenden Studien und die vorliegende Analyse wurden gemäß den Vorschriften der Deklaration von Helsinki durchgeführt.



**Abbildung 9:** Übersicht über die sieben in der vorliegenden Analyse einbezogenen Studien sowie deren Studienpopulationen

### 3.1.1 Kurzbeschreibung der zugrundeliegenden Studien

In die vorliegende Analyse wurden folgende sieben Studien des ISAResearch Centers einbezogen (siehe auch *Abbildung 9*): ISAR-REACT (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen - Rapid Early Action for Coronary Treatment) (Kastrati et al., 2004), ISAR-SWEET (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics) (Mehilli et al., 2004), ISAR-SMART 2 (Intracoronary Stenting to Abrogate Restenosis in Small Arteries) (Hausleiter et al., 2004), ISAR-REACT 2 (Kastrati et al., 2006), ISAR-REACT 3 (Kastrati et al., 2008), ISAR-REACT 3A (Schulz et al., 2010) und ISAR-REACT 4 (Kastrati et al., 2011).

Bei allen Studien mit Ausnahme von ISAR-REACT 3A (open label) handelt es sich um doppelblinde randomisierte kontrollierte PCI-Studien. Alle Patienten wurden präinterventionell mit einer Loading-Dosis von 600 mg Clopidogrel vorbehandelt.

Ziel der ISAR-REACT-, ISAR-SWEET-, ISAR-SMART 2- und ISAR-REACT 2-Studien war es, die Wirksamkeit einer zusätzlichen periinterventionellen Verabreichung des Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors Abciximab im Vergleich zur konventionellen Therapie mit UFH (140 U/kg) in einem breiten Patientenspektrum zu untersuchen.

In der ISAR-REACT-Studie mit 2.159 Patienten und einem niedrigen bis mittleren koronaren Risikoprofil war eine zusätzliche Gabe von Abciximab im Rahmen einer elektiven PCI mit keinem klinisch messbaren Benefit assoziiert (Primärer Endpunkt [Tod, MI, uTVR  $\leq$  30 Tage post PCI]: Inzidenz 4,2 % vs. 4,0 %; RR mit 95 %-KI: 1,05 [0,69 - 1,59];  $p = 0,82$ ). Es zeigte sich sogar ein erhöhtes Risiko für Thrombozytopenien und Bluttransfusionen ( $p = 0,002$  bzw.  $p = 0,007$ ). Auch in Studienkollektiven mit einem höheren Risiko für koronare Ereignisse wie bei Patienten mit Diabetes mellitus (D.m.) (ISAR-SWEET) oder kleinen koronaren Gefäßdurchmessern (ISAR-SMART 2) erwies sich die Hinzunahme von Abciximab als nicht überlegen (ISAR SWEET; Primärer Endpunkt [Tod, MI  $\leq$  1 Jahr post PCI]: Inzidenz 8,3 % vs. 8,6 %; RR mit 95 %-KI: 0,97 [0,58 - 1,62];  $p = 0,91$ ; ISAR-SMART 2; Primärer Endpunkt [angiographische Restenose  $\leq$  1 Jahr post PCI]: Inzidenz 39,3 % vs. 34,3 %; RR mit 95 %-KI: 1,15 [0,88 - 1,50];  $p = 0,29$ ). Eine wichtige Ausnahme stellten Patienten mit NSTEMI dar (ISAR-REACT 2). In dieser Patientenpopulation war die zusätzliche Verabreichung von Abciximab mit einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes (Tod, MI, uTVR  $\leq$  30 Tage post PCI) assoziiert (Inzidenz 8,9 % vs. 11,9 %; RR mit 95 %-KI: 0,75 [0,58 - 0,97];  $p = 0,03$ ). Subgruppenanalysen zeigten allerdings, dass sich diese Überlegenheit auf Patienten mit erhöhten Troponinspiegeln beschränkte.

Ziel der ISAR-REACT 3- und ISAR-REACT 4-Studien war es, die Wirksamkeit und Sicherheit des direkten Thrombininhibitors Bivalirudin gegenüber anderen periinterventionellen Therapieregimen bei PCI zu untersuchen.

In der ISAR-REACT 3-Studie konnte Bivalirudin im Vergleich zu UFH (ohne die zusätzliche Gabe eines GP-IIb/IIIa-Inhibitors) bei biomarker-negativen Patienten mit stabiler und instabiler AP keinen zusätzlichen klinischen Nutzen aufweisen (Primärer Endpunkt [Tod, MI, uTVR, major Blutung  $\leq$  30 Tage post PCI]: Inzidenz 8,3 % vs. 8,7 %; RR mit 95 %-KI: 0,94 [0,77 - 1,15];  $p = 0,57$ ). Allerdings zeigte sich in dieser Therapiegruppe eine signifikant niedrigere Rate an Blutungskomplikationen (Inzidenz 3,1 % vs. 4,6 %; RR mit 95 %-KI: 0,66 [0,49 - 0,90];  $p = 0,008$ ).

Ob eine Reduktion der Heparin-Dosis von 140 U/kg auf 100 U/kg zu einem verbesserten klinischen Ergebnis nach PCI beitrage, war die Hypothese der einarmigen ISAR-REACT 3A-Studie. Hier führte eine geringere Heparin-Dosis im Vergleich zur konventionellen Heparin-Gruppe von ISAR-REACT 3 (140 U/kg) im gleichen Patientenkollektiv zu einer signifikant niedrigeren Inzidenz des Quadrupel-Endpunktes (s.o) (Inzidenz 7,3 % vs. 8,7 %; HR mit 95 %-KI: 0,81 [0,67 - 1,00];  $p = 0,045$ ). Erreicht wurde dies insbesondere durch eine deutliche Reduktion der Rate an Blutungskomplikationen (Inzidenz 3,6 % vs. 4,6 %; HR mit 95 %-KI: 0,79 [0,59 - 1,05];  $p = 0,11$ ).

Auch im Vergleich zu einer periinterventionellen Therapie mit Abciximab plus UFH zeigte sich Bivalirudin bei Patienten mit NSTEMI (ISAR-REACT 4) als nicht unterlegen (Primärer Endpunkt [s.o.]: Inzidenz 10,9 % vs. 11,0 %; RR mit 95 %-KI: 0,99 [0,74 - 1,32];  $p = 0,94$ ) und war erneut mit einer signifikant niedrigeren Rate an Blutungen assoziiert (Inzidenz 4,6 % vs. 2,6 %; RR mit 95 %-KI: 1,84 [1,10 - 3,07];  $p = 0,02$ ).

### 3.1.2 PCI und antithrombotische Begleittherapie

Vor der geplanten PCI erhielten alle Patienten 325 - 500 mg Aspirin sowie eine Loading-Dosis von 600 mg Clopidogrel (bis spätestens zwei Stunden vor der PCI).

Nach Randomisierung der Studienteilnehmer wurde die Studienmedikation gemäß dem Studienprotokoll verabreicht (*Abbildung 10*):

In der ISAR-REACT-, ISAR-SWEET-, ISAR-SMART 2-, ISAR-REACT 2- und ISAR-REACT 4-Studie erhielten alle Patienten der Abciximab-Gruppe einen Bolus Heparin von 70 U/kg KG sowie einen Bolus des Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors Abciximab von 0,25 mg/kg KG. Abciximab wurde anschließend für 12 Stunden als Infusion mit einer Dosis von 0,125  $\mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{min}$  weitergeführt (1.681 Patienten).

In der ISAR-REACT 3- und ISAR-REACT 4-Studie bekamen Patienten der Bivalirudin-Gruppe einen Bolus von 0,75 mg Bivalirudin pro kg KG appliziert. Nachfolgend wurde Bivalirudin während der Intervention als Infusion mit einer Dosis von 1,75 mg/kg KG/h fortgeführt (1.868 Patienten).

Die Patienten der jeweiligen Kontrollgruppen erhielten die Standarddosis von 140 U/kg KG UFH (3.547 Patienten) (ISAR-REACT, ISAR-SWEET, ISAR-SMART 2 und ISAR-REACT 3).

In der ISAR-REACT 3A-Studie wurde Patienten der Heparin-Gruppe eine reduzierte Dosis von 100 U/kg KG UFH als Bolus verabreicht (1.939 Patienten).

Die Randomisierung der Studienteilnehmer erfolgte nach der Entscheidung zur PCI. Untersucher und Patient waren abgesehen von der ISAR-REACT 3A-Studie zum Therapieregime verblindet. Die Doppelblindheit wurde durch eine identische Verpackung und Darreichungsform der verschiedenen Medikamente erreicht. Die Studienmedikation wurde nach der Entscheidung zur PCI, aber bevor der Führungsdraht die Läsion passiert hatte, verabreicht.

Eine Stentimplantation erfolgte bei 8.157 Patienten (90,3 %) gemäß den geltenden Leitlinien für die PCI. 5.026 Patienten (55,6 %) erhielten einen medikamentenfreisetzen Stent (Drug-eluting Stent [DES]), 3.131 Patienten (34,7 %) einen unbeschichteten Stent (Bare-metal Stent [BMS]). Bei den restlichen 878 Patienten (9,7 %) wurde eine Ballon-Angioplastie durchgeführt.

Der vaskuläre Zugang erfolgte durch eine Punktion der Arteria femoralis. Nach der Intervention wurde die arterielle Schleuse gezogen, sobald die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) einen Wert unter 50 Sekunden erreicht hatte. Zur lokalen Blutstillung führte man eine manuelle Kompression durch und legte anschließend einen Druckverband für sechs bis zwölf Stunden an.

Die postinterventionelle antithrombozytäre Weiterbehandlung aller Patienten erfolgte mit Aspirin (80 - 325 mg/Tag dauerhaft) und Clopidogrel (75 -150 mg/Tag bis zum Tag der Entlassung, jedoch nicht länger als für drei Tage, gefolgt von 75 mg/Tag für mindestens einen Monat bei Patienten mit BMS bzw. für mindestens sechs Monate bei Patienten mit DES). Die Verordnung weiterer kardialer Medikamente wie Beta-Blocker, ACE-Hemmer oder Statine lag im Ermessen des betreuenden Arztes. Elektrokardiogramme und Blutuntersuchungen zur Messung der kardialen Enzyme, Hämoglobinlevel und Thrombozytenzahl wurden gemäß dem Protokoll in den ersten 24 Stunden nach der PCI alle acht Stunden durchgeführt, im weiteren Verlauf bis zur Entlassung einmal täglich (mindestens zwei Untersuchungen waren vorgeschrieben).

Eine ausführliche Dokumentation und Berichterstattung der PCI erfolgte durch das Adverse Event Core Laboratorium des Deutschen Herzzentrums München. Neben den Basisdaten des Patienten (Größe, Gewicht) und der PCI (Art der Herzkatheteruntersuchung, First Ballon Time, periprozedurale Therapie) wurden der prä-,

peri- und postinterventionelle Zustand des Patienten, Vorerkrankungen, Risikofaktoren, kardiale Anamnese und Diagnosen sowie die medikamentöse Therapie vor, während und nach der Intervention erfasst und in den entsprechenden Datenbanken dokumentiert. Bei inkompletter oder fehlerhafter Dokumentation wurde der aufnehmende Arzt zur Vervollständigung der Informationen befragt. Zur Gewährleistung der Qualitätssicherung und der Vollständigkeit aller relevanter Daten erfolgten zudem tägliche Visiten auf den Stationen sowie eine intensive Datenbankpflege.

Ziel war es anhand der gesammelten Daten und Laborparameter prozedurbedingte Komplikationen wie Tod, Myokardinfarkt, dringende Revaskularisation, Blutung, Thrombozytopenie oder Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention frühzeitig zu erkennen und zu beurteilen. Im Falle einer postinterventionellen Angina mit CK/CK-MB-Anstieg mussten das Aufnahme-EKG und das erste postinterventionelle EKG ausgewertet werden. Darüber hinaus wurden bei Bedarf die Aufzeichnungen der Herzkatheteruntersuchung und der Koronarangiographie reevaluiert sowie bei entsprechenden Komplikationen weitere Untersuchungsergebnisse wie angiologische oder radiologische Befunde zurate gezogen.

<b>Präinterventionell:</b>	<b>Alle Studien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirin 325 - 500 mg</li> <li>• Clopidogrel 600 mg (mind. 2 h vor PCI)</li> </ul>			
<b>PCI:</b>	<b>UFH 140 U/kg (Bolus)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ISAR-REACT</li> <li>• ISAR-SWEET</li> <li>• ISAR-SMART 2</li> <li>• ISAR-REACT 2</li> <li>• ISAR-REACT 3</li> </ul> <b>→ 3.547 Patienten</b>	<b>UFH 100 U/kg (Bolus)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ISAR-REACT 3A</li> </ul> <b>→ 1.939 Patienten</b>	<b>Abciximab</b> Bolus 0,25 mg/kg KG + Infusion 0,125 µg/kg/min (für 12 h, max. 10 µg/min) <b>UFH 70 U/kg (Bolus)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ISAR-REACT</li> <li>• ISAR-SWEET</li> <li>• ISAR-SMART 2</li> <li>• ISAR-REACT 2</li> <li>• ISAR-REACT 4</li> </ul> <b>→ 1.681 Patienten</b>	<b>Bivalirudin</b> Bolus 0,75 mg/kg KG + Infusion 1,75 mg/kg/h (für die Dauer der PCI) <ul style="list-style-type: none"> <li>• ISAR-REACT 3</li> <li>• ISAR-REACT 4</li> </ul> <b>→ 1.868 Patienten</b>
<b>Postinterventionell:</b>	<b>Alle Studien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirin 80 - 325 mg/Tag, lebenslang</li> <li>• Clopidogrel 75 mg, 2×/Tag bzw. 75 - 150 mg, 1×/Tag, bis zur Entlassung (max. 3 Tage); danach 75 mg, 1×/Tag für mind. 1-6 Monate (je nach Art der verwendeten Stents)</li> </ul>			

**Abbildung 10:** Übersicht über die antithrombotische Therapie der in dieser Analyse verwendeten Ursprungsstudien

## 3.2 Studienendpunkte

Der primäre Endpunkt der vorliegenden Studie war definiert als 1-Jahres-Mortalität jeglicher Ursache. Als weiterer Endpunkt der Analyse wurde das Auftreten nicht tödlicher Myokardinfarkte innerhalb eines Jahres nach der PCI beurteilt.

Informationen über den Tod eines Patienten wurden über Krankenhausdaten, Totenschein, Kontakt mit Angehörigen oder behandelnden Ärzten, Krankenversicherungen oder dem Einwohnermeldeamt eingeholt.

Die Diagnose eines nicht tödlichen Myokardinfarktes basierte auf der Anwesenheit neu aufgetretener Q-Zacken (Dauer  $\geq 30$  ms und Tiefe  $\geq 0,1$  mV) in zwei oder mehr aufeinanderfolgenden präkordialen Ableitungen bzw. in zwei oder mehr benachbarten Extremitätenableitungen oder einem Anstieg der Aktivität des Isoenzym MB der Kreatinkinase (CK-MB) (bzw. der Gesamt-CK, wenn eine Messung des Isoenzym nicht verfügbar war) auf mindestens das Doppelte der oberen Normgrenze. Bei Patienten nach einer PCI oder einer koronaren Bypass-Operation innerhalb der letzten 48 Stunden war ein Anstieg der CK-MB auf mindestens das dreifache bzw. zehnfache der oberen Normgrenze für die Diagnose eines Myokardinfarktes erforderlich.

