

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Deutsches Herzzentrum München
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
(Direktor: Prof. Dr. Heribert Schunkert)

**Prognostische Bedeutung von Blutungskomplikationen
nach perkutaner Koronarintervention
bei Patienten mit Diabetes mellitus**

Anja Pöhler

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. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Adnan Kastrati
2. Prof. Dr. Karl-Ludwig Laugwitz

Die Dissertation wurde am 13.08.2019 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.02.2020 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	4
2	Studienverzeichnis	5
3	Abbildungsverzeichnis	6
4	Tabellenverzeichnis	7
5	Hintergrund	8
5.1	Diabetes mellitus	8
5.2	Koronare Herzkrankheit	9
5.3	Koronare Herzkrankheit bei Diabetikern.....	10
5.4	PCI bei Diabetikern.....	12
5.5	Blutungsdefinitionen	14
6	Zielsetzung der Arbeit	23
7	Methodik	24
7.1	Studienpopulation	24
7.2	PCI und periprozedurale antithrombotische Medikation	31
7.3	Definitionen.....	32
7.3.1	Diabetes mellitus Typ 2	32
7.3.2	Kreatinin-Clearance	33
7.3.3	Blutungseignisse	33
7.3.4	Punktionsstellenblutungen	33
7.3.5	Nicht-Punktionsstellenblutungen.....	33
7.3.6	Primärer Endpunkt.....	34
7.3.7	Myokardinfarkt	34

7.3.8 Stentthrombose	34
7.4 Patientennachsorge.....	35
7.5 Statistische Analyse	36
8 Ergebnisse	38
8.1 Patientencharakteristika	38
8.2 Blutungsereignisse	40
8.3 Endpunkte.....	42
8.3.1 Endpunkt Mortalität.....	43
8.3.2 Endpunkte Myokardinfarkt und Stentthrombose	45
8.4 Ergebnisse der multivariaten Analyse.....	46
9 Diskussion	50
10 Limitationen	53
11 Schlussfolgerung	54
12 Zusammenfassung und Ausblick	55
13 Literaturverzeichnis	57
14 Danksagung	64

1 Abkürzungsverzeichnis

ACS	Acute coronary syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
(B)ARC	(Bleeding) Academic Research Consortium
BMI	Body-Mass-Index
CK-MB	Creatinkinase muscle-brain type
CRP	C-reaktives Protein
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GP-IIb/IIIa	Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor
Hb	Hämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
Hkt	Hämatokrit
HR	Hazard Ratio
IDI	Integrated Discrimination Improvement
IE	Internationale Einheit
ITS	Intensivstation
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Left ventricular ejection fraction (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
OR	Odds Ratio
PCI	Percutaneous coronary intervention (Perkutane Koronarintervention)
RR	Relatives Risiko
UFH	Unfraktioniertes Heparin
Z.n.	Zustand nach

2 Studienverzeichnis

ACUITY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage StrategY
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
CURRENT-OASIS-7	Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events - Organization to Assess Strategies in Ischemic Symptoms
ESSENCE	Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
GUSTO	Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries
HORIZONS	Harmonizing Outcomes with RevascularizatiON and Stents
ISAR-REACT (1-4)	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment
ISAR-SMART-2	Intracoronary Stenting to Abrogate Restenosis in Small Arteries
ISAR-SWEET	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics
PLATO	Platelet Inhibition and Patient Outcomes
REPLACE-2	Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events
STEEPLE	SafeTy and Efficacy of Enoxaparin in Percutaneous coronary intervention patients, an international randomized Evaluation
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction

3 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Historischer Überblick der frühzeitigen Mortalität von Diabetikern und Nicht-Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt (adaptiert nach Radke und Schunkert 2010)..... 12
- Abbildung 2:** Kaplan-Meier-Kurve der Ein-Jahres-Mortalität bei Diabetepatienten mit und ohne Blutung (adaptiert nach Ndrepepa u.a. 2014)44
- Abbildung 3:** Kaplan-Meier-Kurve der Ein-Jahres-Mortalität bei Diabetepatienten mit Nicht-Punktionsstellenblutungen, Punktionsstellenblutungen und ohne Blutung (adaptiert nach Ndrepepa u.a. 2014).....45

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vereinfachte Übersicht unterschiedlicher Blutungsdefinitionen ausgewählter Studien.....	15
Tabelle 2: Vereinfachte Darstellung der BARC-Blutungsklassifikation des Bleeding Academic Research Consortium.....	21
Tabelle 3: Basisvariablen/Klinische und angiographische Patientencharakteristika.....	39
Tabelle 4: Relatives Blutungsrisiko abhängig von der antithrombotischen Medikation	42
Tabelle 5: Mortalität, Myokardinfarkt und Stentthrombose nach BARC- Blutungsklasse	43
Tabelle 6: Ergebnisse der multivariaten Analyse, die angewandt wurde, um Prädiktoren der Ein-Jahres-Mortalität festzustellen	47
Tabelle 7: Ergebnisse der multivariaten Analyse, die angewandt wurde, um Prädiktoren des nicht-tödlichen Myokardinfarkts festzustellen.....	48

5 Hintergrund

5.1 Diabetes mellitus

Die Anzahl von Diabetikern hat epidemische Ausmaße angenommen. Weltweit leiden über 380 Millionen Erwachsene (8,3% der Weltbevölkerung) an Diabetes mellitus. Schätzungen zufolge wird die Zahl bis zum Jahr 2035 auf über 590 Millionen Patienten ansteigen (Ley u.a. 2014). McAloon u.a. (2016) klassifizieren den Diabetes mellitus als eines der zukünftig größten globalen Gesundheitsprobleme. Einer von zehn erwachsenen US-Amerikanern leidet an Diabetes mellitus. Dabei handelt es sich in 90-95% dieser Fälle um einen Typ-2-Diabetes (Mozaffarian u.a. 2016). Gemäß Wild u.a. (2004) ist die Prävalenz von Diabeteserkrankungen bei Männern höher als bei Frauen, es gibt jedoch mehr weibliche als männliche Diabetespatienten. Die wesentlichen Gründe hierfür sind die höhere Lebenserwartung von Frauen und die Tatsache, dass im höheren Lebensalter der Diabetes gehäuft auftritt. Die weltweit steigende Lebenserwartung und die damit einhergehende Zunahme des Anteils von über 65-Jährigen in der Bevölkerung gilt mit als Hauptgrund für den Anstieg der Zahl der Diabeteserkrankten.