## 3.3 Definitionen

### **Stabile koronare Herzkrankheit** (siehe auch *Kapitel 1.1.1*)

Die Diagnose einer stabilen KHK wurde bei gegenwärtigen Brustschmerzen mit kardialen Ursprung, die sich innerhalb der letzten zwei Monate weder im Charakter noch in der Häufigkeit, Intensität oder Dauer der Beschwerden verändert hatten, gestellt. Zusätzlich musste eine signifikante KHK durch eine diagnostische Koronarangiographie dargestellt werden (angiographische Dokumentation einer Koronarstenose mit einer Lumenobstruktion von  $\geq 50$  % in mindestens einer der drei großen Koronararterien).

### **Blutungsereignisse** (siehe auch *Kapitel 1.2.3*)

Die Definition und Einteilung von Blutungskomplikationen innerhalb von 30 Tagen nach der PCI erfolgte nach den Kriterien des Bleeding Academic Research Consortium (BARC) (Mehran et al., 2011b). Für jedes Blutungsereignis, das in der

Case Report Form der Primärstudien dokumentiert war, gab es verfügbare Quelldaten über Blutungslokalisierung, Hämoglobinspiegel, Hämatokritwert, Bluttransfusion und Befunde der Bildgebung. Jedes Blutungsereignis wurde erneut analysiert und die Blutungskriterien nach BARC retrospektiv angewendet. Da die Mortalität der primäre Endpunkt der vorliegenden Analyse war, wurden Blutungen, die potenziell BARC-Typ 5 zugehörig waren (tödliche Blutung), nicht als separate Blutungsklasse eingestuft, sondern anderen Blutungsklassen, in Abhängigkeit von ihrer anfänglichen Einstufung, zugeordnet.

Im Hinblick auf die Lokalisation wurden Blutungsereignisse in Punktionsstellenblutungen (access site bleeding) und Nichtpunktionsstellenblutungen (nonaccess site bleeding) untergliedert (Ndrepepa et al., 2013). Eine Punktionsstellenblutung war definiert als Blutung oder Hämatom, die aus dem Bereich der arteriellen Zugangsstelle hervorging oder als Blutung, die sich von der Punktionsstelle in anliegende Gewebe ausbreitete (einschließlich in den Retroperitonealraum). Als Nichtpunktionsstellenblutungen wurden Blutungen definiert, die fern der Stelle des Gefäßzuges aufgetreten waren. Pro Patient wurde immer nur ein Blutungsereignis berücksichtigt. Im Falle von mehr als einer Blutung wurde als Blutungslokalisierung die Stelle mit der schwersten Blutung festgelegt (höhere BARC-Klasse). Blutungen, deren Ursprung auch nach der Durchführung von bildgebenden Verfahren unbekannt blieb, wurden als Nichtpunktionsstellenblutungen klassifiziert.

### **Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Eine arterielle Hypertonie wurde definiert als systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 90$  mmHg bei mindestens zwei separaten Messungen sowie bei einer gegenwärtigen Einnahme antihypertensiver Medikamente. Die Definition des Diabetes mellitus Typ II erfolgte nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Demnach lag ein D.m. bei einem abnormen Nüchternblutzucker von  $\geq 7,0$  mmol/l ( $\geq 126$  mg/dl) oder einem Gelegenheits-Plasmaglukosewert von  $\geq 11,1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) oder einem erhöhtem Blutzuckerspiegel nach zwei Stunden im oralen Glukosetoleranztest (oGTT-2-h-Wert [venös]  $\geq 11,1$  mmol/l [ $\geq 200$  mg/dl]) sowie bei einer aktuellen Behandlung mit Insulin oder oralen Antidiabetika vor.

Eine Hypercholesterinämie lag bei einem dokumentierten Gesamtcholesterinwert von  $\geq 220$  mg/dl oder einer aktuellen Einnahme von Lipidsenkern vor.

Als aktive Raucher wurden alle Patienten eingestuft, die in den letzten sechs Monaten vor der Intervention regelmäßig rauchten.

Körpergewicht und Körpergröße der Patienten wurden während des Krankenhausaufenthaltes gemessen und der Body-Mass-Index (BMI) berechnet.

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) über die Berechnung der Kreatinin-Clearance mithilfe der Cockcroft-Gault-Formel abgeschätzt (Cockcroft and Gault, 1976).

### 3.4 Patientennachsorge (Follow-up)

Das Follow-up-Protokoll der einzelnen Studien sah einen telefonischen Kontakt mit dem Patienten 30 Tage, sechs Monate und ein Jahr nach Einschluss in die jeweilige Studie vor. Die Interviews sowie das gesamte Follow-up wurden vom ISAR-Studienzentrum durchgeführt.

Ein vollständiges Follow-up (*Abbildung 11*) über einen Zeitraum von einem Jahr nach der Intervention konnte bei 8.816 von insgesamt 9.035 Patienten (97,6 %) erzielt werden (828 von 844 Patienten mit Blutung [98,1 %], 7.988 von 8.191 Patienten ohne Blutung [97,5 %]). Lediglich bei 219 Patienten (2,4 %) war ein komplettes 1-Jahres-Follow-up nicht vollständig möglich (16 Patienten mit Blutung [1,9 %], 203 Patienten ohne Blutung [2,5 %]). Im Median [25. und 75. Perzentile] wurden diese Patienten über einen Zeitraum von 6,8 [2,3 - 8,8] Monaten nachbeobachtet.

Ziel der Befragung war es den aktuellen Gesundheitszustand sowie den postinterventionellen klinischen Verlauf der Patienten zu ermitteln. Erfragt wurden dabei insbesondere neu oder wiederholt aufgetretene Episoden von AP, Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung, aber auch nicht kardiale Beschwerden. Des Weiteren befragte man die Patienten zu dem Verlauf der Anschlussbehandlung, der derzeitigen medizinischen Betreuung, Komorbiditäten und Krankenhausaufenthalten sowie zu der gegenwärtigen Medikation. Besonderes Augenmerk galt dabei einer regelmäßigen und korrekten Einnahme der Medikamente, Regimeänderungen, Dosierungen, Therapieabbrüchen, neu verschriebenen Medikamenten, aufgetretenen Nebenwirkungen sowie der Compliance der Patienten.

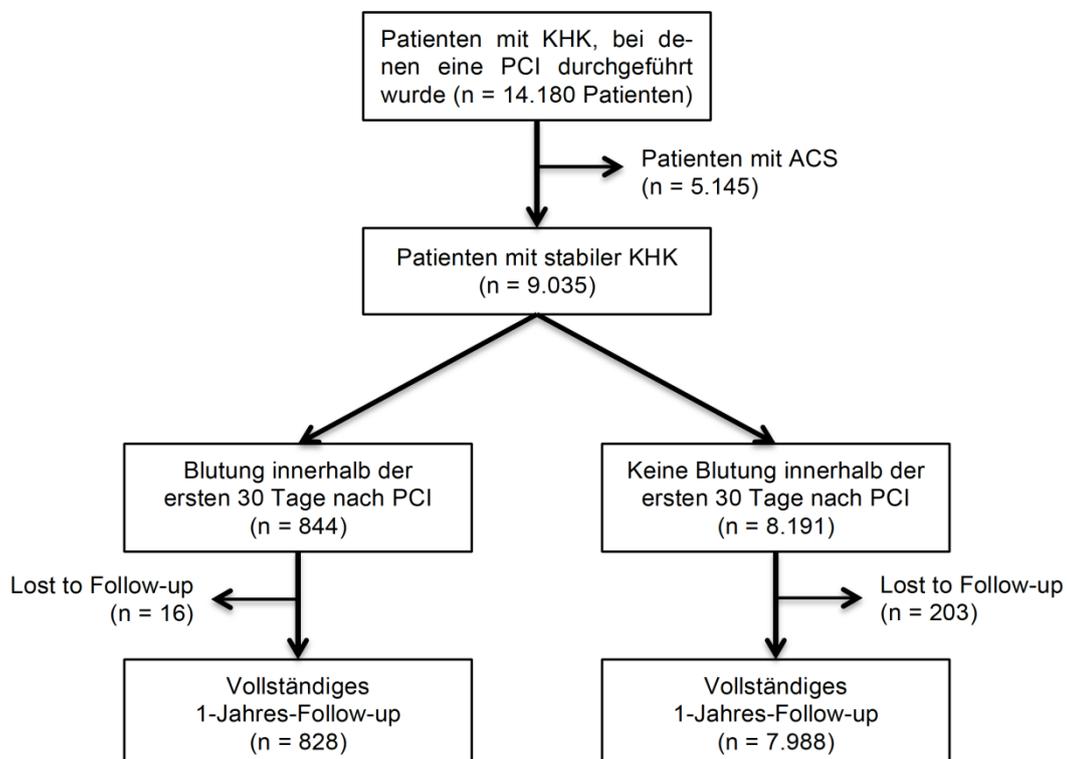
Die Patienten wurden dazu angehalten, sich bei kardialen Symptomen in der Ambulanz der Klinik oder beim betreuenden Hausarzt bzw. Kardiologen vorzustellen.

Bei entsprechenden Beschwerden erfolgte die Durchführung einer klinischen, laborchemischen und elektrokardiographischen Untersuchung.

Bei Krankenhausaufenthalten in anderen Kliniken während der Follow-up Periode wurden die jeweiligen Befunde und Arztbriefe angefordert und im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse vom ISAResearch-Center adjudiziert und dokumentiert.

War ein telefonischer Kontakt mit dem Patienten nicht möglich, erhielt dieser einen standardisierten Fragebogen mit den wesentlichen Punkten des Telefoninterviews per Post zugeschickt. Blieb ein Kontakt auch weiterhin erfolglos, gab meist eine telefonische Anfrage bei dem behandelnden Arzt Aufschluss über den allgemeinen Gesundheitszustand, Krankheitsverlauf und die aktuelle Medikation. Informationen über den Tod eines Patienten wurden über Krankenhausdaten, Totenschein, Kontakt mit Angehörigen oder behandelnden Ärzten, Krankenversicherungen oder dem Einwohnermeldeamt eingeholt. Die Qualität der Daten wurde jeweils durch Überprüfung der Quelldokumentation gesichert.

Alle erhobenen Befunde und relevanten Daten wurden vom ISAResearch-Center gesammelt und in eine computergestützte zentrale Datenbank eingegeben sowie ausgewertet und klassifiziert.



**Abbildung 11:** Studiendesign und Follow-up

### 3.5 Statistische Analyse

Die Daten werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, Median mit 25. und 75. Perzentile sowie als absolute Zahlen, Verhältnisse (%) oder Kaplan-Meier-Schätzer (%) angegeben.

Die Normalverteilung kontinuierlicher Daten wurde mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests analysiert. Geeignete kontinuierliche Daten wurden mittels Student's T-Test oder Kruskal-Wallis-Rangsummentest verglichen, kategoriale Daten mithilfe des Chi-Quadrat-Tests.

Eine multivariate logistische Regressionsanalyse wurde zur Beurteilung unabhängiger Prädiktoren eines erhöhten Blutungsrisikos durchgeführt. Dazu schlossen wir die im Folgenden aufgeführten Variablen in das Modell mit ein (siehe *Tabelle 9*): Alter, weibliches Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus Typ II, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, aktiver Raucher, vorausgegangener Myokardinfarkt, vorausgegangene Bypass-Operation, Kreatinin-Clearance, CRP, KHK (koronare Eingefäß- und Mehrgefäßerkrankung), linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Thrombozytenzahl. Die verschiedenen antithrombotischen Therapieregime wurden nicht in das Modell miteinbezogen, um eine Kollinearität mit der Variable Blutung zu vermeiden. Das mit diesen Variablen assoziierte Risiko für eine Blutungskomplikation wurde als adjustierte Odds Ratio (OR) unter Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) berechnet.

Die Analyse der ereignisfreien Überlebenszeiten erfolgte mithilfe der Kaplan-Meier-Methode. Unterschiede in den Überlebenszeiten wurden mit dem Log-Rank-Test berechnet. Die Homogenität der Odds Ratios beurteilten wir mithilfe des Breslow-Day-Tests.

Der Zusammenhang zwischen einer Blutung und einem erhöhten Mortalitätsrisiko sowie einem erhöhten Risiko für nicht tödliche Myokardinfarkte wurde unter Verwendung des multivariaten Cox Proportional Hazard Modells ermittelt. Erneut wurden alle oben genannten Variablen, wiederum mit Ausnahme der verschiedenen antithrombotischen Therapieregime, in das Modell miteingeschlossen (siehe *Tabelle 11*). Der Einfluss des Studientyps auf das Ergebnis wurde erfasst, indem wir für die Studie einen sogenannten Random-Effect in das Modell miteinbezogen. Die Annahme des Proportional Hazard Modells wurde mittels der Methode von Grambsch und Therneau überprüft (Grambsch and Therneau, 1994).

Die Diskriminationsfähigkeit des multivariaten Cox-Modells im Hinblick auf die Mortalität vor (nur mit Baseline-Variablen) und nach dem Einschluss der Variable Blutung (Baseline-Variablen plus Blutung) wurde mithilfe der Berechnung des Integrated Discrimination Improvement (IDI) beurteilt (Pencina et al., 2008).

Die Durchführung der statistischen Datenanalyse erfolgte mit dem Softwarepaket R. Ein zweiseitiger p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 9.035 Patienten mit stabiler KHK und elektiver PCI in die vorliegende Analyse eingeschlossen. *Tabelle 5* zeigt die Anzahl der Patienten und Blutungskomplikationen (definiert nach BARC- und TIMI-Kriterien) in den einzelnen Studien, die dieser Analyse zugrunde liegen.

**Tabelle 5:** Anzahl der Patienten und Blutungskomplikationen in den Ursprungsstudien

Studie	Patienten (n = 9.035)	BARC (n = 844)	TIMI <i>major</i> * (n = 68)	TIMI <i>minor</i> * (n = 164)
ISAR-REACT	2.159 (23,9)	191 (22,6)	20 (0,9)	48 (2,2)
ISAR-REACT 3	3.734 (41,3)	355 (42,1)	28 (0,8)	66 (1,8)
ISAR-REACT 3 A	1.939 (21,5)	188 (22,3)	9 (0,5)	16 (0,8)
ISAR-SMART	502 (5,6)	48 (5,7)	4 (0,8)	17 (3,4)
ISAR-SWEET	701 (7,7)	62 (7,3)	7 (1,0)	17 (2,4)

Die Daten entsprechen der Anzahl der Patienten bzw. der Blutungsereignisse (%).

\* Blutungsereignisse, definiert nach TIMI-Kriterien, wurden prospektiv in den einzelnen Studien evaluiert.

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Analyse wurde, basierend auf dem Auftreten einer Blutungskomplikation innerhalb von 30 Tagen nach PCI, in zwei Gruppen unterteilt: 844 Patienten (9,3 %) erlitten eine Blutung, 8.191 Patienten (90,7 %) hatten keine Blutung.

Die Baseline-Charakteristika der beiden Patientengruppen sind in *Tabelle 6* aufgeführt. Patienten mit einer Blutungskomplikation sind älter, in der Mehrzahl weiblich, haben einen geringeren Body-Mass-Index (BMI), leiden häufiger an arterieller Hypertonie und haben höhere CRP-Werte und höhere Thrombozytenzahlen sowie eine geringere Kreatinin-Clearance im Vergleich zu Patienten ohne Blutungsereignis. Die übrigen Patientencharakteristika der beiden Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant hinsichtlich klinischer und demographischer Daten.

**Tabelle 6:** Baseline-Charakteristika für Patienten mit vs. ohne Blutungsereignis

Patientencharakteristika	Blutung (n = 844)	Keine Blutung (n = 8191)	p-Wert
Alter (Jahre)	69,6 ± 9,9	66,4 ± 9,9	< 0,001
Weibliches Geschlecht	289 (34,2)	1.813 (22,1)	< 0,001
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> ± SD)	26,7 ± 4,1	27,6 ± 4,1	< 0,001
Diabetes mellitus Typ II	290 (34,4)	2.622 (32,0)	0,164
insulinabhängig	64 (7,6)	661 (8,1)	0,620
Arterielle Hypertonie	687 (81,4)	6.395 (78,1)	0,025
Hypercholesterinämie (> 220 mg/dl)	573 (67,9)	5.663 (69,1)	0,456
Aktive Raucher	112 (13,3)	1232 (15,0)	0,168
Vorausgegangener Myokardinfarkt	239 (28,3)	2.755 (33,6)	0,002
Vorausgegangener CABG	90 (10,7)	945 (11,5)	0,448
Serum-Kreatinin (mg/dl)	0,95 [0,80; 1,20]	1,00 [0,80; 1,10]	0,763
Kreatinin-Clearance (ml/min)	72,1 [54,2; 93,3]	83,1 [64,5; 104,1]	< 0,001
C-reaktives Protein (mg/L)	1,6 [0,5; 5,0]	1,3 [0,0; 5,0]	0,042
Koronare Herzkrankheit			0,258
1-Gefäßerkrankung	152 (18,0)	1.566 (19,1)	
2-Gefäßerkrankung	224 (26,5)	2.326 (28,4)	
3-Gefäßerkrankung	468 (55,5)	4.299 (52,5)	
Koronare Mehrgefäßerkrankung	692 (82,0)	6.625 (80,9)	0,434
LVEF (%)	60,0 [50,0; 65,0]	60,0 [51,0; 65,0]	0,084
Thrombozytenzahl (×10 <sup>9</sup> /L)	221,0 [186,0; 265,0]	216,0 [183,0; 255,0]	0,005
Thrombozytopenie (< 2×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	4 (0,5)	14 (0,2)	0,060
Periprozedurale Antikoagulation			0,090
UFH (100 U/kg)	188 (22,3)	1.751 (21,4)	
UFH (140 U/kg)	345 (40,9)	3.202 (39,1)	
Bivalirudin	146 (17,3)	1.722 (21,0)	
Abciximab + UFH (70 U/kg)	165 (19,5)	1.516 (18,5)	

Daten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung (SD), als Mediane [25.; 75. Perzentile] oder als absolute Zahlen (%) angegeben.

Bei 8.157 Patienten (90,3 %) wurden Koronarstents implantiert, davon erlitten 751 Patienten eine Blutung, 7.406 Patienten zeigten keine Blutungskomplikation (89,0 % vs. 90,4 %;  $p = 0,180$ ). Medikamentenbeschichtete Stents (DES) wurden bei insgesamt 5.026 Patienten (55,6 %) implantiert, verteilt auf 455 Patienten mit Blutungsereignis sowie 4.571 Patienten ohne Blutungsereignis (53,9 % vs. 55,8 %;  $p = 0,291$ ).

## 4.2 Einteilung der Blutungsereignisse

### 4.2.1 Einteilung nach BARC

Wie bereits in *Kapitel 3.3* beschrieben, erfolgte die Einteilung der Blutungsereignisse in verschiedene Schweregrade unter Verwendung der BARC-Klassifikation (*Tabelle 10*). Von insgesamt 844 Patienten mit einer Blutungskomplikation ereignete sich bei 402 Patienten eine BARC-Blutung vom Typ 1 (47,6 %), bei 118 Patienten vom Typ 2 (14,0 %), bei 227 Patienten vom Typ 3a (26,9 %), bei 84 Patienten vom Typ 3b (10,0 %), bei 7 Patienten vom Typ 3c (0,8 %) sowie bei 6 Patienten eine BARC-Blutung vom Typ 4 (0,7 %).

Eine BARC-Blutung  $\geq 2$  wurde bei 442 Patienten (4,9 %) diagnostiziert.

### 4.2.2 Einteilung nach antithrombotischer Pharmakotherapie

Die Analyse der Blutungskomplikationen in Bezug auf die antithrombotische Pharmakotherapie ergab, dass bei 146 Patienten (7,8 %), die mit Bivalirudin behandelt wurden, bei 165 Patienten (9,8 %), die mit Abciximab plus 70 U/kg KG UFH behandelt wurden, bei 188 Patienten (9,7 %), die mit 100 U/kg KG UFH behandelt wurden sowie bei 345 Patienten (9,7 %), die mit 140 U/kg KG UFH behandelt wurden, Blutungsereignisse innerhalb von 30 Tagen nach PCI auftraten (*Tabelle 7*) (Bivalirudin vs. Abciximab plus 70 U/kg KG UFH: OR mit 95 % - KI: 0,77 [0,61 - 0,98],  $p = 0,035$ ; Bivalirudin vs. 100 U/kg KG UFH: OR mit 95 % - KI: 0,79 [0,63 - 0,99],  $p = 0,040$ ; Bivalirudin vs. 140 U/kg KG UFH: OR mit 95 % - KI: 0,78 [0,64 - 0,96],  $p = 0,020$ ).

**Tabelle 7:** Analyse der Blutungsevents in Bezug auf das antithrombotische Therapieregime

Studienmedikation	Patienten (n = 9.035)	Blutung < 30 d (n = 844)
Bivalirudin	1.868 (20,7)	146 (7,8*)
Abciximab plus UFH (70 U/kg KG)	1.681 (18,6)	165 (9,8*)
UFH (100 U/kg KG)	1.939 (21,5)	188 (9,7*)
UFH (140 U/kg KG)	3.547 (39,2)	345 (9,7*)

Die Daten entsprechen der Anzahl der Patienten bzw. der Blutungsereignisse (%).

\* Die Prozentangaben in den Klammern stellen Zeilenprozentwerte (row percentage) dar und repräsentieren den Anteil der Patienten in den einzelnen Studien (Spalte 2), die eine Blutung erlitten haben.

### 4.2.3 Einteilung nach Blutungslokalisierung

Bei 535 Patienten (5,9 %) trat eine Blutung im Bereich der Punktionsstelle auf, 309 Patienten (3,4 %) bluteten fern des Gefäßzugangs an einer anderen Lokalisation. Entsprechend wurden 63,4 % der Blutungsereignisse als Punktionsstellenblutung und 36,6 % als Nichtpunktionsstellenblutung klassifiziert.

Die Baseline-Charakteristika der Patienten mit Punktionsstellen- bzw. Nichtpunktionsstellenblutung sind in *Tabelle 8* aufgeführt. Punktionsstellenblutungen traten häufiger bei Frauen und bei Patienten mit höheren Thrombozytenwerten auf. Nichtpunktionsstellenblutungen ereigneten sich dagegen öfter bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung oder Thrombozytopenie sowie bei einem insulinabhängigen Diabetes mellitus. Darüber hinaus beeinflussten die verschiedenen periinterventionellen Therapieregime die Lokalisation der Blutung. Während eine Therapiestrategie mit Abciximab plus Heparin oder mit UFH unabhängig von der Dosierung (100 U/kg oder 140 U/kg) vermehrt mit Punktionsstellenblutungen assoziiert war, ereigneten sich bei der Behandlung mit Bivalirudin häufiger Nichtpunktionsstellenblutungen. Auffällig war zudem, dass Blutungen fern des Gefäßzugangs im Vergleich zu Blutungen im Bereich der Punktionsstelle zeitlich später nach der Intervention auftraten (2,66 vs. 0,63 Tage).

**Tabelle 8:** Demographische Daten der Patienten in Abhängigkeit von der Blutungslokalisierung

Patientencharakteristika	Punktionsstellenblutung (n = 535)	Nichtpunktionsstellenblutung (n = 309)	p-Wert
Alter (Jahre)	69,2 ± 9,9	70,3 ± 9,9	0,117
Weibliches Geschlecht	205 (38,3)	84 (27,2)	0,001
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> ± SD)	26,7 ± 4,2	26,7 ± 4,0	0,416
Diabetes mellitus Typ II	183 (34,2)	107 (34,6)	0,901
insulinabhängig	33 (6,2)	31 (10,0)	0,041
Arterielle Hypertonie	426 (79,6)	261 (84,5)	0,081
Hypercholesterinämie (> 220 mg/dl)	368 (68,8)	205 (66,3)	0,461
Aktive Raucher	71 (13,3)	41 (13,3)	0,999
Vorausgegangener Myokardinfarkt	146 (27,3)	93 (30,1)	0,383
Vorausgegangener CABG	54 (10,1)	36 (11,6)	0,480
Serum-Kreatinin (mg/dl)	0,94 [0,80; 1,12]	0,99 [0,80; 1,20]	0,305
Kreatinin-Clearance (ml/min)	71,0 [53,9; 93,3]	73,2 [55,7; 90,9]	0,888
C-reaktives Protein (mg/L)	1,6 [0,0; 5,0]	1,6 [0,4; 5,0]	0,403
Koronare Herzkrankheit			0,140
1-Gefäßkrankung	107 (20,0)	45 (14,4)	
2-Gefäßkrankung	138 (25,8)	86 (27,8)	
3-Gefäßkrankung	290 (54,2)	178 (57,6)	
Koronare Mehrgefäßkrankung	428 (80,0)	264 (85,4)	0,047
LVEF (%)	60,0 [52,0; 65,0]	59,0 [49,0; 64,0]	0,068
Thrombozytenzahl (×10 <sup>9</sup> /L)	225,0 [190,0; 267,0]	214,5 [179,0; 257,2]	0,026
Thrombozytopenie (< 2×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	0 (0)	4 (1,3)	0,008
Periprozedurale Antikoagulation			0,001
UFH (100 U/kg)	227 (42,4)	118 (38,2)	
UFH (140 U/kg)	123 (23,0)	65 (21,0)	
Bivalirudin	72 (13,5)	74 (24,0)	
Abciximab + UFH (70 U/kg)	113 (21,1)	52 (16,8)	
Zeitraum PCI bis Blutung (Tage)	0,63 ± 1,14	2,66 ± 5,11	< 0,001

Daten sind als Mittelwerte ± SD, als Mediane [25.; 75. Perzentile] oder als absolute Zahlen (%) angegeben.

### 4.3 Prädiktoren einer prozedurbedingten Blutung

Die Beziehung verschiedener klinischer und demographischer Variablen mit dem Auftreten einer Blutung wurde mithilfe der multiplen logistischen Regressionsanalyse beurteilt. In *Kapitel 3.5* wurden die in das Modell einbezogenen Variablen dargestellt. *Tabelle 9* zeigt Richtung und Stärke sowie die Risikoabschätzung für die Assoziation zwischen den verschiedenen Variablen und dem Blutungsrisiko.

Von allen untersuchten adjustierten Variablen zeigten sich Alter, weibliches Geschlecht, BMI, arterielle Hypertonie, vorausgegangener Myokardinfarkt, Kreatinin-Clearance und eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion als unabhängige Prädiktoren für ein erhöhtes Blutungsrisiko.

**Tabelle 9:** Ergebnisse der multiplen logistischen Regressionsanalyse zur Bewertung von Prädiktoren eines erhöhten Blutungsrisikos

Patientencharakteristika	Chi ( $\chi^2$ )- Quadrat-Test*	Adjustierte Odds- Ratio [ 95% - KI ]	p-Wert
Alter (pro Zunahme um 10 Jahre)	9,62	1,20 [1,07 - 1,34]	0,002
Weibliches Geschlecht	17,6	1,48 [1,23 - 1,78]	< 0,001
Diabetes mellitus Typ II	1,20	1,10 [0,93 - 1,30]	0,274
BMI (pro Zunahme um 5 kg/m <sup>2</sup> )	10,3	0,83 [0,74 - 0,93]	0,001
Arterielle Hypertonie	6,11	1,32 [1,06 - 1,64]	0,013
Hypercholesterinämie	0,95	0,92 [0,78 - 1,09]	0,331
Aktiver Raucher	0,00	1,18 [0,78 - 1,27]	0,994
Vorausgegangener Myokardinfarkt	5,33	0,80 [0,67 - 0,97]	0,021
Vorausgegangener CABG	0,59	0,90 [0,70 - 1,17]	0,444
Kreatinin-Clearance (pro Abfall um 30ml/min)	4,06	1,14 [1,01 - 1,29]	0,044
CRP (pro Anstieg um 5 mg/L)	0,01	1,00 [0,97 - 1,03]	0,923
Koronare Mehrgefäßerkrankung (vs. Eingefäßerkrankung)	0,03	1,02 [0,83 - 1,25]	0,872
Thrombozytenzahl (pro Anstieg um 50×10 <sup>9</sup> /L)	2,63	1,05 [0,99 - 1,12]	0,105
LVEF (pro Abnahme um 10%)	4,70	1,08 [1,01 - 1,16]	0,030

\* Der Wald-Chi-Quadrat-Wert zeigt die Stärke des Zusammenhangs zwischen einer Variablen und dem damit einhergehenden Blutungsrisiko.

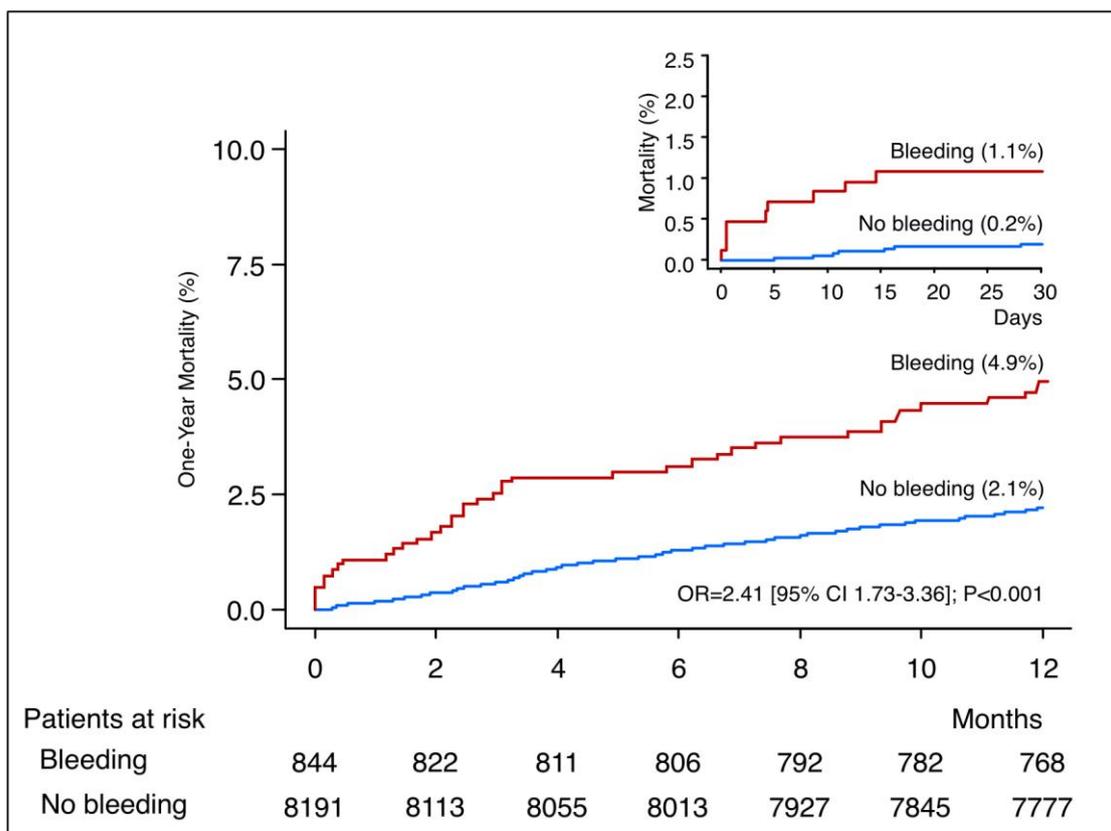
## 4.4 Studienendpunkte

### 4.4.1 1-Jahres-Mortalität

Insgesamt verstarben 210 Patienten (2,3 %) innerhalb des ersten Jahres nach der PCI. 41 Todesfälle ereigneten sich davon bei Patienten mit Blutungskomplikation und 169 Todesfälle bei Patienten ohne Blutungskomplikation (Kaplan-Meier-Schätzer für die 1-Jahres-Mortalität: 4,9 % bzw. 2,1%; OR mit 95 % - KI: 2,41 [1,73 - 3,36],  $p < 0,001$ ).