Adipositas ist einer der größten Risikofaktoren für den Diabetes mellitus Typ 2 (Hu u.a. 2001) und die Adipositas-Prävalenz steigt dramatisch (Seidell und Halberstadt 2015). Laut Wild u.a. (2004) ist davon auszugehen, dass sich die Anzahl an Diabeteserkrankten aufgrund zunehmender Urbanisierung mit veränderten Ernährungsgewohnheiten und verminderter Bewegung bis 2030 verdoppeln wird.

In der „Praxisempfehlung (2016)“ der Kommission Labordiagnostik in der Diabetologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) wird der Diabetes mellitus als Sammelbegriff für verschiedene Stoffwechselstörungen definiert, deren Leitbefund die chronische Hyperglykämie ist (Müller-Wieland u.a. 2016). Laut Autoren ist die Ursache entweder eine gestörte Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder eine Störung beider Faktoren. Beim Typ-1-Diabetes, welcher meist immunologisch verursacht ist, kommt es durch eine Zerstörung der β -Zellen des Pankreas zu einem absoluten Insulinmangel. In der „Nationalen Versorgungsleitlinie -

Therapie des Typ-2-Diabetes“ wird als Typ-2-Diabetes die Form des Diabetes definiert, welche durch Insulinresistenz in Verbindung mit einem eher relativen als absoluten Insulinmangel gekennzeichnet ist (Bundesärztekammer u.a. 2013). Laut Autoren dieser Leitlinie beruht der Typ-2-Diabetes nach modernen Erkenntnissen auf einer genetisch bedingten, multifaktoriellen Krankheitsbereitschaft. Es besteht zudem häufig eine Assoziation mit dem metabolischen Syndrom (Müller-Wieland u.a. 2016). Dieses ist definiert als eine Gruppe von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ-2-Diabetes wie erhöhte Blutdruckwerte, Dyslipidämie (hohe Triglyceride und niedriges HDL-Cholesterin), erhöhte Blutglukosewerte und zentrale Adipositas (Ryden u.a. 2013).

5.2 Koronare Herzkrankheit

Auch die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt weltweit ein bedeutendes Gesundheitsproblem dar (Yu u.a. 2013). Laut Autoren der „Nationalen Versorgungsleitlinie - Chronische KHK“ ist die KHK in Deutschland eine der häufigsten Erkrankungen und steht an erster Stelle der Todesursachenstatistik (Bundesärztekammer u.a. 2019). In einem Bericht der American Heart Association (AHA) zeigen Mozaffarian u.a. (2016), dass im Jahr 2013 in den USA einer von sieben Todesfällen durch die koronare Herzkrankheit verursacht war. Dem Bericht zufolge erleidet alle 34 Sekunden ein US-Amerikaner ein kardiales Ereignis und stirbt alle 84 Sekunden ein US-Amerikaner an einem dieser Ereignisse.

Laut „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1), Teil des Gesundheitsmonitorings des Robert-Koch-Instituts (RKI), beträgt die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit in der deutschen Bevölkerung bei 40- bis 79-Jährigen 9,3% (Frauen 6,4 %; Männer 12,3 %) (Gosswald u.a. 2013). Aufgrund der demographischen Entwicklung ist anzunehmen, dass die absoluten Erkrankungszahlen weiter ansteigen werden.

Die Autoren der „Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische KHK“ definieren die KHK als klinisch relevante Manifestation der Atherosklerose an den Koronararterien. Dadurch kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und

Sauerstoffangebot im Myokard. Eine KHK manifestiert sich typischerweise als Angina pectoris und ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden. Es ist zwischen der chronischen Form und dem akuten Ereignis zu unterscheiden. Unter dem Begriff „Akutes Koronarsyndrom“ (ACS) werden die Episoden der KHK zusammengefasst, die unmittelbar lebensbedrohlich sind; hierzu zählen die instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod (Bundesärztekammer u.a. 2019).

5.3 Koronare Herzkrankheit bei Diabetikern

Die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit unter erwachsenen Diabetikern beträgt 55% (Hammoud u.a. 2000). Kardiovaskuläre Ereignisse sind bei Diabetepatienten verantwortlich für 75% der Hospitalisationen und stellen in dieser Patientengruppe die Haupttodesursache dar (Cook und Windecker 2009).

Der Diabetes mellitus und die koronare Herzkrankheit stehen in einer wechselseitigen Beziehung zueinander. Auf der einen Seite sind kardiovaskuläre Erkrankungen verantwortlich für 44% der Todesfälle bei Typ-1-Diabetikern und für 52% der Todesfälle bei Typ-2-Diabetikern (Morrish u.a. 2001). Auf der anderen Seite ist der Diabetes mellitus ein bedeutender Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und spielt dementsprechend in diesem Zusammenhang auch in Zukunft eine wichtige Rolle (Kengne u.a. 2010).

Laut Danaei u.a. (2006) korreliert das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko stark mit der Höhe des langfristigen Blutglukosespiegels. Weltweit ist bei 21% aller infolge einer ischämischen Herzerkrankung Verstorbener der Tod auf über dem Normwert liegende Blutglukosewerte zurückzuführen. Und sogar im Bereich erhöhter Blutglukosekonzentrationen, die noch unter dem Schwellenwert liegen, der einen Diabetes definiert, weisen Patienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko auf (Danaei u.a. 2006).

Gu u.a. (1999) zeigen, dass aufgrund der Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie der verbesserten Therapie von Herzerkrankungen die Mortalität infolge kardiovaskulärer Erkrankungen in der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung sinkt.