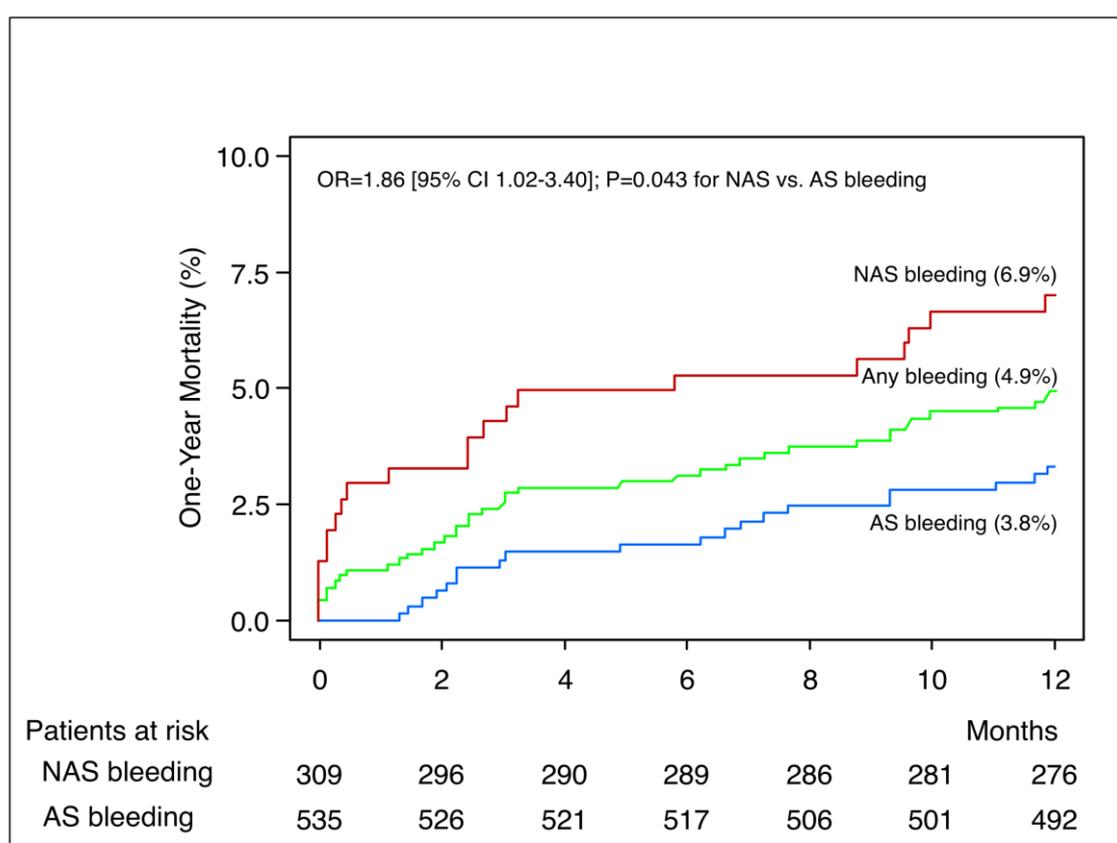
Innerhalb der ersten 30 Tage nach der Intervention traten 9 Todesfälle bei Patienten mit Blutung und 14 Todesfälle bei Patienten ohne Blutung auf (Kaplan-Meier-Schätzer für die 30-Tages-Mortalität: 1,1 % bzw. 0,2 %; OR mit 95 % - KI: 6,28 [3,03 - 13,05],  $p < 0,001$ ).

Ereigniszeitanalysen der 30-Tages-Mortalität und der 1-Jahres-Mortalität nach Kaplan-Meier für Patienten mit und ohne Blutungskomplikation sind in *Abbildung 12* dargestellt.



**Abbildung 12:** Kaplan-Meier-Ereignis-Kurven der 1-Jahres-Mortalität und der 30-Tages-Mortalität (rechts oben) für Patienten mit bzw. ohne Blutungskomplikation

Unter Berücksichtigung der Blutungslokalisierung ereigneten sich 20 Todesfälle unter den 535 Patienten mit Punktionsstellenblutung sowie 21 Todesfälle unter den 309 Patienten mit Nichtpunktionsstellenblutung (Kaplan-Meier-Schätzer für die 1-Jahres-Mortalität: 3,8 % bzw. 6,9 %; Punktionsstellenblutung vs. keine Blutung: OR mit 95 % - KI = 1,84 [1,15 - 2,95],  $p = 0,009$ ; Nichtpunktionsstellenblutung vs. keine Blutung: OR mit 95 % - KI = 3,46 [2,17 – 5,53],  $p < 0,001$ ; Nichtpunktionsstellenblutung vs. Punktionsstellenblutung: OR mit 95 % - KI = 1,86 [1,02 - 3,40],  $p = 0,043$ ). Ereigniszeitanalysen der 1-Jahres-Mortalität nach Kaplan-Meier für Patienten mit Punktionsstellen- und Nichtpunktionsstellenblutung sind in *Abbildung 13* dargestellt.



**Abbildung 13:** Kaplan-Meier-Ereignis-Kurven der 1-Jahres-Mortalität für Patienten mit Punktionsstellenblutung (Access site bleeding [AS]) und Nichtpunktionsstellenblutung (Nonaccess site bleeding [NAS]) sowie für alle Patienten mit einem Blutungsereignis

Tabelle 10 zeigt die 1-Jahres-Mortalität in Abhängigkeit vom Schweregrad der Blutung nach den BARC-Kriterien. Es fällt auf, dass die Mortalität mit zunehmendem Schweregrad der Blutung progressiv ansteigt ( $p_{\text{Verlauf}} < 0,001$ ).

**Tabelle 10:** 1-Jahres-Mortalität bzw. 1-Jahres-Inzidenz von nicht tödlichen Myokardinfarkten in Abhängigkeit vom BARC-Schweregrad der Blutung

BARC-Typ	Blutung < 30 d (n = 9035)	Mortalität (n = 210)	Myokardinfarkt (n = 349)
0	8191 (90,7)	169 (2,1)*	266 (3,2)*
1	402 (4,4)	10 (2,5)*	27 (6,7)*
2	118 (1,3)	5 (4,2)*	13 (11,0)*
3a	227 (2,5)	13 (5,7)*	24 (10,6)*
3b	84 (0,9)	9 (10,7)*	14 (16,7)*
3c	7 (0,1)	4 (57,1)*	0 (0,0)*
4	6 (0,1)	0 (0,0)*	5 (83,3)*

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

\* Die Prozentangaben in den Klammern stellen Zeilenprozentwerte (row percentage) dar und repräsentieren den Anteil der Patienten mit einer Blutung (Spalte 2), die verstorben sind bzw. einen nicht tödlichen Myokardinfarkt erlitten.

#### 4.4.2 Nicht tödlicher Myokardinfarkt

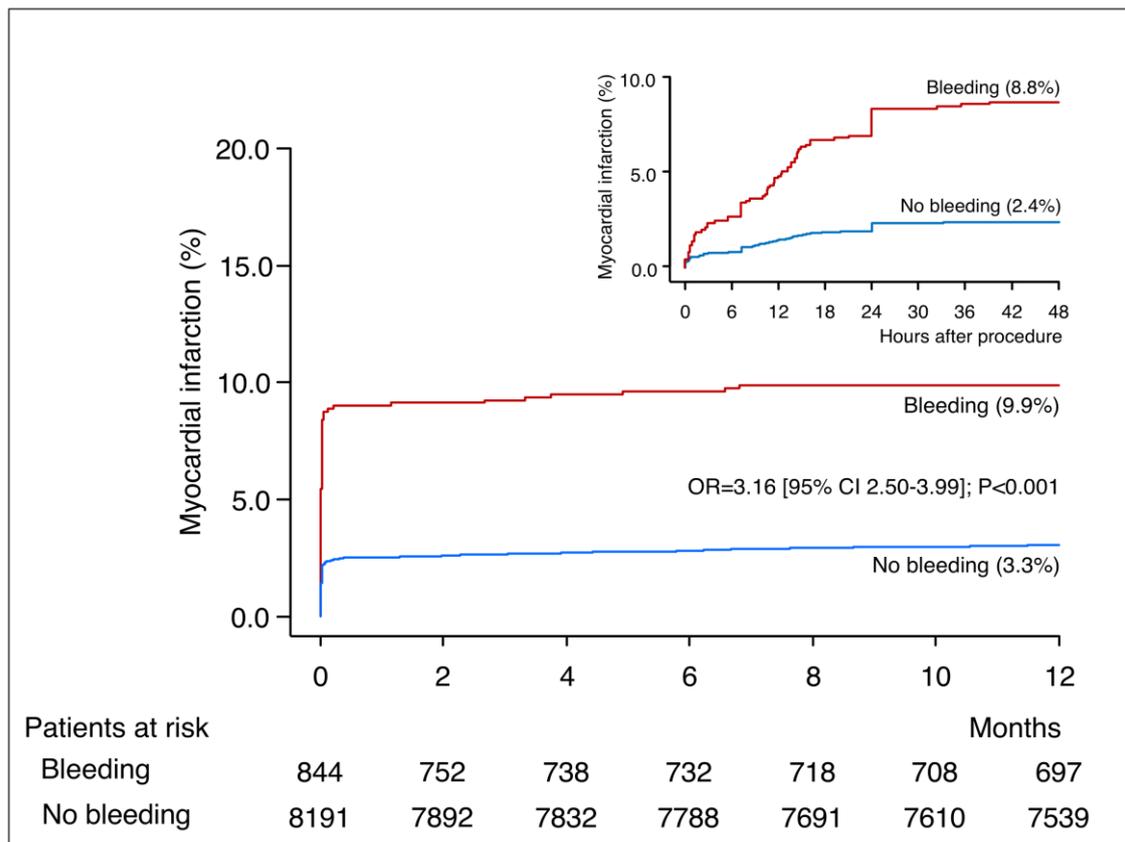
349 Patienten erlitten einen nicht tödlichen Myokardinfarkt (3,9 %) innerhalb eines Jahres nach der PCI. 83 dieser Fälle ereigneten sich in der Gruppe der Patienten mit Blutungsereignis, 266 Fälle in der Gruppe ohne Blutungsereignis (KM-Schätzer: 9,9 % bzw. 3,3 %, OR mit 95 % - KI = 3,16 [2,50 - 3,99],  $p < 0,001$ ).

Abbildung 14 zeigt die Ereigniszeitanalysen der 1-Jahres-Inzidenz für das Auftreten nicht tödlicher Myokardinfarkte nach Kaplan-Meier bei Patienten mit und ohne Blutungskomplikation.

Wie aus der Abbildung ersichtlich, tritt die Mehrheit der Myokardinfarkte bereits innerhalb eines kurzen Zeitintervalls nach der PCI auf (initial steiler Bereich der KM-Kurven in der Abbildung). Um das frühe Auftreten der Myokardinfarkte unmittelbar nach der PCI besser analysieren zu können, führten wir eine 48-Stunden-Analyse durch. Daraus resultierte, dass sich innerhalb von 48 Stunden nach PCI 74 nicht tödliche Myokardinfarkte bei Patienten mit Blutung (Event-Rate 8,8 % bzw. 89,1 % aller Myokardinfarkte) und 198 Myokardinfarkte bei Patienten ohne Blutung (Event-Rate 2,4 % bzw. 74,4 % aller Myokardinfarkte) ereigneten (OR mit 95 % - KI = 3,87 [2,94 - 5,12],  $p < 0,001$ ).

Demzufolge vervierfachte das Auftreten einer Blutung beinahe das Risiko eines nicht tödlichen Myokardinfarkts innerhalb der ersten 48 Stunden nach der PCI.

Ereigniszeitanalysen nach Kaplan-Meier für das Auftreten von Myokardinfarkten im 48-Stunden-Intervall sind ebenfalls in *Abbildung 14* dargestellt (rechte obere Ecke). Nach 48 Stunden zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr im Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts zwischen Patienten mit oder ohne Blutungsereignis (1,1 % vs. 0,8 %;  $p = 0,477$ ).



**Abbildung 14:** Kaplan-Meier-Ereignis-Kurven der 1-Jahres-Inzidenz von Myokardinfarkten bei Patienten mit und ohne Blutungsereignis (rechts oben: Vergrößerung des 48-Stunden-Intervalls nach PCI)

Bei Betrachtung der Blutungslokalisierung ereigneten sich bei Patienten mit Punktionsstellenblutung 51 nicht tödliche Myokardinfarkte und bei Patienten mit Nichtpunktionsstellenblutung 32 nicht tödliche Myokardinfarkte (KM-Schätzer der 1-Jahres-Inzidenz für nicht tödliche MI: 9,6 % bzw. 11,4 %; Punktionsstellenblutung vs. keine Blutung: OR mit 95 % - KI = 3,14 [2,29 - 4,29],  $p < 0,001$ ; Nichtpunktionsstellenblutung vs. keine Blutung: OR mit 95 % - KI = 3,44 [2,34 - 5,06],  $p < 0,001$ ; Nichtpunktionsstellenblutung vs. Punktionsstellenblutung: OR mit 95 % - KI = 1,10 [0,71 - 1,71],  $p = 0,659$ ).

*Tabelle 10* zeigt die 1-Jahres-Inzidenz für das Auftreten eines Myokardinfarktes in Abhängigkeit vom Schweregrad der Blutung nach den BARC-Kriterien. Wie bereits bei der Analyse der 1-Jahres-Mortalität fällt auch hier ein progressiver Anstieg der Inzidenz bei zunehmenden Schweregrad der Blutung auf ( $p_{\text{Verlauf}} < 0,001$ ).

Im Folgenden wurde das Risiko für die 1-Jahres-Mortalität im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Blutung (BARC-Klasse  $\geq 2$ ) oder eines Myokardinfarktes innerhalb von 30 Tagen nach der PCI berechnet.

Innerhalb eines Jahres verstarben 31 von 442 Patienten (7,0 %) mit einer BARC-Blutung  $\geq 2$  (OR mit 95 % - KI = 3,58 [2,41 - 5,31],  $p < 0,001$  verglichen mit Patienten ohne Blutungsereignis). Von insgesamt 299 Patienten mit nicht tödlichem Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen nach der PCI verstarben 23 Patienten (7,7 %) im Verlauf des ersten Jahres (OR mit 95 % - KI = 3,81 [2,43 - 5,97],  $p < 0,001$  verglichen mit Patienten ohne Myokardinfarkt).

Es scheint, dass sowohl eine Blutung als auch ein Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen nach PCI mit einem ähnlichen Mortalitätsrisiko assoziiert sind (Breslow-Day Test  $p = 0,478$ ).

#### **4.5 Zusammenhang zwischen einer Blutung und dem klinischen Outcome nach Adjustierung im multivariaten Modell**

Die Beziehung zwischen einer Blutung und dem Risiko innerhalb eines Jahres zu versterben oder einen Myokardinfarkt zu erleiden wurde mittels des multivariaten Cox Proportional Hazard Modells untersucht. In *Kapitel 3.5* wurde bereits erläutert, welche Variablen in das Modell aufgenommen wurden.

Eine Blutungskomplikation stellt einen unabhängigen Prädiktor für die beiden Studienendpunkte Mortalität und nicht tödlicher Myokardinfarkt dar. Weitere Prädiktoren für Mortalität bzw. Myokardinfarkt sowie die jeweiligen Werte der Risikoabschätzung und die Richtung der Beziehung sind in *Tabelle 11* dargestellt.

Die Diskriminationsfähigkeit des multivariaten Modells für die Vorhersage der 1-Jahres-Mortalität bzw. der 1-Jahres-Inzidenz von Myokardinfarkten erfolgte durch die Berechnung des Integrated Discrimination Improvement (IDI) für das Modell ohne die Variable Blutung (Berechnung nur mit Baseline-Variablen) sowie nach Einschluss der Variablen Blutung.

Nach Einschluss der Variablen Blutung in das multivariate Modell erhöhte sich die Diskriminationsfähigkeit des Modells sowohl für die Vorhersage der 1-Jahres-Mortalität (IDI<sub>absolut und relativ</sub> 0,006 bzw. 16,3 %,  $p = 0,001$ ) als auch für die Vorhersage der 1-Jahres-Inzidenz für das Auftreten eines nicht tödlichen Myokardinfarktes (IDI<sub>absolut und relativ</sub> 0,014 bzw. 28,0 %,  $p < 0,001$ ).

**Tabelle 11:** Ergebnisse des Cox Proportional Hazard Modells zur Beurteilung des Einflusses demographischer und klinischer Faktoren auf die Studienendpunkte

Patientencharakteristika	Mortalität	p-Wert	Myokardinfarkt	p-Wert
	adj. HR [95 % - KI]		adj. HR [95 % - KI]	
Blutung (vs. keine Blutung)	1,87 [1,27 - 2,76]	0,002	3,29 [2,51 - 4,31]	<0,001
Alter (pro Zunahme um 10 a)	1,25 [1,01 - 1,54]	0,004	0,88 [0,75 - 1,03]	0,113
Weibliches Geschlecht	0,76 [0,52 - 1,10]	0,145	1,04 [0,78 - 1,37]	0,804
Diabetes mellitus Typ II	2,36 [1,73 - 3,21]	<0,001	1,44 [1,13 - 1,83]	0,003
BMI (pro Zunahme um 5 kg/m <sup>2</sup> )	0,83 [0,67 - 1,03]	0,093	1,05 [0,89 - 1,23]	0,577
Arterielle Hypertonie	1,22 [0,84 - 1,79]	0,306	0,75 [0,57 - 0,99]	0,045
Hypercholesterinämie	0,78 [0,57 - 1,07]	0,119	1,10 [0,85 - 1,41]	0,471
Aktiver Raucher	1,18 [0,76 - 1,83]	0,461	1,13 [0,82 - 1,57]	0,452
Vorausgegangener MI	0,91 [0,66 - 1,26]	0,579	1,01 [0,78 - 1,31]	0,934
Vorausgegangener CABG	0,65 [0,39 - 1,07]	0,089	1,00 [0,70 - 1,44]	0,984
Kreatinin-Clearance (pro Abfall um 30 ml/min)	1,37 [1,08 - 1,74]	0,011	1,32 [1,10 - 1,57]	0,002
CRP (pro Anstieg um 5 mg/L)	1,05 [1,03 - 1,07]	<0,001	1,01 [0,98 - 1,04]	0,350
Koronare Mehrgefäßerkrankung	1,65 [0,92 - 2,50]	0,103	1,63 [1,15 - 2,32]	0,007
Thrombozytenzahl (pro Anstieg um 50 × 10 <sup>9</sup> /L)	1,16 [1,05 - 1,28]	0,003	1,06 [0,97 - 1,16]	0,217
LVEF (pro Abnahme um 10%)	1,46 [1,31 - 1,63]	<0,001	0,97 [0,87 - 1,07]	0,529

## 5 Diskussion

Gegenstand der vorliegenden Studie war die Analyse prozedurbedingter Blutungen bei Patienten mit stabiler KHK und elektiver PCI.

Die Hauptergebnisse der Studie können wie folgt zusammengefasst werden:

Bei Patienten mit stabiler KHK und elektiver PCI traten in 9,3 % der Fälle Blutungen innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention auf. Bei 4,9 % der Patienten war eine medizinische Versorgung der Blutung erforderlich (BARC-Klasse  $\geq 2$ ).

Als unabhängige Prädiktoren für ein erhöhtes Blutungsrisiko zeigten sich in abfallender Rangfolge in Bezug auf die Stärke der Korrelation weibliches Geschlecht, niedriger BMI, fortgeschrittenes Alter, arterielle Hypertonie, vorausgegangener Myokardinfarkt, eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion und reduzierte Kreatinin-Clearance (geschätzt nach Cockcroft-Gault).

Das Auftreten einer Blutung innerhalb von 30 Tagen nach der PCI war mit einer erhöhten Mortalität und einem erhöhten Risiko für nicht tödliche Myokardinfarkte bis zu einem Jahr nach der Intervention assoziiert. Ein Blutungsereignis erhöhte besonders das Risiko für prozedurbedingte Myokardinfarkte.

Die Beziehung zwischen einer Blutung und einer erhöhten Mortalität war für Blutungen fern der Punktionsstelle (Nichtpunktionsstellenblutungen) stärker als für Blutungen im Bereich des Gefäßzugangs (Punktionsstellenblutungen).

Des Weiteren scheinen Blutungskomplikationen und Myokardinfarkte innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention mit einer ähnlich hohen 1-Jahres-Mortalität assoziiert zu sein.

Im Allgemeinen werden Patienten mit stabiler KHK als eine risikoarme Patientengruppe im Hinblick auf prozedurbedingte Komplikationen betrachtet.

Gemäß einer aktuellen Studie mit Einschluss von Patienten, bei denen eine elektive PCI durchgeführt wurde, lag die Rate an Blutungskomplikationen in Abhängigkeit von der jeweiligen Blutungsdefinition bei 2,3 % nach GUSTO-, 1,9 % nach ACUITY- und 2,1 % nach TIMI-Kriterien (Fleming et al., 2012).

In der vorliegenden Analyse traten bei 4,9 % der Patienten Blutungskomplikationen auf, die eine medizinische Behandlung erforderlich machten (BARC-Klasse  $\geq 2$ ). Die im Vergleich höhere Blutungsrate, die in der gegenwärtigen Studie beobachtet wurde, kann womöglich durch die Anwendung der BARC-Klassifizierung

zur Beurteilung von Blutungskomplikationen erklärt werden. Diese zeigt sich in der Detektion von Blutungsereignissen sensitiver als die Kriterien anderer Blutungsdefinitionen (Ndrepepa et al., 2012).

In der vorliegenden Analyse wurde eine starke Beziehung zwischen einer Blutung und einer erhöhten Mortalitätsrate gezeigt. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer PCI kann sich somit durch eine Blutungskomplikation bei Patienten mit stabiler KHK negativ verändern. Während eine PCI-bedingte Blutung das Komplikationsrisiko der Intervention erhöht, werden die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung geringer als zu erwarten wäre. Eigentlich sollten Patienten mit stabiler KHK im Vergleich zu Patienten mit ACS ein ausgewogeneres Nutzen-Risiko-Verhältnis für eine PCI aufweisen. Diese Beobachtung könnte daher eine mögliche Erklärung für die suboptimalen Resultate der PCI bei Patienten mit stabiler KHK in früheren Studien darstellen (Boden et al., 2007).

Evidenzbasierte Daten hinsichtlich der prognostischen Bedeutung prozedurbedingter Blutungen stammen bisher überwiegend aus Studien mit Patienten mit ACS (Manoukian et al., 2007b; Mehran et al., 2009; Kikkert et al., 2014; Matic et al., 2014). Diese Studien zeigen, dass PCI-bedingte Blutungen im Vergleich zu Patienten ohne Blutungskomplikation mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Da bisher angenommen wurde, dass elektive Koronarinterventionen mit einem geringen Komplikationsrisiko einhergehen, wurde dem prognostischen Einfluss von PCI-bedingten Blutungen in diesem Patientenkollektiv bislang wenig beigemessen (Montalescot et al., 2013).

Eine ältere Studie von Fleming et al. zeigt, dass Blutungskomplikationen bei elektiver PCI ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für einen kombinierten Endpunkt, bestehend aus Tod jeglicher Ursache oder Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten nach der Intervention, assoziiert sind (Fleming et al., 2012). Die vorliegende Studie stimmt mit diesen Ergebnissen überein und kann diese weiter bekräftigen. Wir konnten in unserer Arbeit zeigen, dass eine prozedurbedingte Blutung das Risiko für die 1-Jahres-Mortalität fast verdoppelt und das Risiko für einen Myokardinfarkt mehr als verdreifacht.

Schlüsselt man die Blutungen nach ihrer Lokalisation auf, sieht man, dass eine Nichtpunktionsstellenblutung im Vergleich zu einer Punktionsstellenblutung mit einem fast zweifach erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden war.

Die Mechanismen einer Blutung, die einen negativen prognostischen Einfluss auf das Mortalitätsrisiko aufweisen, wurden bereits bei Patienten mit ACS beschrieben (siehe auch *Kapitel 1.2.6*). Diese scheinen sich nicht von jenen bei Patienten mit stabiler KHK zu unterscheiden (Manoukian et al., 2007b; Mehran et al., 2009).

Verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren sind mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Blutungskomplikationen haben somit zumindest teilweise die gleichen Risikofaktoren, die auch mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind. Als Konsequenz daraus ergibt sich, dass eine Blutung bereits per se ein kardiovaskuläres Risiko birgt und damit ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bedingt (Spencer et al., 2007).

Darüber hinaus wird angenommen, dass ein Blutungsereignis, bedingt durch die damit einhergehende hämodynamische Verschlechterung sowie den dadurch erzeugten prothrombotischen Zustand, einen direkten Einfluss auf die Mortalität besitzt (Doyle et al., 2009).

Das höhere Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Blutungen fern der Punktionsstelle im Vergleich zu Patienten mit Blutungen im Bereich des Gefäßzugangs scheint nicht spezifisch für die stabile KHK zu sein, sondern lässt sich durch ein schlechteres kardiovaskuläres Risikoprofil und schwerwiegenderen Blutungen bei Patienten mit Nichtpunktionsstellenblutungen erklären (Ndrepepa et al., 2013).

Die vorliegende Studie konnte zudem einen Zusammenhang zwischen einer Blutung und einem Myokardinfarkt nachweisen. Außerdem wurde gezeigt, dass die Mehrzahl der Myokardinfarkte prozedurbedingt war. Auch wenn die genauen Ursachen für die beobachtete Beziehung zwischen einer Blutung und einem PCI-bedingten Myokardinfarkt bisher nicht vollständig geklärt sind, können drei Wirkmechanismen postuliert werden:

Schwere Blutungen können erstens eine hämodynamische Verschlechterung verursachen. Infolge einer Hypovolämie und Anämie kommt es zu einer reduzierten Sauerstofftransportkapazität des Blutes sowie zu einer erhöhten endogenen neurohumoralen Antwort. Dies führt zu einer erhöhten Konzentration an im Blut zirkulierenden Katecholaminen, welche die Gewebeischämie weiter verschärfen.

Zweitens kann eine Blutung durch verschiedene Mechanismen einen prothrombotischen Zustand verursachen.

Drittens kann es durch Maßnahmen zur Behandlung von Blutungen, wie beispielsweise durch Bluttransfusionen, durch Unterbrechung der antithrombotischen

Therapie sowie durch invasive Maßnahmen (invasives Monitoring, operative Blutstillung oder endoskopische Eingriffe), zu einer weiteren Verschlechterung des prothrombotischen Zustands oder einer Erhöhung der Stressreaktion auf das bereits vulnerable Myokard kommen (Doyle et al., 2009; Ndrepepa and Kastrati, 2014).

In der vorliegenden Analyse konnte zudem gezeigt werden, dass Blutungen und Myokardinfarkte innerhalb von 30 Tagen nach der PCI mit einer vergleichbaren Erhöhung der 1-Jahres-Mortalität einhergehen.

Die dargestellten Ergebnisse können zukünftig Auswirkungen auf die Therapie der stabilen KHK haben. Bei Patienten, die sich grundsätzlich für eine interventionelle Behandlungsstrategie in Form einer PCI eignen, die gleichzeitig aber auch Risikofaktoren für ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, kann sich die Anwendung von Maßnahmen zur Vermeidung von Blutungen, wie der radiale Gefäßzugang sowie antithrombotische Therapieregime mit einem günstigen Blutungsprofil, als empfehlenswert herausstellen.

Im Besonderen kann sich die Punktion der Arteria radialis als Gefäßzugang speziell bei diesem Patientenkollektiv als sehr vorteilhaft erweisen. Eine aktuelle Studie zeigt, dass Patienten mit dem größten Risiko für prozedurbedingte Blutungskomplikationen am meisten von einem transradialen Zugangsweg im Rahmen einer PCI profitieren (Mamas et al., 2014).

Auch eine periinterventionelle Therapie mit Bivalirudin war mit einem geringeren Risiko für prozedurbedingte Blutungen assoziiert. Dies zeigte sich vor allem im Vergleich mit der Kombination aus UFH und einem Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitor (Cavender and Sabatine, 2014). Eine Therapie mit Bivalirudin kann sich somit bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko als empfehlenswert herausstellen. Allerdings wird die Frage nach dem Kosten-Nutzen-Verhältnis in Bezug auf die Anwendbarkeit von Bivalirudin als periinterventionelle antikoagulative Pharmakotherapie bei Patienten mit stabiler KHK mehr in den Vordergrund rücken als bei Patienten mit Hochrisikoformen der KHK.

## **6 Schlussfolgerung**

Die vorliegende Analyse zeigt, dass Blutungen innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention bei Patienten mit stabiler KHK und elektiver PCI mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko und einem erhöhten Risiko für das Auftreten von nicht tödlichen Myokardinfarkten bis zu einem Jahr nach der PCI assoziiert sind.

Die Ergebnisse können daher eine Erklärung für die teilweise suboptimalen Resultate der PCI bei Patienten mit stabiler KHK in vergangenen Studien und Analysen sein. Sie führen außerdem vor Augen, dass prozedurbedingte Blutungen, selbst in risikoarmen Patientenkollektiven wie bei Patienten mit stabiler KHK, eine schwerwiegende Komplikation darstellen.

## 7 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die prognostische Bedeutung einer prozedurbedingten Blutungskomplikation bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) und elektiver perkutaner Koronarintervention (PCI) ist bis heute nicht vollständig erforscht. Das Ziel dieser Studie war es daher, den Zusammenhang zwischen einer PCI-bedingten-Blutung und dem 1-Jahres-Outcome bei Patienten mit stabiler KHK zu analysieren.