Dies gilt jedoch nicht für alle Patienten. Erwachsene Nicht-Diabetiker zeigen einen signifikanten Rückgang der Mortalitätsrate bei Herzerkrankungen, erwachsene Diabetiker jedoch einen geringeren beziehungsweise keinen Rückgang der Rate. Die Autoren wiesen bei männlichen Personen, die nicht an Diabetes erkrankt waren, einen Rückgang der altersspezifischen Mortalität von Herzerkrankungen von mehr als 36% nach. Im Gegensatz dazu zeigten männliche Diabetiker nur eine Abnahme der Rate um 13%. Außerdem stellten die Autoren in ihrer Studie fest, dass bei nicht an Diabetes erkrankten Frauen die altersspezifische Mortalität von Herzerkrankungen um 27% sank, bei an Diabetes erkrankten Frauen dagegen gab es keinen Rückgang dieser Mortalitätsrate. Auch Radke und Schunkert (2010) zeigen in ihrer Studie, dass sich das Outcome von Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Myokardinfarkt in den letzten Jahrzehnten insgesamt gesehen enorm verbessert hat. Gründe hierfür (vgl. Abbildung 1) waren die Verbesserung medizinischer Einrichtungen, beispielsweise die Ausstattung kardiologischer Intensivstationen (ITS) mit kontinuierlicher EKG-Überwachung, die Verfügbarkeit neuer medizinischer Geräte wie externe Defibrillatoren, pharmakologische Errungenschaften, wie zum Beispiel der Einsatz von Thrombolytika, und neue Behandlungsstrategien (z.B. invasive Therapieverfahren). Trotz dieser zweifellos erfreulichen Entwicklung hatten und haben Diabetiker jedoch immer (noch) ein schlechteres Outcome als Nicht-Diabetiker (Radke und Schunkert 2010). Eine Erklärung hierfür ist die Beeinträchtigung des Gesundheitszustands dieser Patienten durch Diabetes mellitus-assoziierte Erkrankungen wie Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz oder periphere Gefäßerkrankungen (Roffi und Topol 2004). Zudem führt der Diabetes mellitus zu einem proinflammatorischen und prothrombotischen Zustand und es kommt durch die beim Diabetiker vorliegende gesteigerte Thrombozytenadhäsion und -aggregation zu einer pathologisch erhöhten Thrombozytenaktivierung (Biondi-Zoccai u.a. 2003).

Es ist offensichtlich, dass der Diabetes mellitus auch in Zukunft einen großen Einfluss auf die Mortalität von Herzerkrankungen haben wird (Gu u.a. 1999). Radke und Schunkert (2010) betonen, dass Studien, die sich exklusiv dem Hochrisikokollektiv der Diabetiker widmen, unbedingt notwendig sind. Sie verdeutlichen dies anhand der

dramatisch ansteigenden Diabetes-Prävalenz bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (siehe Abbildung 1).

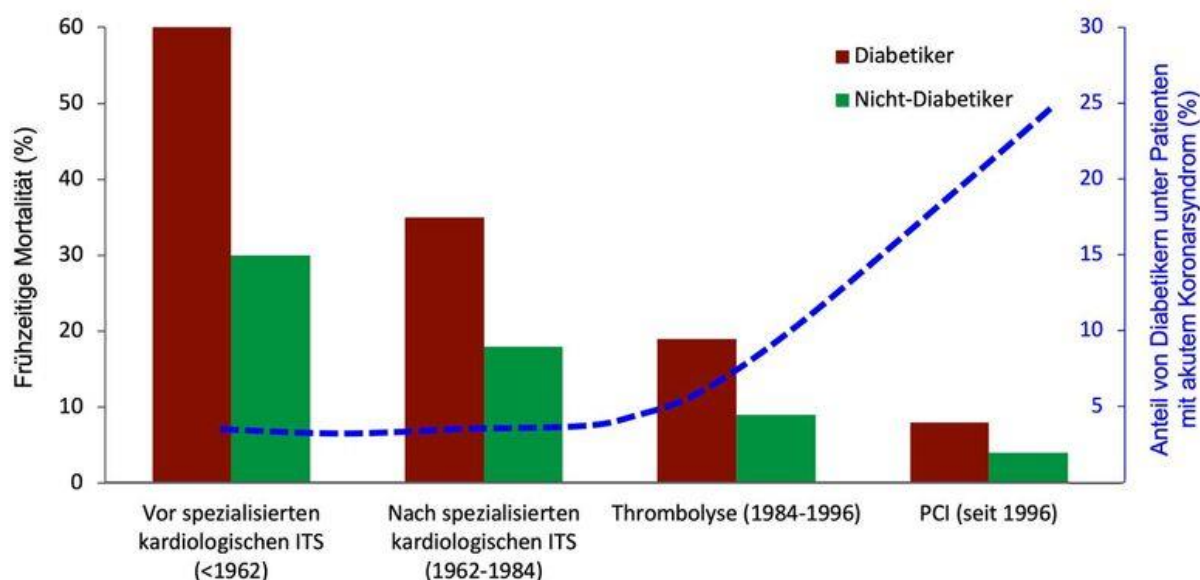


Abbildung 1: Historischer Überblick der frühzeitigen Mortalität von Diabetikern und Nicht-Diabetikern mit akutem Myokardinfarkt (adaptiert nach Radke und Schunkert 2010)

Anmerkung:

Zeitachse unterteilt in

- *Zeiträume vor bzw. nach Vorhandensein spezialisierter kardiologischer Intensivstationen (ITS)*
- *Zeitraum, ab dem Medikamente wie Thrombolytika verwendet wurden*
- *Die moderne Ära invasiver Behandlungsverfahren wie die der perkutanen Koronarintervention (PCI)*

5.4 PCI bei Diabetikern

Ein Viertel bis ein Drittel aller Koronarrevaskularisationen werden bei Diabetikern durchgeführt (Smith u.a. 2002, Hillegass u.a. 2012). Jimenez-Navarro u.a. (2015) zeigen, dass eine komplette Revaskularisierung (definiert als erfolgreiche PCI in allen signifikanten Läsionen der relevanten Segmente während der Index-Hospitalisierung) mit einer geringeren Sterblichkeit bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern assoziiert ist. Die Reduktion der Mortalität ist laut Autoren bei Diabetikern größer als bei Nicht-Diabetikern. Dies zeigt, dass speziell Diabetiker von einer kompletten

Revaskularisierung profitieren und somit die PCI bei Diabetikern weiterhin eine wichtige Rolle spielt (Jimenez-Navarro u.a. 2015). Auch Anselmino u.a. (2008) weisen nach, dass Diabetiker mit KHK noch mehr von einer Revaskularisierung profitieren als Nicht-Diabetiker mit KHK. Ihre Studie zeigt, dass im Vergleich zu Nicht-Diabetespatienten eine geringere Anzahl an Diabetespatienten behandelt werden muss, um einen Todesfall bzw. ein bedeutendes kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern.

Doch trotz vieler Weiterentwicklungen in invasiven Behandlungsverfahren und in ergänzenden antithrombotischen Therapien zeigen Diabetiker postinterventionell ein schlechteres Outcome (Risiko einer notwendigen Revaskularisierung der Zielläsion, Myokardinfarkt- und Sterberisiko) als Nicht-Diabetiker (Iijima u.a. 2007, Stettler u.a. 2008). Die genauen Ursachen des schlechteren Outcomes und der höheren Mortalität nach PCI bei Patienten mit Diabetes mellitus sind jedoch nicht ausreichend geklärt (Brener u.a. 2012).