**Methoden:** In die vorliegende Studie wurden insgesamt 9.035 Patienten mit stabiler KHK eingeschlossen, bei denen zwischen 06/2000 und 05/2011 eine elektive PCI durchgeführt wurde. Die Definition einer Blutung innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention erfolgte unter Verwendung der BARC-Kriterien (Bleeding Academic Research Consortium). Als primärer Endpunkt der Studie wurde die 1-Jahres-Mortalität festgelegt.

**Ergebnisse:** Bei 844 Patienten (9,3 %) trat eine Blutung innerhalb von 30 Tagen nach der PCI auf. In 4,9 % der Fälle war eine medizinische Versorgung der Blutung erforderlich (BARC-Blutung  $\geq 2$ ). Insgesamt verstarben 210 Patienten (2,3 %) innerhalb eines Jahres nach der Intervention: 41 Todesfälle ereigneten sich unter den Patienten mit Blutungsereignis, 169 Todesfälle unter den Patienten ohne Blutungsereignis (Kaplan-Meier-Schätzer der 1-Jahres-Mortalität: 4,9 % vs. 2,1 %; Odds Ratio mit 95 % - Konfidenzintervall [KI] = 2,41 [1,73 - 3,36],  $p < 0,001$ ). Auch nach Adjustierung verschiedener Baseline-Risikofaktoren war der Zusammenhang zwischen einer Blutung und einer erhöhten Mortalität weiterhin signifikant (adjustierte Hazard Ratio mit 95 % - KI = 1,87 [1,27 - 2,76],  $p = 0,002$ ). Die Variable Blutung erhöhte die Diskriminationsfähigkeit des multivariaten Modells für die Vorhersage der 1-Jahres-Mortalität (Integrated Discrimination Improvement (IDI) absolut und relativ 0,006 bzw. 16,3 %,  $p = 0,001$ ).

**Schlussfolgerung:** Bei Patienten mit stabiler KHK und elektiver PCI war eine Blutungskomplikation in den ersten 30 Tagen nach der Intervention mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität assoziiert. Die Ergebnisse der gegenwärtigen Analyse können daher eine mögliche Erklärung für die suboptimalen Resultate der PCI bei Patienten mit stabiler KHK in früheren Studien darstellen.

## 8 Literaturverzeichnis

- Ahmed, B., Piper, W. D., Malenka, D., VerLee, P., Robb, J., Ryan, T., Herne, M., Phillips, W., Dauerman, H. L. "Significantly improved vascular complications among women undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the Northern New England Percutaneous Coronary Intervention Registry." *Circ Cardiovasc Interv* 2 (2009): 423-429.
- Amlani, S., Nadarajah, T., Afzal, R., Pal-Sayal, R., Eikelboom, J. W., Natarajan, M. K. "Mortality and morbidity following a major bleed in a registry population with acute ST elevation myocardial infarction." *J Thromb Thrombolysis* 30 (2010): 434-440.
- ASSENT-3 Investigators. "Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction." *Lancet* 358 (2001): 605-613.
- Berger, P. B., Manoukian, S. V. "Bleeding is bad.... isn't it?" *Circulation* 116 (2007): 2776-2778.
- Boden, W. E., O'Rourke, R. A., Teo, K. K., Hartigan, P. M., Maron, D. J., Kostuk, W. J., Knudtson, M., Dada, M., Casperson, P., Harris, C. L., Chaitman, B. R., Shaw, L., Gosselin, G., Nawaz, S., Title, L. M., Gau, G., Blaustein, A. S., Booth, D. C., Bates, E. R., Spertus, J. A., Berman, D. S., Mancini, G. B., Weintraub, W. S. "Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease." *N Engl J Med* 356 (2007): 1503-1516.
- Bovill, E. G., Terrin, M. L., Stump, D. C., Berke, A. D., Frederick, M., Collen, D., Feit, F., Gore, J. M., Hillis, L. D., Lambrew, C. T., Leiboff, R., Mann, K. G., Markis, J. E., Pratt, C. M., Sharkey, S. W., Sopko, G., Tracy, R. P., Chesebro, J. H. "Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), Phase II Trial." *Ann Intern Med* 115 (1991): 256-265.
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2016). "Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK – Langfassung, 4. Auflage, Version 1." (<http://www.khk.versorgungsleitlinien.de>). Stand: 28.04.2016.
- Campeau, L. "Letter: Grading of angina pectoris." *Circulation* 54 (1976): 522-523.
- Cavender, M. A., Sabatine, M. S. "Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials." *Lancet* 384 (2014): 599-606.
- Chan, M. Y., Sun, J. L., Wang, T. Y., Lopes, R. D., Jolicœur, M. E., Pieper, K. S., Rao, S. V., Newby, L. K., Mahaffey, K. W., Harrington, R. A., Peterson, E. D. "Patterns of discharge antiplatelet therapy and late outcomes among 8,582 patients with bleeding during acute coronary syndrome: a pooled analysis from PURSUIT, PARAGON-A, PARAGON-B, and SYNERGY." *Am Heart J* 160 (2010): 1056-1064.
- Chen, Z. M., Jiang, L. X., Chen, Y. P., Xie, J. X., Pan, H. C., Peto, R., Collins, R., Liu, L. S., Commit collaborative group. "Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial." *Lancet* 366 (2005): 1607-1621.
- Chesebro, J. H., Knatterud, G., Roberts, R., Borer, J., Cohen, L. S., Dalen, J., Dodge, H. T., Francis, C. K., Hillis, D., Ludbrook, P., Markis, J. E., Mueller, H., Passamani, E. R., Powers, E. R., Rao, A. K., Robertson, T., Ross, A., Ryan, T. J., Sobel, B. E., Willerson, J., Williams, D. O., Zaret, B. L., Braunwald, E. "Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge." *Circulation* 76 (1987): 142-154.

- Chung, S. C., Hlatky, M. A., Faxon, D., Ramanathan, K., Adler, D., Mooradian, A., Rihal, C., Stone, R. A., Bromberger, J. T., Kelsey, S. F., Brooks, M. M., Bari D. Study Group. "The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes)." J Am Coll Cardiol 58 (2011): 810-819.
- Cockcroft, D. W., Gault, M. H. "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine." Nephron 16 (1976): 31-41.
- Cutlip, D. E., Windecker, S., Mehran, R., Boam, A., Cohen, D. J., van Es, G. A., Steg, P. G., Morel, M. A., Mauri, L., Vranckx, P., McFadden, E., Lansky, A., Hamon, M., Krucoff, M. W., Serruys, P. W., Academic Research Consortium. "Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions." Circulation 115 (2007): 2344-2351.
- Dauerman, H. L. "Deconstructing the language of bleeding." J Am Coll Cardiol 63 (2014): 1876-1878.
- Dauerman, H. L., Rao, S. V., Resnic, F. S., Applegate, R. J. "Bleeding avoidance strategies. Consensus and controversy." J Am Coll Cardiol 58 (2011): 1-10.
- Daugherty, S. L., Thompson, L. E., Kim, S., Rao, S. V., Subherwal, S., Tsai, T. T., Messenger, J. C., Masoudi, F. A. "Patterns of use and comparative effectiveness of bleeding avoidance strategies in men and women following percutaneous coronary interventions: an observational study from the National Cardiovascular Data Registry." J Am Coll Cardiol 61 (2013): 2070-2078.
- De Bruyne, B., Pijls, N. H., Kalesan, B., Barbato, E., Tonino, P. A., Piroth, Z., Jagic, N., Mobius-Winkler, S., Rioufol, G., Witt, N., Kala, P., MacCarthy, P., Engstrom, T., Oldroyd, K. G., Mavromatis, K., Manoharan, G., Verlee, P., Frobert, O., Curzen, N., Johnson, J. B., Juni, P., Fearon, W. F., FAME Trial Investigators. "Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease." N Engl J Med 367 (2012): 991-1001.
- De Bruyne, B., Fearon, W. F., Pijls, N. H., Barbato, E., Tonino, P., Piroth, Z., Jagic, N., Mobius-Winkler, S., Rioufol, G., Witt, N., Kala, P., MacCarthy, P., Engstrom, T., Oldroyd, K., Mavromatis, K., Manoharan, G., Verlee, P., Frobert, O., Curzen, N., Johnson, J. B., Limacher, A., Nuesch, E., Juni, P., FAME Trial Investigators. "Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease." N Engl J Med 371 (2014): 1208-1217.
- Dehmer, G. J., Weaver, D., Roe, M. T., Milford-Beland, S., Fitzgerald, S., Hermann, A., Messenger, J., Moussa, I., Garratt, K., Rumsfeld, J., Brindis, R. G. "A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011." J Am Coll Cardiol 60 (2012): 2017-2031.
- Doyle, B. J., Rihal, C. S., Gastineau, D. A., Holmes Jr., D. R. "Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice." J Am Coll Cardiol 53 (2009): 2019-2027.
- Eikelboom, J. W., Mehta, S. R., Anand, S. S., Xie, C., Fox, K. A., Yusuf, S. "Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes." Circulation 114 (2006): 774-782.
- Erne, P., Schoenenberger, A. W., Burckhardt, D., Zuber, M., Kiowski, W., Buser, P. T., Dubach, P., Resink, T. J., Pfisterer, M. "Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial." JAMA 297 (2007): 1985-1991.
- Feit, F., Voeltz, M. D., Attubato, M. J., Lincoff, A. M., Chew, D. P., Bittl, J. A., Topol, E. J., Manoukian, S. V. "Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial." Am J Cardiol 100 (2007): 1364-1369.

- Ferrari, R., Ceconi, C., Curello, S., Visioli, O. "The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure." Eur Heart J 19 Suppl F (1998): F45-51.
- Fihn, S. D., Blankenship, J. C., Alexander, K. P., Bittl, J. A., Byrne, J. G., Fletcher, B. J., Fonarow, G. C., Lange, R. A., Levine, G. N., Maddox, T. M., Naidu, S. S., Ohman, E. M., Smith, P. K. "2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons." J Am Coll Cardiol 64 (2014): 1929-49.
- Fleming, L. M., Novack, V., Novack, L., Cohen, S. A., Negoita, M., Cutlip, D. E. "Frequency and impact of bleeding in elective coronary stent clinical trials-utility of three commonly used definitions." Catheter Cardiovasc Interv 80 (2012): E23-29.
- Ford, E. S., Ajani, U. A., Croft, J. B., Critchley, J. A., Labarthe, D. R., Kottke, T. E., Giles, W. H., Capewell, S. "Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000." N Engl J Med 356 (2007): 2388-2398.
- Fox, K., Garcia, M. A., Ardissino, D., Buszman, P., Camici, P. G., Crea, F., Daly, C., De Backer, G., Hjemdahl, P., Lopez-Sendon, J., Marco, J., Morais, J., Pepper, J., Sechtem, U., Simoons-Sel, M., Thygesen, K., Priori, S. G., Blanc, J. J., Budaj, A., Camm, J., Dean, V., Deckers, J., Dickstein, K., Lekakis, J., McGregor, K., Metra, M., Morais, J., Osterspey, A., Tamargo, J., Zamorano, J. L., Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the ESC, ESC Committee for Practice Guidelines. "Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology." Eur Heart J 27 (2006): 1341-81.
- Fox, K. A., Clayton, T. C., Damman, P., Pocock, S. J., de Winter, R. J., Tijssen, J. G., Lagerqvist, B., Wallentin, L., F I R Collaboration. "Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data." J Am Coll Cardiol 55 (2010): 2435-2445.
- Francis, R. C., Hohne, C., Kaczmarczyk, G., Boemke, W. "Effect of angiotensin II and endothelin-1 receptor blockade on the haemodynamic and hormonal changes after acute blood loss and after retransfusion in conscious dogs." Acta Physiol Scand 180 (2004): 319-328.
- Frye, R. L., August, P., Brooks, M. M., Hardison, R. M., Kelsey, S. F., MacGregor, J. M., Orchard, T. J., Chaitman, B. R., Genuth, S. M., Goldberg, S. H., Hlatky, M. A., Jones, T. L., Molitch, M. E., Nesto, R. W., Sako, E. Y., Sobel, B. E. "A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease." N Engl J Med 360 (2009): 2503-2515.
- Fuchs, S., Stabile, E., Kinnaird, T. D., Mintz, G. S., Gruberg, L., Canos, D. A., Pinnow, E. E., Kornowski, R., Suddath, W. O., Satler, L. F., Pichard, A. D., Kent, K. M., Weissman, N. J. "Stroke complicating percutaneous coronary interventions: incidence, predictors, and prognostic implications." Circulation 106 (2002): 86-91.
- Grambsch, P. M., Therneau, T. M. "Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals." Biometrika 81 (1994): 515-526.
- GUSTO Investigators. "An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction." N Engl J Med 329 (1993): 673-682.
- Hausleiter, J., Kastrati, A., Mehilli, J., Schühlen, H., Pache, J., Dotzer, F., Glatthor, C., Siebert, S., Dirschinger, J., Schomig, A., ISAR-SMART-2 Investigators. "A randomized trial comparing phosphorylcholine-coated stenting with balloon angioplasty as well as abciximab with placebo for restenosis reduction in small coronary arteries." J Intern Med 256 (2004): 388-397.

- Hemingway, H., McCallum, A., Shipley, M., Manderbacka, K., Martikainen, P., Keskimaki, I. "Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men." JAMA 295 (2006): 1404-1411.
- Henderson, R. A., Pocock, S. J., Clayton, T. C., Knight, R., Fox, K. A., Julian, D. G., Chamberlain, D. A., RITA-2-Participants. "Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy." J Am Coll Cardiol 42 (2003): 1161-1170.
- Hochholzer, W., Wiviott, S. D., Antman, E. M., Contant, C. F., Guo, J., Giugliano, R. P., Dalby, A. J., Montalescot, G., Braunwald, E. "Predictors of bleeding and time dependence of association of bleeding with mortality: insights from the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38)." Circulation 123 (2011): 2681-2689.
- Hochman, J. S., Steg, P. G. "Does preventive PCI work?" N Engl J Med 356 (2007): 1572-1574.
- Ibanez, B., Vilahur, G., Badimon, J. J. "Pharmacology of thienopyridines: rationale for dual pathway inhibition." European Heart Journal Supplements 8 (Suppl. G), G3-G9 (2006).
- Jolly, S. S., Amlani, S., Hamon, M., Yusuf, S., Mehta, S. R. "Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials." Am Heart J 157 (2009): 132-140.
- Kastrati, A., Mehilli, J., Schuhlen, H., Dirschinger, J., Dotzer, F., ten Berg, J. M., Neumann, F. J., Bollwein, H., Volmer, C., Gawaz, M., Berger, P. B., Schomig, A., ISAR-REACT- Investigators. "A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel." N Engl J Med 350 (2004): 232-238.
- Kastrati, A., Mehilli, J., Neumann, F. J., Dotzer, F., ten Berg, J., Bollwein, H., Graf, I., Ibrahim, M., Pache, J., Seyfarth, M., Schuhlen, H., Dirschinger, J., Berger, P. B., Schomig, A., ISAR-REACT 2 Trial Investigators. "Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial." JAMA 295 (2006): 1531-1538.
- Kastrati, A., Neumann, F. J., Schulz, S., Massberg, S., Byrne, R. A., Ferenc, M., Laugwitz, K. L., Pache, J., Ott, I., Hausleiter, J., Seyfarth, M., Gick, M., Antoniucci, D., Schomig, A., Berger, P. B., Mehilli, J., ISAR-REACT 4 Trial Investigators. "Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction." N Engl J Med 365 (2011): 1980-1989.
- Kastrati, A., Neumann, F. J., Mehilli, J., Byrne, R. A., Iijima, R., Buttner, H. J., Khattab, A. A., Schulz, S., Blankenship, J. C., Pache, J., Minners, J., Seyfarth, M., Graf, I., Skelding, K. A., Dirschinger, J., Richardt, G., Berger, P. B., Schomig, A., ISAR-REACT 3 Trial Investigators. "Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention." N Engl J Med 359 (2008): 688-696.
- Katritsis, D. G., Ioannidis, J. P. "Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis." Circulation 111 (2005): 2906-2912.
- Keeley, E. C., Boura, J. A., Grines, C. L. "Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials." Lancet 361 (2003): 13-20.
- Kereiakes, D. J., Teirstein, P. S., Sarembock, I. J., Holmes Jr., D. R., Krucoff, M. W., O'Neill, W. W., Waksman, R., Williams, D. O., Popma, J. J., Buchbinder, M., Mehran, R., Meredith, I. T., Moses, J. W., Stone, G. W. "The truth and consequences of the COURAGE trial." J Am Coll Cardiol 50 (2007): 1598-1603.

- Kikkert, W. J., Zwinderman, A. H., Vis, M. M., Baan Jr., J., Koch, K. T., Peters, R. J., de Winter, R. J., Piek, J. J., Tijssen, J. G., Henriques, J. P. "Timing of mortality after severe bleeding and recurrent myocardial infarction in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction." Circ Cardiovasc Interv 6 (2013): 391-398.
- Kikkert, W. J., van Geloven, N., van der Laan, M. H., Vis, M. M., Baan Jr., J., Koch, K. T., Peters, R. J., de Winter, R. J., Piek, J. J., Tijssen, J. G., Henriques, J. P. "The prognostic value of bleeding academic research consortium (BARC)-defined bleeding complications in ST-segment elevation myocardial infarction: a comparison with the TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries), and ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) bleeding classifications." J Am Coll Cardiol 63 (2014): 1866-1875.
- Kinnaird, T., Anderson, R., Hill, J., Thomas, M. "Bleeding during percutaneous intervention: tailoring the approach to minimise risk." Heart 95 (2009): 15-19.
- Kinnaird, T. D., Stabile, E., Mintz, G. S., Lee, C. W., Canos, D. A., Gevorkian, N., Pinnow, E. E., Kent, K. M., Pichard, A. D., Satler, L. F., Weissman, N. J., Lindsay, J., Fuchs, S. "Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions." Am J Cardiol 92 (2003): 930-935.
- Kirtane, A. J., Piazza, G., Murphy, S. A., Budiu, D., Morrow, D. A., Cohen, D. J., Peterson, E., Lakkis, N., Herrmann, H. C., Palabrica, T. M., Gibson, C. M., TIMI Study Group. "Correlates of bleeding events among moderate- to high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention and treated with eptifibatide: observations from the PROTECT-TIMI-30 trial." J Am Coll Cardiol 47 (2006): 2374-2379.
- Kugelmass, A. D., Cohen, D. J., Brown, P. P., Simon, A. W., Becker, E. R., Culler, S. D. "Hospital resources consumed in treating complications associated with percutaneous coronary interventions." Am J Cardiol 97 (2006): 322-327.
- Leon, M. B., Baim, D. S., Popma, J. J., Gordon, P. C., Cutlip, D. E., Ho, K. K., Giambartolomei, A., Diver, D. J., Lasorda, D. M., Williams, D. O., Pocock, S. J., Kuntz, R. E., Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. "A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting." N Engl J Med 339 (1998): 1665-1671.
- Levine, G. N., Bates, E. R., Blankenship, J. C., Bailey, S. R., Bittl, J. A., Cercek, B., Chambers, C. E., Ellis, S. G., Guyton, R. A., Hollenberg, S. M., Khot, U. N., Lange, R. A., Mauri, L., Mehran, R., Moussa, I. D., Mukherjee, D., Nallamothu, B. K., Ting, H. H., Jacobs, A. K., Anderson, J. L., Albert, N., Creager, M. A., Ettinger, S. M., Guyton, R. A., Halperin, J. A., Hochman, J. S., Kushner, F. G., Ohman, E. M., Stevenson, W., Yancy, C. W. "2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions." J Am Coll Cardiol 58 (2011): e44-122.
- Levy, P. S., Quigley, R. L., Gould, S. A. "Acute dilutional anemia and critical left anterior descending coronary artery stenosis impairs end organ oxygen delivery." J Trauma 41 (1996): 416-423.
- Lincoff, A. M., Kleiman, N. S., Kereiakes, D. J., Feit, F., Bittl, J. A., Jackman, J. D., Sarembock, I. J., Cohen, D. J., Spriggs, D., Ebrahimi, R., Keren, G., Carr, J., Cohen, E. A., Betriu, A., Desmet, W., Rutsch, W., Wilcox, R. G., de Feyter, P. J., Vahanian, A., Topol, E. J., REPLACE-2 Investigators. "Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial." JAMA 292 (2004): 696-703.

- Lincoff, A. M., Bittl, J. A., Harrington, R. A., Feit, F., Kleiman, N. S., Jackman, J. D., Sarembock, I. J., Cohen, D. J., Spriggs, D., Ebrahimi, R., Keren, G., Carr, J., Cohen, E. A., Betriu, A., Desmet, W., Kereiakes, D. J., Rutsch, W., Wilcox, R. G., de Feyter, P. J., Vahanian, A., Topol, E. J., REPLACE-2 Investigators. "Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial." *JAMA* 289 (2003): 853-863.
- Lopes, R. D., Subherwal, S., Holmes, D. N., Thomas, L., Wang, T. Y., Rao, S. V., Ohman, E. M., Roe, M. T., Peterson, E. D., Alexander, K. P. "The association of in-hospital major bleeding with short-, intermediate-, and long-term mortality among older patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction." *Eur Heart J* 33 (2012): 2044-2053.
- Mamas, M. A., Anderson, S. G., Carr, M., Ratib, K., Buchan, I., Sirker, A., Fraser, D. G., Hildick-Smith, D., de Belder, M., Ludman, P. F., Nolan, J. "Baseline bleeding risk and arterial access site practice in relation to procedural outcomes after percutaneous coronary intervention." *J Am Coll Cardiol* 64 (2014): 1554-1564.
- Manoukian, S. V. "Predictors and impact of bleeding complications in percutaneous coronary intervention, acute coronary syndromes, and ST-segment elevation myocardial infarction." *Am J Cardiol* 104 (2009): 9C-15C.
- Manoukian, S. V., Voeltz, M. D., Eikelboom, J. "Bleeding complications in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: predictors, prognostic significance, and paradigms for reducing risk." *Clin Cardiol* 30 (2007a): 1124-34.
- Manoukian, S. V., Feit, F., Mehran, R., Voeltz, M. D., Ebrahimi, R., Hamon, M., Dangas, G. D., Lincoff, A. M., White, H. D., Moses, J. W., King III, S. B., Ohman, E. M., Stone, G. W. "Impact of major bleeding on 30-day mortality and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the ACUITY Trial." *J Am Coll Cardiol* 49 (2007b): 1362-1368.
- Marso, S. P., Amin, A. P., House, J. A., Kennedy, K. F., Spertus, J. A., Rao, S. V., Cohen, D. J., Messenger, J. C., Rumsfeld, J. S., National Cardiovascular Data Registry. "Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention." *JAMA* 303 (2010): 2156-2164.
- Matic, D. M., Milasinovic, D. G., Asanin, M. R., Mrdovic, I. B., Marinkovic, J. M., Kocev, N. I., Marjanovic, M. M., Antonijevic, N. M., Vukcevic, V. D., Savic, L. Z., Zivkovic, M. N., Mehmedbegovic, Z. H., Dedovic, V. M., Stankovic, G. R. "Prognostic implications of bleeding measured by Bleeding Academic Research Consortium (BARC) categorisation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention." *Heart* 100 (2014): 146-152.
- Mehilli, J., Kastrati, A., Schühlen, H., Dibra, A., Dotzer, F., von Beckerath, N., Bollwein, H., Pache, J., Dirschinger, J., Berger, P. P., Schomig, A., ISAR-SWEET Study Investigators. "Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel." *Circulation* 110 (2004): 3627-3635.
- Mehran, R., Brodie, B., Cox, D. A., Grines, C. L., Rutherford, B., Bhatt, D. L., Dangas, G., Feit, F., Ohman, E. M., Parise, H., Fahy, M., Lansky, A. J., Stone, G. W. "The Harmonizing Outcomes with RevascularizatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial: study design and rationale." *Am Heart J* 156 (2008): 44-56.
- Mehran, R., Pocock, S. J., Stone, G. W., Clayton, T. C., Dangas, G. D., Feit, F., Manoukian, S. V., Nikolsky, E., Lansky, A. J., Kirtane, A., White, H. D., Colombo, A., Ware, J. H., Moses, J. W., Ohman, E. M. "Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial." *Eur Heart J* 30 (2009): 1457-1466.

- Mehran, R., Pocock, S., Nikolsky, E., Dangas, G. D., Clayton, T., Claessen, B. E., Caixeta, A., Feit, F., Manoukian, S. V., White, H., Bertrand, M., Ohman, E. M., Parise, H., Lansky, A. J., Lincoff, A. M., Stone, G. W. "Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiomas to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials." JACC Cardiovasc Interv 4 (2011a): 654-664.
- Mehran, R., Rao, S. V., Bhatt, D. L., Gibson, C. M., Caixeta, A., Eikelboom, J., Kaul, S., Wiviott, S. D., Menon, V., Nikolsky, E., Serebruany, V., Valgimigli, M., Vranckx, P., Taggart, D., Sabik, J. F., Cutlip, D. E., Krucoff, M. W., Ohman, E. M., Steg, P. G., White, H. "Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium." Circulation 123 (2011b): 2736-2747.
- Mehta, S. K., Frutkin, A. D., Lindsey, J. B., House, J. A., Spertus, J. A., Rao, S. V., Ou, F. S., Roe, M. T., Peterson, E. D., Marso, S. P., National Cardiovascular Data Registry. "Bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the development of a clinical risk algorithm from the National Cardiovascular Data Registry." Circ Cardiovasc Interv 2 (2009): 222-229.
- Mehta, S. R., Cannon, C. P., Fox, K. A., Wallentin, L., Boden, W. E., Spacek, R., Widimsky, P., McCullough, P. A., Hunt, D., Braunwald, E., Yusuf, S. "Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials." JAMA 293 (2005): 2908-2917.
- Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., Bugiardini, R., Crea, F., Cuisset, T., Di Mario, C., Ferreira, J. R., Gersh, B. J., Gitt, A. K., Hulot, J. S., Marx, N., Opie, L. H., Pfisterer, M., Prescott, E., Ruschitzka, F., Sabate, M., Senior, R., Taggart, D. P., van der Wall, E. E., Vrints, C. J., Zamorano, J. L., Achenbach, S., Baumgartner, H., Bax, J. J., Bueno, H., Dean, V., Deaton, C., Erol, C., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, A. W., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Lancellotti, P., Linhart, A., Nihoyannopoulos, P., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Sirnes, P. A., Tamargo, J. L., Tendera, M., Torbicki, A., Wijns, W., Windecker, S., Document, R., Knuuti, J., Valgimigli, M., Bueno, H., Claeys, M. J., Donner-Banzhoff, N., Erol, C., Frank, H., Funck-Brentano, C., Gaemperli, O., Gonzalez-Juanatey, J. R., Hamilos, M., Hasdai, D., Husted, S., James, S. K., Kervinen, K., Kolh, P., Kristensen, S. D., Lancellotti, P., Maggioni, A. P., Piepoli, M. F., Pries, A. R., Romeo, F., Ryden, L., Simoons, M. L., Sirnes, P. A., Steg, P. G., Timmis, A., Wijns, W., Windecker, S., Yildirir, A., Zamorano, J. L. "2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology." Eur Heart J 34 (2013): 2949-3003.
- Moscucci, M., Fox, K. A., Cannon, C. P., Klein, W., Lopez-Sendon, J., Montalescot, G., White, K., Goldberg, R. J. "Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE)." Eur Heart J 24 (2003): 1815-1823.
- Most, A. S., Ruocco, N. A., Jr., Gewirtz, H. "Effect of a reduction in blood viscosity on maximal myocardial oxygen delivery distal to a moderate coronary stenosis." Circulation 74 (1986): 1085-1092.
- Mulvihill, N. T., Foley, J. B., Murphy, R. T., Curtin, R., Crean, P. A., Walsh, M. "Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules." Heart 85 (2001): 623-627.
- Ndrepepa, G., Kastrati, A. "Bleeding complications in patients undergoing percutaneous coronary interventions: current status and perspective." Coron Artery Dis 25 (2014): 247-257.
- Ndrepepa, G., Guerra, E., Schulz, S., Fusaro, M., Cassese, S., Kastrati, A. "Weight of the bleeding impact on early and late mortality after percutaneous coronary intervention." J Thromb Thrombolysis 39 (2015): 35-42.

- Ndrepepa, G., Berger, P. B., Mehilli, J., Seyfarth, M., Neumann, F. J., Schomig, A., Kastrati, A. "Periprocedural bleeding and 1-year outcome after percutaneous coronary interventions: appropriateness of including bleeding as a component of a quadruple end point." J Am Coll Cardiol 51 (2008): 690-697.
- Ndrepepa, G., Schuster, T., Hadamitzky, M., Byrne, R. A., Mehilli, J., Neumann, F. J., Richardt, G., Schulz, S., Laugwitz, K. L., Massberg, S., Schomig, A., Kastrati, A. "Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention." Circulation 125 (2012): 1424-1431.
- Ndrepepa, G., Neumann, F. J., Richardt, G., Schulz, S., Tolg, R., Stoyanov, K. M., Gick, M., Ibrahim, T., Fiedler, K. A., Berger, P. B., Laugwitz, K. L., Kastrati, A. "Prognostic value of access and non-access sites bleeding after percutaneous coronary intervention." Circ Cardiovasc Interv 6 (2013): 354-361.
- NHLBI (2012). "Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. ([http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/research/2012\\_ChartBook.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/research/2012_ChartBook.pdf)). Stand: 10.04.2016.
- Nikolsky, E., Mehran, R., Dangas, G., Fahy, M., Na, Y., Pocock, S. J., Lincoff, A. M., Stone, G. W. "Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach." Eur Heart J 28 (2007): 1936-1945.
- Nikolsky, E., Stone, G. W., Kirtane, A. J., Dangas, G. D., Lansky, A. J., McLaurin, B., Lincoff, A. M., Feit, F., Moses, J. W., Fahy, M., Manoukian, S. V., White, H. D., Ohman, E. M., Bertrand, M. E., Cox, D. A., Mehran, R. "Gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: incidence, predictors, and clinical implications: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial." J Am Coll Cardiol 54 (2009): 1293-1302.
- Norris, C. M., Saunders, L. D., Ghali, W. A., Brant, R., Galbraith, P. D., Graham, M., Faris, P., Dzavik, V., Knudtson, M. L., APPROACH Investigators. "Health-related quality of life outcomes of patients with coronary artery disease treated with cardiac surgery, percutaneous coronary intervention or medical management." Can J Cardiol 20 (2004): 1259-1266.
- Pencina, M. J., D'Agostino Sr., R. B., D'Agostino Jr., R. B., Vasan, R. S. "Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond." Stat Med 27 (2008): 157-172; 207-212.
- Pfisterer, M. E., Zellweger, M. J., Gersh, B. J. "Management of stable coronary artery disease." Lancet 375 (2010): 763-772.
- Pham, P. A., Pham, P. T., Pham, P. C., Miller, J. M., Pham, P. M., Pham, S. V. "Implications of bleeding in acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention." Vasc Health Risk Manag 7 (2011): 551-567.
- Ponchon, P., Elghozi, J. L. "Contribution of humoral systems to the recovery of blood pressure following severe haemorrhage." J Auton Pharmacol 17 (1997): 319-329.
- Poole-Wilson, P. A., Lubsen, J., Kirwan, B. A., van Dalen, F. J., Wagener, G., Danchin, N., Just, H., Fox, K. A., Pocock, S. J., Clayton, T. C., Motro, M., Parker, J. D., Bourassa, M. G., Dart, A. M., Hildebrandt, P., Hjalmarson, A., Kragten, J. A., Molhoek, G. P., Otterstad, J. E., Seabra-Gomes, R., Soler-Soler, J., Weber, S. "Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial." Lancet 364 (2004): 849-857.
- Potsis, T. Z., Katsouras, C., Goudevenos, J. A. "Avoiding and managing bleeding complications in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes." Angiology 60 (2009): 148-158.