Patienten haben nach perkutaner Koronarintervention ein hohes Risiko, hämorrhagische Komplikationen zu erleiden (Feit u.a. 2007). Laut Ndrepepa u.a. (2008) ist die periprozedurale Blutung eine der häufigsten Komplikationen der PCI. Blutungen, die im Rahmen einer PCI auftreten, sind für die Patienten mit einem erhöhten Risiko der Kurz- und Langzeitsterblichkeit assoziiert (Manoukian u.a. 2007, Mehran u.a. 2011a). Ndrepepa u.a. (2008) zeigen, dass das Auftreten von (großen und kleinen) Blutungen in den ersten 30 Tagen nach einer PCI stark mit der Ein-Jahres-Mortalität korreliert. Die Blutung in den ersten 30 Tagen nach PCI stellt einen der stärksten Prädiktoren für die Ein-Jahres-Mortalität dar. Außerdem ist die Korrelation der Blutung innerhalb von 30 Tagen nach PCI mit der Ein-Jahres-Mortalität genauso stark wie die des Myokardinfarkts innerhalb von 30 Tagen nach PCI und die der Notfall-Revaskularisierung innerhalb von 30 Tagen nach PCI (Ndrepepa u.a. 2008).

Es ist wichtig, Prädiktoren von Blutungen sowie die prognostische Bedeutung von Blutungskomplikationen zu kennen, um das Patienten-Outcome zu verbessern (Feit u.a. 2007). Trotzdem gibt es bisher keine Studie, die sich mit der Auswirkung

periprozeduraler Blutungskomplikationen speziell bei Diabetespatienten beschäftigt. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit der Einfluss von Blutungen nach PCI auf das Ein-Jahres-Outcome exklusiv bei Typ-2-Diabetikern untersucht.

5.5 Blutungsdefinitionen

In der Vergangenheit wurden in veröffentlichten klinischen Studien unterschiedliche Blutungsdefinitionen verwendet. Diese Definitionen beinhalten sowohl Laborwerte, z.B. Abfall von Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (Hkt), als auch klinische Parameter wie Transfusionsbedürftigkeit und verschiedene Blutungsausmaße. In den verschiedenen Definitionen werden diese Daten auf unterschiedliche Art und Weise kombiniert und gewichtet. Somit variieren die Definitionen erheblich (Mehran u.a. 2011b). Eine vereinfachte Übersicht verwendeter Definitionen in ausgewählten bedeutsamen Studien zeigt Tabelle 1 (nach Mehran u.a. 2011b).

Tabelle 1: Vereinfachte Übersicht unterschiedlicher Blutungsdefinitionen ausgewählter Studien

Studie	Blutungsdefinition
TIMI	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intrakranielle Blutung ▪ Klinisch manifeste Blutung mit Hb-Abfall von ≥ 5 g/dl ▪ Tödliche Blutung <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinisch manifeste Blutung mit Hb-Abfall von 3 bis < 5 g/dl <p>Minimal</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jedes andere Ereignis, welches obige Kriterien nicht erfüllt
GUSTO	<p>Schwer oder lebensbedrohlich</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intracerebral ▪ Hämodynamische Beeinträchtigung <p>Moderat</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bluttransfusion erforderlich, jedoch keine hämodynamische Beeinträchtigung <p>Mild</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutung, welche obige Kriterien nicht erfüllt
CURE	<p>Major (lebensbedrohlich)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hb-Abfall von ≥ 5 g/dl oder Bluttransfusion von ≥ 4 Einheiten Vollblut erforderlich <p>Major (andere)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intraokulare Blutung oder Bluttransfusion von 2 oder 3 Einheiten Vollblut erforderlich <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Absetzen der Studienmedikation erforderlich

Studie	Blutungsdefinition
ACUITY, HORIZONS	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intrakranielle oder intraokulare Blutung ▪ Punktionsstellenblutung, die eine Intervention erfordert ▪ ≥ 5 cm großes Hämatom ▪ Retroperitoneale Blutung ▪ Hb-Reduktion von ≥ 4 g/dl ohne sichere Blutungsquelle ▪ Hb-Reduktion von ≥ 3 g/dl mit sicherer Blutungsquelle ▪ Reoperation aufgrund der Blutung erforderlich ▪ Transfusion von Blutprodukten notwendig
CURRENT- OASIS-7	<p>Schwer</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Transfusion ≥ 4 Einheiten Erythrozytenkonzentrat oder Vollblut notwendig ▪ Hb-Abfall von ≥ 5 g/dl ▪ Hypotension mit erforderlicher Gabe von Inotropika ▪ Chirurgische Intervention erforderlich ▪ Symptomatische intrakranielle Blutung ▪ Tödliche Blutung <p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Transfusion von 2 oder 3 Einheiten Erythrozytenkonzentrat oder Vollblut notwendig ▪ Intraokulare Blutung, welche zu einer signifikanten Beeinträchtigung des Sehvermögens führt <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutung, welche zu einer Medikationsänderung führt <p>Andere</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutung, welche nicht die Kriterien für eine Major- oder Minor-Blutung erfüllt

Studie	Blutungsdefinition
STEEPLE	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tödliche Blutung ▪ Retroperitoneale, intrakranielle oder intraokulare Blutung ▪ Hämodynamische Beeinträchtigung und spezifische Behandlung erforderlich ▪ Chirurgische oder endoskopische Intervention erforderlich ▪ Klinisch manifeste Blutung mit Bedarf einer Transfusion ≥ 1 Einheit Erythrozytenkonzentrat oder Vollblut ▪ Klinisch manifeste Blutung mit Hb-Abfall von ≥ 3 g/dl oder Hkt-Abfall um $\geq 10\%$ <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausgeprägte Hämaturie (nicht traumatisch bedingt), schwere Epistaxis, gastrointestinale Blutung, Hämoptysen, subkonjunktivale Blutung oder Hämatom > 5 cm ▪ Klinisch manifeste Blutung mit Hb-Abfall von 2 bis 3 g/dl ▪ Unstillbare Blutung mit erforderlicher Protaminsulfat-Gabe
PLATO	<p>Major (lebensbedrohlich)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tödliche Blutung ▪ Intrakranielle Blutung ▪ Intraperikardiale Blutung mit Perikardtamponade ▪ Hypovolämischer Schock oder schwere Hypotension ▪ Klinisch manifeste Blutung mit Hb-Abfall von > 5 g/dl ▪ Notwendigkeit einer Transfusion von ≥ 4 Einheiten Erythrozytenkonzentrat oder Vollblut <p>Major (andere)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Führt zu relevanten Einschränkungen für den Patienten (z. B. intraokulare Blutung mit permanentem Sehverlust) ▪ Hb-Abfall von 3 bis 5 g/dl

Studie	Blutungsdefinition
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Notwendigkeit einer Transfusion von 2 bis 3 Einheiten Erythrozytenkonzentrat oder Vollblut <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Medizinische Intervention nötig, um Blutung zu stillen <p>Minimal</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alle anderen Blutungen, die keine Behandlung erfordern
GRACE	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Notwendigkeit einer Transfusion von ≥ 2 Einheiten Erythrozytenkonzentrat ▪ Hkt-Abfall $\geq 10\%$ ▪ Intracerebrale Blutung <p>Blutung führt zum Apoplex oder Tod</p>
REPLACE-2 / ISAR-REACT-3	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Intrakranielle, intraokulare oder retroperitoneale Blutung ▪ Blutverlust mit Hb-Abfall von > 3 g/dl ▪ Jeder Hb-Abfall von > 4 g/dl ▪ Notwendigkeit einer Transfusion von ≥ 2 Einheiten (jegliche Blutprodukte) <p>Minor</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Manifeste Blutung, die nicht die Kriterien einer Major-Blutung erfüllt
ESSENCE	<p>Major</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinisch manifeste tödliche Blutung ▪ Symptomatische intrakranielle Blutung ▪ Retroperitonealblutung ▪ Intraokulare Blutung, die zu einer signifikanten Beeinträchtigung des Sehvermögens führt

Studie	Blutungsdefinition
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hb-Abfall von mindestens 3 g/dl ▪ Notwendigkeit einer Transfusion von ≥ 2 Einheiten Erythrozytenkonzentrat oder Vollblut <p>Minor</p> <p>Blutung, die nicht die Kriterien einer Major-Blutung erfüllt und</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zum Pausieren der Studienmedikation für mindestens 24 Stunden führt ▪ oder eine chirurgische Intervention erfordert ▪ oder die Transfusion einer Einheit Vollblut erfordert

Nachfolgend eine Aufzählung aller ausgewählter Studien aus Tabelle 1:

TIMI

Thrombolysis in Myocardial Infarction
(Bovill u.a. 1991, Chesebro u.a. 1987, Rao u.a. 2005, Wiviott u.a. 2007)

GUSTO

Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries
(The GUSTO Investigators 1993)

CURE

Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
(Eikelboom u.a. 2006)

ACUITY

Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy
(Amlani u.a. 2010)

HORIZONS

Harmonizing Outcomes with RevascularizatiON and Stents
(Kedhi u.a. 2010)

CURRENT-OASIS-7

Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events - Organization to Assess Strategies in Ischemic Symptoms
(Steinhubl u.a. 2007)

STEEPLE

SafeTy and Efficacy of Enoxaparin in Percutaneous coronary intervention patients, an international randomized Evaluation
(Stone u.a. 2009)

PLATO

Platelet Inhibition and Patient Outcomes
(Schulman u.a. 2010)

GRACE

Global Registry of Acute Coronary Events
(Moscucci u.a. 2003)

REPLACE-2

Randomized Evaluation in PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events
(Feit u.a. 2007)

ISAR-REACT-3

Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment
(Kastrati u.a. 2008)

ESSENCE

Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events
(Budaj u.a. 2009)

Die unterschiedlichen Definitionen von Blutungen (siehe Tabelle 1) erschweren den Aufbau und die Interpretation von Studien. Die Ergebnisse variieren, abhängig von der jeweiligen Blutungsdefinition, folglich stark (Mehran u.a. 2011b). Um dieser Problematik Abhilfe zu schaffen, entwickelte das Bleeding Academic Research Consortium (BARC) im Februar 2010 die BARC-Blutungsklassifikation. Repräsentanten diverser akademischer Forschungsorganisationen der USA und Europas, der FDA (U.S. Food and Drug Administration), des National Institute of Health sowie verschiedene Hersteller medizinischer Produkte und unabhängige Ärzte entwickelten einen gemeinsamen Blutungsscore für klinische Studien. Die beschlossene BARC-Klassifikation ist (vereinfacht) in Tabelle 2 dargestellt (vgl. Mehran u.a. 2011b).

Tabelle 2: Vereinfachte Darstellung der BARC-Blutungsklassifikation des Bleeding Academic Research Consortium

Typ 0	Keine Blutung
Typ 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutung, die keine weiteren Maßnahmen (Hospitalisierung, ärztliche Untersuchung) erfordert ▪ Kann zum eigenständigen Absetzen der Medikation durch den Patienten führen (ohne vorherige ärztliche Rücksprache)
Typ 2	<p>Jedes Zeichen einer klinisch manifesten Blutung (z. B. Blutung, die stärker ist als aufgrund der klinischen Umstände zu erwarten war; auch Blutungen, die ausschließlich mithilfe bildgebender Verfahren detektiert wurden), vorausgesetzt die Blutung kann nicht den Typen 3, 4 oder 5 zugeordnet werden und erfüllt zumindest eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) erfordert nicht-chirurgische, medizinische Intervention (2) führt zur Hospitalisierung oder erfordert intensivere Behandlung (3) erfordert dringende Abklärung
Typ 3	
Typ 3a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinisch manifeste Blutung mit Hb-Abfall von 3 bis < 5 g/dl (falls der Hb-Abfall durch die Blutung bedingt ist) ▪ Klinisch manifeste Blutung mit Transfusionsbedarf
Typ 3b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinisch manifeste Blutung mit Hb-Abfall von ≥ 5 g/dl (falls der Hb-Abfall durch die Blutung bedingt ist) ▪ Perikardtamponade ▪ Blutung, die eine chirurgische Intervention zur Blutungsstillung erfordert (ausgenommen sind dentale,

	<p>nasale, hämorrhoidale Blutungen oder Blutungen im Hautbereich)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutung, die die intravenöse Gabe vasoaktiver Substanzen erfordert
Typ 3c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intrakranielle Blutungen: eingeschlossen sind intraspinale Blutungen, ausgenommen sind Mikroblutungen und hämorrhagische Infarzierungen ▪ Subkategorien, die durch Autopsie, Bildgebung oder Lumbalpunktion bestätigt werden ▪ Intraokulare Blutung, welche zu einer Sehbeeinträchtigung führt
Typ 4	<p>CABG-bedingte Blutung (coronary artery bypass grafting = Koronararterien-Bypass):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Perioperative intrakranielle Blutung innerhalb von 48 Stunden ▪ Reoperation nach Sternotomie-Verschluss, um Blutung zu stillen ▪ Transfusion von ≥ 5 Einheiten Erythrozytenkonzentrat oder Vollblut innerhalb von 48 Stunden ▪ Fördermenge einer Thoraxdrainage ≥ 2 Liter innerhalb von 24 Stunden
Typ 5	Tödliche Blutung
Typ 5a	Tödliche Blutung wahrscheinlich; keine Bestätigung durch Autopsie oder mittels Bildgebung, allerdings ist eine Kausalität anzunehmen
Typ 5b	Tödliche Blutung gesichert; klinisch manifeste Blutung oder Bestätigung durch Autopsie oder mittels Bildgebung

6 Zielsetzung der Arbeit

Es gibt bisher keine Studien zur prognostischen Bedeutung von Blutungskomplikationen nach perkutaner Koronarintervention speziell bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von Blutungskomplikationen während und nach einer perkutanen Koronarintervention auf Mortalität, Myokardinfarktrate und Stentthromboserate zu untersuchen.