- Rao, S. V., Mehran, R. "Evaluating the bite of the BARC." *Circulation* 125 (2012): 1344-1346.
- Rao, S. V., Eikelboom, J. A., Granger, C. B., Harrington, R. A., Califf, R. M., Bassand, J. P. "Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes." *Eur Heart J* 28 (2007): 1193-1204.
- Rao, S. V., O'Grady, K., Pieper, K. S., Granger, C. B., Newby, L. K., Van de Werf, F., Mahaffey, K. W., Califf, R. M., Harrington, R. A. "Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes." *Am J Cardiol* 96 (2005): 1200-1206.
- Rao, S. V., Jollis, J. G., Harrington, R. A., Granger, C. B., Newby, L. K., Armstrong, P. W., Moliterno, D. J., Lindblad, L., Pieper, K., Topol, E. J., Stamler, J. S., Califf, R. M. "Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes." *JAMA* 292 (2004): 1555-1562.
- Rao, S. V., O'Grady, K., Pieper, K. S., Granger, C. B., Newby, L. K., Mahaffey, K. W., Moliterno, D. J., Lincoff, A. M., Armstrong, P. W., Van de Werf, F., Califf, R. M., Harrington, R. A. "A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes." *J Am Coll Cardiol* 47 (2006): 809-816.
- Roe, M. T., Armstrong, P. W., Fox, K. A., White, H. D., Prabhakaran, D., Goodman, S. G., Cornel, J. H., Bhatt, D. L., Clemmensen, P., Martinez, F., Ardissino, D., Nicolau, J. C., Boden, W. E., Gurbel, P. A., Ruzyllo, W., Dalby, A. J., McGuire, D. K., Leiva-Pons, J. L., Parkhomenko, A., Gottlieb, S., Topacio, G. O., Hamm, C., Pavlides, G., Goudev, A. R., Oto, A., Tseng, C. D., Merkely, B., Gasparovic, V., Corbalan, R., Cinteza, M., McLendon, R. C., Winters, K. J., Brown, E. B., Lokhnygina, Y., Aylward, P. E., Huber, K., Hochman, J. S., Ohman, E. M., TRILOGY-ACS-Investigators. "Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization." *N Engl J Med* 367 (2012): 1297-1309.
- Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., Bravata, D. M., Dai, S., Ford, E. S., Fox, C. S., Fullerton, H. J., Gillespie, C., Hailpern, S. M., Heit, J. A., Howard, V. J., Kissela, B. M., Kittner, S. J., Lackland, D. T., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Makuc, D. M., Marcus, G. M., Marelli, A., Matchar, D. B., Moy, C. S., Mozaffarian, D., Mussolino, M. E., Nichol, G., Paynter, N. P., Soliman, E. Z., Sorlie, P. D., Sotoodehnia, N., Turan, T. N., Virani, S. S., Wong, N. D., Woo, D., Turner, M. B., AHA Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. "Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association." *Circulation* 125 (2012): e2-e220.
- Sabatine, M. S., Morrow, D. A., Giugliano, R. P., Burton, P. B., Murphy, S. A., McCabe, C. H., Gibson, C. M., Braunwald, E. "Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes." *Circulation* 111 (2005): 2042-2049.
- Schomig, A., Mehilli, J., de Waha, A., Seyfarth, M., Pache, J., Kastrati, A. "A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease." *J Am Coll Cardiol* 52 (2008): 894-904.
- Schomig, A., Neumann, F. J., Kastrati, A., Schühlen, H., Blasini, R., Hadamitzky, M., Walter, H., Zitzmann-Roth, E. M., Richardt, G., Alt, E., Schmitt, C., Ulm, K. "A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents." *N Engl J Med* 334 (1996): 1084-1089.
- Schulz, S., Mehilli, J., Neumann, F. J., Schuster, T., Massberg, S., Valina, C., Seyfarth, M., Pache, J., Laugwitz, K. L., Buttner, H. J., Ndrepepa, G., Schomig, A., Kastrati, A., ISAR-REACT 3A Trial Investigators. "ISAR-REACT 3A: a study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention." *Eur Heart J* 31 (2010): 2482-2491.
- Schulz, S., Angiolillo, D. J., Antoniucci, D., Bernlochner, I., Hamm, C., Jaitner, J., Laugwitz, K. L., Mayer, K., von Merzljak, B., Morath, T., Neumann, F. J., Richardt, G., Ruf, J., Schomig, G., Schühlen, H., Schunkert, H., Kastrati, A., ISAR-REACT 5-Investigators. "Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy - design and rationale of the Intracoronary Stenting and

- Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial." J Cardiovasc Transl Res 7 (2014): 91-100.
- Schulz-Schupke, S., Helde, S., Gewalt, S., Ibrahim, T., Linhardt, M., Haas, K., Hoppe, K., Bottiger, C., Groha, P., Bradaric, C., Schmidt, R., Bott-Flugel, L., Ott, I., Goedel, J., Byrne, R. A., Schneider, S., Burgdorf, C., Morath, T., Kufner, S., Joner, M., Cassese, S., Hoppmann, P., Hengstenberg, C., Pache, J., Fusaro, M., Massberg, S., Mehilli, J., Schunkert, H., Laugwitz, K. L., Kastrati, A., ISAR-CLOSURE- Investigators. "Comparison of vascular closure devices vs manual compression after femoral artery puncture: the ISAR-CLOSURE randomized clinical trial." JAMA 312 (2014): 1981-1987.
- Sibbing, D., Koch, W., Gebhard, D., Schuster, T., Braun, S., Stegherr, J., Morath, T., Schomig, A., von Beckerath, N., Kastrati, A. "Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement." Circulation 121 (2010): 512-518.
- Simoons, M. L., Windecker, S. "Controversies in cardiovascular medicine: Chronic stable coronary artery disease: drugs vs. revascularization." Eur Heart J 31 (2010): 530-541.
- Smith, K. J., Bleyer, A. J., Little, W. C., Sane, D. C. "The cardiovascular effects of erythropoietin." Cardiovasc Res 59 (2003): 538-548.
- Spencer, F. A., Moscucci, M., Granger, C. B., Gore, J. M., Goldberg, R. J., Steg, P. G., Goodman, S. G., Budaj, A., FitzGerald, G., Fox, K. A., GRACE Investigators. "Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction?" Circulation 116 (2007): 2793-2801.
- Steg, P. G., Greenlaw, N., Tardif, J. C., Tendera, M., Ford, I., Kaab, S., Abergel, H., Fox, K. M., Ferrari, R., CLARIFY Registry Investigators. "Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry." Eur Heart J 33 (2012): 2831-2840.
- Steinhubl, S. R., Kastrati, A., Berger, P. B. "Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs." Am Heart J 154 (2007): 3-11.
- Stone, G. W., Bertrand, M., Colombo, A., Dangas, G., Farkouh, M. E., Feit, F., Lansky, A. J., Lincoff, A. M., Mehran, R., Moses, J. W., Ohman, M., White, H. D. "Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial: study design and rationale." Am Heart J 148 (2004): 764-775.
- Stone, G. W., Witzenbichler, B., Guagliumi, G., Peruga, J. Z., Brodie, B. R., Dudek, D., Kornowski, R., Hartmann, F., Gersh, B. J., Pocock, S. J., Dangas, G., Wong, S. C., Kirtane, A. J., Parise, H., Mehran, R., HORIZONS-AMI Trial Investigators. "Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction." N Engl J Med 358 (2008): 2218-2230.
- Strauss, W. E., Fortin, T., Hartigan, P., Folland, E. D., Parisi, A. F. "A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy: Outcomes of a randomized clinical trial" Circulation 92 (1995): 1710-1719.
- Subherwal, S., Bach, R. G., Chen, A. Y., Gage, B. F., Rao, S. V., Newby, L. K., Wang, T. Y., Gibler, W. B., Ohman, E. M., Roe, M. T., Pollack Jr., C. V., Peterson, E. D., Alexander, K. P. "Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score." Circulation 119 (2009): 1873-1882.
- Taylor, J. E., Henderson, I. S., Stewart, W. K., Belch, J. J. "Erythropoietin and spontaneous platelet aggregation in haemodialysis patients." Lancet 338 (1991): 1361-1362.

- Thygesen, K., Alpert, J. S., White, H. D., Jaffe, A. S., Apple, F. S., Galvani, M., Katus, H. A., Newby, L. K., Ravkilde, J., Chaitman, B., Clemmensen, P. M., Dellborg, M., Hod, H., Porela, P., Underwood, R., Bax, J. J., Beller, G. A., Bonow, R., Van der Wall, E. E., Bassand, J. P., Wijns, W., Ferguson, T. B., Steg, P. G., Uretsky, B. F., Williams, D. O., Armstrong, P. W., Antman, E. M., Fox, K. A., Hamm, C. W., Ohman, E. M., Simoons, M. L., Poole-Wilson, P. A., Gurfinkel, E. P., Lopez-Sendon, J. L., Pais, P., Mendis, S., Zhu, J. R., Wallentin, L. C., Fernandez-Aviles, F., Fox, K. M., Parkhomenko, A. N., Priori, S. G., Tendera, M., Voipio-Pulkki, L. M., Vahanian, A., Camm, A. J., De Caterina, R., Dean, V., Dickstein, K., Filippatos, G., Funck-Brentano, C., Hellems, I., Kristensen, S. D., McGregor, K., Sechtem, U., Silber, S., Tendera, M., Widimsky, P., Zamorano, J. L., Morais, J., Brener, S., Harrington, R., Morrow, D., Lim, M., Martinez-Rios, M. A., Steinhubl, S., Levine, G. N., Gibler, W. B., Goff, D., Tubaro, M., Dudek, D., Al-Attar, N. "Universal definition of myocardial infarction." *Circulation* 116 (2007): 2634-2653.
- Topol, E. J., Serruys, P. W. "Frontiers in interventional cardiology." *Circulation* 98 (1998): 1802-1820.
- Trikalinos, T. A., Alsheikh-Ali, A. A., Tatsioni, A., Nallamothu, B. K., Kent, D. M. "Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis." *Lancet* 373 (2009): 911-918.
- Verheugt, F. W., Steinhubl, S. R., Hamon, M., Darius, H., Steg, P. G., Valgimigli, M., Marso, S. P., Rao, S. V., Gershlick, A. H., Lincoff, A. M., Mehran, R., Stone, G. W. "Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention." *JACC Cardiovasc Interv* 4 (2011): 191-197.
- Vranckx, P., Leonardi, S., Tebaldi, M., Biscaglia, S., Parrinello, G., Rao, S. V., Mehran, R., Valgimigli, M. "Prospective validation of the Bleeding Academic Research Consortium classification in the all-comer PRODIGY trial." *Eur Heart J* 35 (2014): 2524-2529.
- Wang, T. Y., Robinson, L. A., Ou, F. S., Roe, M. T., Ohman, E. M., Gibler, W. B., Smith Jr., S. C., Peterson, E. D., Becker, R. C. "Discharge antithrombotic strategies among patients with acute coronary syndrome previously on warfarin anticoagulation: physician practice in the CRUSADE registry." *Am Heart J* 155 (2008): 361-368.
- Windecker, S., Kolh, P., Alfonso, F., Collet, J. P., Cremer, J., Falk, V., Filippatos, G., Hamm, C., Head, S. J., Juni, P., Kappetein, A. P., Kastrati, A., Knuuti, J., Landmesser, U., Laufer, G., Neumann, F. J., Richter, D. J., Schauerte, P., Sousa Uva, M., Stefanini, G. G., Taggart, D. P., Torracca, L., Valgimigli, M., Wijns, W., Witkowski, A. "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 (2014a): 2541-2619.
- Windecker, S., Stortecky, S., Stefanini, G. G., da Costa, B. R., Rutjes, A. W., Di Nisio, M., Silleta, M. G., Maione, A., Alfonso, F., Clemmensen, P. M., Collet, J. P., Cremer, J., Falk, V., Filippatos, G., Hamm, C., Head, S., Kappetein, A. P., Kastrati, A., Knuuti, J., Landmesser, U., Laufer, G., Neumann, F. J., Richter, D., Schauerte, P., Sousa Uva, M., Taggart, D. P., Torracca, L., Valgimigli, M., Wijns, W., Witkowski, A., Kolh, P., Juni, P. "Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis." *BMJ* 348 (2014b): g3859.
- Wiviott, S. D., Braunwald, E., McCabe, C. H., Montalescot, G., Ruzyllo, W., Gottlieb, S., Neumann, F. J., Ardissino, D., De Servi, S., Murphy, S. A., Riesmeyer, J., Weerakkody, G., Gibson, C. M., Antman, E. M., TRITON-TIMI 38 Investigators. "Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes." *N Engl J Med* 357 (2007): 2001-2015.
- Yusuf, S., Mehta, S. R., Chrolavicius, S., Afzal, R., Pogue, J., Granger, C. B., Budaj, A., Peters, R. J., Bassand, J. P., Wallentin, L., Joyner, C., Fox, K. A. "Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes." *N Engl J Med* 354 (2006): 1464-1476.

## 9 Publikation

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Ndrepepa, G., Stephan, T., Fiedler, A., Guerra, E., Kufner, S., Kastrati, A.:  
“Procedure-related bleeding in elective percutaneous coronary interventions“  
in European Journal of Clinical Investigation, Vol. 45 (3) (2015): 263 - 273.

## 10 Danksagung

Zunächst möchte ich dem Direktor des Deutschen Herzzentrums München, Herrn Professor Dr. med. H. Schunkert und Herrn Professor Dr. med. A. Kastrati, stellvertretender Klinikdirektor und Leiter des ISAResearch Centers, für die freundliche Bereitstellung der Fragestellung dieser Arbeit danken.

Herrn Professor Kastrati danke ich außerdem ganz besonders für die hervorragende Betreuung während der Ausarbeitung meiner Dissertation.

Mein großer Dank gilt vor allem meiner persönlichen Betreuerin, Frau Dr. med. Dr. dent. Anette Fiedler, für die intensive und engagierte Betreuung sowie die Mithilfe und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. med. G. Ndrepepa bedanke ich mich ganz herzlich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ein großer Dank gilt auch Herrn Dr. med. Sebastian Kufner für seine Hilfsbereitschaft bei jeglichen Fragestellungen.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ISAResearch-Teams danke ich für ihre freundliche und hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Promotion.

Zum Abschluss möchte ich mich ganz besonders bei meinen Eltern, meinem Bruder Jan-Christoph und meiner Freundin Katharina bedanken, die mich jederzeit auf meinem persönlichen und beruflichen Werdegang unterstützt und gefördert haben.