7 Methodik

7.1 Studienpopulation

Die Stichprobe beinhaltete 14180 Patienten, welche zwischen Juni 2000 und Mai 2011 aus sieben randomisierten Studien rekrutiert wurden. Aus den nachfolgend dargestellten sieben Studien wurden insgesamt 4329 Patienten mit Typ-2-Diabetes in die vorliegende Studie eingeschlossen. Bei all diesen Patienten wurde nach Gabe von Acetylsalicylsäure (325-500 mg) und Clopidogrel (600 mg) eine perkutane Koronarintervention durchgeführt. Für die Teilnahme an den Studien wurde eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten eingeholt. Außerdem war eine Genehmigung durch die institutionelle Prüfungskommission der entsprechenden teilnehmenden Zentren erforderlich. Die Studie entspricht den Vorgaben gemäß der Deklaration von Helsinki.

Die Gesamtheit der 4329 Diabetespatienten, die in der vorliegenden Studie betrachtet wird, rekrutierte sich aus folgenden sieben Studien: **ISAR-REACT** (n=441), **ISAR-REACT-2** (n=536), **ISAR-REACT-3** (n=1254), **ISAR-REACT-3A** (n=758), **ISAR-REACT-4** (n=500), **ISAR-SWEET** (n=701), **ISAR-SMART-2** (n=139).

Aus der Studie **ISAR-REACT** (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment) wurden 441 Patienten mit Diabetes mellitus rekrutiert (Kastrati u.a. 2004).

Studiendesign

Randomisierte, placebokontrollierte Studie. Sie untersucht den zusätzlichen Nutzen des Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors (GP-IIb/IIIa-Inhibitor) Abciximab im Rahmen einer PCI bei Patienten mit stabiler KHK.

Einschlusskriterien

- Patienten mit KHK, bei denen zwischen Mai 2000 und Februar 2003 eine elektive PCI in einem nativen Koronargefäß durchgeführt wurde

Ausschlusskriterien

- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 14 Tage

- Instabile Angina pectoris mit ST-Streckenveränderungen und/oder erhöhtem Troponin T
- Zielläsion in einem venösen Bypassgefäß
- Chronischer Gefäßverschluss
- Zielläsion mit angiographisch nachweisbarem Thrombus
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 30%
- Hämodynamische Instabilität
- Perikarditis
- Maligne Erkrankung
- Z.n. Apoplex in den letzten drei Monaten
- Z.n. aktiver Blutung oder Blutungsneigung
- Z.n. Trauma oder Z.n. großem chirurgischen Eingriff im letzten Monat
- V.a. Aortendissektion
- Orale Antikoagulation
- Einnahme eines GP-IIb/IIIa-Inhibitors in den letzten 14 Tagen
- Therapieresistente arterielle Hypertonie (> 180 mmHg systolisch)
- Hb < 10 g/dl / Hkt < 34% / Thrombozytenzahl < 100x10⁹/l oder > 600x10⁹/l
- Bekannte Allergie gegen die Studienmedikation
- (Mögliche) Schwangerschaft

Zudem rekrutierte man 536 Diabetespatienten aus **ISAR-REACT-2** (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment 2) (Kastrati u.a. 2006).

Studiendesign

Randomisierte, placebokontrollierte Studie. Diese untersucht die Auswirkung der zusätzlichen periinterventionellen Gabe von Abciximab bei Patienten mit ACS ohne ST-Hebungen.

Einschlusskriterien

- Angina pectoris innerhalb der letzten 48 Stunden mit erhöhten Troponin-T-Werten, ST-Strecken-Veränderungen oder einem (vermutlich) neu aufgetretenen Schenkelblock

- Signifikante angiographische Läsionen in einem nativen Koronargefäß oder in einem venösen Bypassgefäß, bei denen eine PCI möglich und erforderlich war

Ausschlusskriterien

- Akuter ST-Hebungs-Myokardinfarkt
- Hämodynamische Instabilität
- Perikarditis
- Maligne Erkrankungen mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr
- Erhöhtes Blutungsrisiko (Z.n. Apoplex in den letzten drei Monaten, aktive Blutung oder Blutungsneigung, Z.n. kürzlich stattgehabtem Trauma oder Z.n. großem chirurgischen Eingriff im letzten Monat, V.a. Aortendissektion)
- Orale Antikoagulation mit Kumarinderivaten innerhalb der letzten sieben Tage
- Einnahme eines GP-IIb/IIIa-Inhibitors innerhalb der letzten 14 Tage
- Therapierefraktäre arterielle Hypertonie (> 180 mmHg systolisch)
- Hb < 10 g/dl / Hkt < 34% / Thrombozytenzahl < 100x10⁹/l oder > 600x10⁹/l
- Bekannte Allergie gegen die Studienmedikation
- (Mögliche) Schwangerschaft

Zusätzlich wurden 1254 Diabetiker aus der Studie **ISAR-REACT-3** (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment 3) rekrutiert (Kastrati u.a. 2008).

Studiendesign

Randomisierte, doppelblinde Studie. Diese untersucht, ob die Gabe des Thrombininhibitors Bivalirudin im Rahmen einer PCI bei Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris unfraktioniertem Heparin überlegen ist.

Einschlusskriterien

- Stabile oder instabile Angina pectoris
- CK-MB (Creatinkinase muscle-brain type) und Troponin T jeweils nicht erhöht

- Patientenalter größer 18 Jahre

Ausschlusskriterien

- ST-Hebungs-Myokardinfarkt in den letzten 48 Stunden
- Erhöhtes Troponin T oder erhöhte CK-MB
- Kardiogener Schock
- Maligne Erkrankung oder andere Komorbiditäten mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr oder aufgrund derer ein Nichteinhalten des Protokolls absehbar ist
- Aktive Blutung oder Blutungsneigung
- Gastrointestinale oder urogenitale Blutung in den letzten 6 Wochen
- Erkrankungen, die mit erhöhter Wahrscheinlichkeit mit dem Auftreten von Gefäßläsionen und anschließender Blutung einhergehen (z.B. Magenerkrankung oder aktive Colitis ulcerosa)
- Z.n. Trauma oder großem chirurgischen Eingriff im letzten Monat
- Ophthalmologischer oder cerebraler Eingriff im letzten Monat
- Z.n. intrakranieller Blutung oder strukturelle intrakranielle Anomalien
- Aortendissektion
- Perikarditis oder subakute bakterielle Endokarditis
- Verweigerung von Bluttransfusionen
- Orale Antikoagulation in den letzten 7 Tagen
- Behandlung mit unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularem Heparin in den letzten 6 Stunden mit einer aktivierten Koagulationszeit (ACT) \geq 150 Sekunden
- Behandlung mit Bivalirudin innerhalb von 24 Stunden nach Randomisierung
- Therapierefraktäre arterielle Hypertonie ($>$ 180/110 mmHg)
- Geplante PCI in den nächsten 30 Tagen oder Z.n. PCI in den letzten 30 Tagen
- Hb $<$ 10 g/dl / Thrombozytenzahl $<$ $100 \times 10^9/l$
- Erhöhtes Serumkreatinin oder Dialysepflichtigkeit
- Bekannte Heparin-induzierte Thrombozytopenie
- Vorherige Studienteilnahme

- Kürzlich durchgeführte (oder in nächster Zeit geplante) Peridural- oder Epiduralanästhesie
- Einhaltung des kompletten Studienprotokolls durch Patienten nicht möglich
- Bekannte Allergie gegen Aspirin, Clopidogrel, unfraktioniertes Heparin oder Bivalirudin
- Aktuelle oder geplante Schwangerschaft

Des Weiteren wurden 758 Patienten mit Diabetes mellitus aus **ISAR-REACT-3A** (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment 3A) rekrutiert (Schulz u.a. 2010).

Studiendesign

Multizentrische, prospektive, einarmige Open-label-Studie. In dieser wird eine Patientengruppe periinterventionell mit einer reduzierten Dosis von 100 IE/kg KG unfraktioniertem Heparin behandelt und mit der Patientengruppe aus ISAR-REACT-3 verglichen, die mit 140 IE/kg KG unfraktioniertem Heparin behandelt wurde (historische Kontrolle).

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien stimmen mit denjenigen aus ISAR-REACT-3 überein.

Darüber hinaus rekrutierte man aus **ISAR-REACT-4** 500 Diabetespatienten (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment 4) (Kastrati u.a. 2011).

Studiendesign

Randomisierte, doppelblinde Studie. Sie vergleicht bei einem Patientenkollektiv mit Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt die periinterventionelle Gabe von Bivalirudin mit der periinterventionellen Gabe von Abciximab plus unfraktioniertes Heparin.

Einschlusskriterien

- Angina pectoris innerhalb der letzten 48 Stunden

- Erhöhtes Troponin T oder erhöhte CK-MB
- Koronarstenosen, welche eine PCI erforderlich machen
- Patientenalter 19 bis 80 Jahre

Ausschlusskriterien

- ST-Hebungs-Myokardinfarkt innerhalb der letzten 48 Stunden
- Kardiogener Schock
- Perikarditis
- Maligne Erkrankung oder andere Komorbiditäten mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr oder aufgrund derer ein Nichteinhalten des Protokolls möglich ist
- Aktive Blutung oder Blutungsdiathese
- Z.n. gastrointestinaler oder urogenitaler Blutung
- Z.n. großem Trauma oder chirurgischem Eingriff im letzten Monat
- Z.n. intrakranieller Blutung oder strukturelle intrakranielle Anomalie
- Verweigerung von Bluttransfusionen
- Therapierefraktäre arterielle Hypertonie > 180/110 mmHg
- Geplante PCI in den nächsten 30 Tagen oder Z.n. PCI in den letzten 30 Tagen
- Hb < 10 g/dl / Thrombozytenzahl < 100x10⁹/l oder > 600x10⁹/l
- Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min oder Serumkreatinin > 30 mg/l
- Einnahme von Kumarinderivaten in den letzten 7 Tagen oder eines GP-IIb/IIIa-Inhibitors in den letzten 14 Tagen oder von unfraktioniertem Heparin in den letzten 4 Stunden oder von niedermolekularem Heparin in den letzten 8 Stunden oder von Bivalirudin in den letzten 24 Stunden
- Bekannte Allergie oder Intoleranz gegen die Studienmedikation oder gegen Edelstahl oder Z.n. anaphylaktischer Reaktion nach Kontrastmittelgabe
- Schwangerschaft oder erst kürzlich erfolgte Entbindung oder Stillzeit

Außerdem wurden 701 Patienten mit Diabetes mellitus aus der Studie **ISAR-SWEET** rekrutiert (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics) (Mehilli u.a. 2004).

Studiendesign

Randomisierte, placebokontrollierte Studie. In ihr wird der zusätzliche Nutzen von Abciximab im Rahmen der PCI bei Diabetikern mit stabiler KHK untersucht.

Einschlusskriterien

- Diabetespatienten mit KHK, bei denen zwischen Januar 2001 und Oktober 2003 eine elektive PCI in nativen Koronargefäßen geplant war

Ausschlusskriterien

- Myokardinfarkt innerhalb der letzten 14 Tage
- Instabile Angina pectoris mit ST-Strecken-Veränderungen und/oder erhöhtem Troponin T
- Zielläsion in einem venösen Bypassgefäß
- Chronischer Gefäßverschluss
- Zielläsion mit angiographisch nachweisbarem Thrombus
- LVEF < 30%
- Hämodynamische Instabilität
- Perikarditis
- Maligne Erkrankung
- Z.n. Apoplex in den letzten drei Monaten
- Aktive Blutung oder Blutungsneigung
- Z.n. kürzlich stattgehabtem Trauma oder Z.n. großem chirurgischen Eingriff im letzten Monat
- V.a. Aortendissektion
- Orale Antikoagulation
- Therapie mit einem GP-IIb/IIIa-Inhibitor in den letzten 14 Tagen
- Therapierefraktäre arterielle Hypertonie (> 180 mmHg)
- Hb < 10 g/dl / Hkt < 34% / Thrombozytenzahl < 100x10⁹/l oder > 600x10⁹/l
- Bekannte Allergie gegen die Studienmedikation

- (Mögliche) Schwangerschaft

Aus der Studie **ISAR-SMART-2** (Intracoronary Stenting to Abrogate Restenosis in Small Arteries 2) rekrutierte man 139 Diabetiker (Hausleiter u.a. 2004).

Studiendesign

Randomisierte, placebokontrollierte Studie. Diese untersucht bei Patienten mit stabiler KHK den zusätzlichen Nutzen von Abciximab bei PCI der kleinen Koronargefäße.

Einschlusskriterien

- Angina pectoris
- Angiographisch signifikante Läsionen (Durchmesserstenose > 70%) in einem nativen Koronargefäß $\leq 2,5$ mm

Ausschlusskriterien

- ACS (erhöhtes Troponin T oder relevante ST-Streckenveränderungen)
- Läsion im linken Hauptstamm
- In-Stent-Restenose
- Kontraindikationen bezüglich der in der Studie verwendeten antithrombotischen Medikation

7.2 PCI und periprozedurale antithrombotische Medikation

Das Koronarstenting wurde nach Standardverfahren durchgeführt. Bei 3935 Patienten (91%) wurden Koronarstents implantiert. Medikamentenbeschichtete Stents (Drug-Eluting-Stents) implantierte man bei 2548 Patienten (64,7% aller Stents). Als Gefäßzugang wurde die Femoralarterie verwendet. Sobald die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) auf unter 50 Sekunden fiel, wurden die Schleusen entfernt und die Punktionsstelle durch manuelle Kompression verschlossen. Vaskuläre Zugangsverschlusssysteme wurden bei weniger als 10% der Patienten verwendet. Vor der PCI erhielten die Patienten 325-500 mg Aspirin und als Loadingdose 600 mg Clopidogrel.

Es wurden vier antithrombotische Medikamentenregimes verwendet (kg KG = Kilogramm Körpergewicht, IE = Internationale Einheit):

- Abciximab (0,25 mg/kg KG) als Bolus, gefolgt von einer Infusion mit 0,125 µg/kg KG/min (maximal 10 µg/min) für 12 Stunden in Kombination mit einem intravenösen Bolus von unfraktioniertem Heparin (70 IE/kg KG)
- Unfraktioniertes Heparin (100 IE/kg KG) als intravenöser Bolus
- Unfraktioniertes Heparin (140 IE/kg KG) als intravenöser Bolus
- Bivalirudin (0,75 mg/kg KG) als Bolus, gefolgt von einer Infusion mit 1,75 mg/kg KG/h für die Dauer der Prozedur

Die dauerhafte antithrombotische Therapie nach dem Stenting beinhaltete Aspirin (80-325 mg täglich lebenslang). Als zusätzliche antithrombotische Medikation erfolgte die Gabe von Clopidogrel 75 mg täglich (bis maximal 150 mg täglich bis zur Entlassung; jedoch nicht länger als drei Tage in dieser höheren Dosierung). Patienten mit unbeschichteten Metallstents (bare-metal stents) erhielten 75 mg Clopidogrel täglich für mindestens einen Monat, Patienten mit medikamentenbeschichteten Stents (Drug-Eluting-Stents) erhielten 75 mg Clopidogrel täglich für sechs Monate. Im Ermessen des behandelnden Arztes wurden weitere Herzmedikamente verordnet.

7.3 Definitionen

7.3.1 Diabetes mellitus Typ 2

Das Vorliegen eines Typ-2-Diabetes wurde in der Studie definiert als Diabetes mellitus, der mit Insulin oder zugelassenen oralen Antidiabetika behandelt wird. Zudem mussten die Patienten die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) formulierten Kriterien eines Diabetes erfüllen: nachgewiesener Blutzuckerspiegel ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) zu einem beliebigen Zeitpunkt, abnormer Nüchtern-Blutglukosespiegel ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) oder Blutzuckerspiegel im Glukose-Toleranz-Test ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l).

7.3.2 Kreatinin-Clearance

Die Kreatinin-Clearance wurde basierend auf dem Ansatz von Cockcroft und Gault berechnet (Cockcroft und Gault 1976). Dieser berücksichtigt die Serum-Kreatinin-Konzentration unter Einbeziehung des Alters, des Geschlechts und des Körpergewichts.

7.3.3 Blutungsereignisse

Blutungsereignisse innerhalb der ersten 30 Tage nach der PCI wurden anhand der BARC-Kriterien definiert (vgl. Tabelle 2). Die Klassifikation erfolgte retrospektiv. Die Beurteilung und die Klassifikation der Blutungsereignisse wurde durch Personal durchgeführt, welches nicht in die primären Studien involviert war. Für jedes Blutungsereignis waren Quelldokumente vorhanden, die erneut betrachtet wurden. Es wurden Daten über Blutungsquelle, Hämoglobinwert, Hämatokrit, bildgebende Verfahren und Bluttransfusionen analysiert.

Der primäre Endpunkt dieser Studie ist die Mortalität. Somit wurden Blutungsereignisse, die potenziell zur BARC-Kategorie 5 („Tödliche Blutung“) gehörten, anderen Klassen zugeteilt – abhängig von der initialen Blutungsausprägung. Pro Patient wurde nur ein Blutungsereignis analysiert. Im Falle mehrerer Blutungsereignisse wurde der Ort der größten Blutung als Blutungslokalisierung bestimmt.

7.3.4 Punktionsstellenblutungen

Blutungen an der Punktionsstelle wurden als Blutungen oder Hämatome definiert, welche vom Bereich der arteriellen Einstichstelle ausgingen – inklusive Blutungen, die sich in benachbartes Gewebe ausbreiteten (beispielsweise in den Retroperitonealraum).

7.3.5 Nicht-Punktionsstellenblutungen

Nicht-Punktionsstellen-Blutungen wurden als Blutungen definiert, welche nicht von der arteriellen Einstichstelle ausgingen. Eine Blutung unbestimmter Lokalisation bei nicht eindeutiger Bildgebung (inklusive bildgebender Verfahren für Retroperitonealhämatome) wurde als Nicht-Punktionsstellen-Blutung klassifiziert.

7.3.6 Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wurde die Ein-Jahres-Sterblichkeit definiert. Außerdem wurden nicht-letale Myokardinfarkte und Stentthrombosen innerhalb des ersten Jahres nach der Intervention betrachtet.

7.3.7 Myokardinfarkt

Die Diagnose eines Myokardinfarkts erforderte die Ausbreitung abnormer Q-Zacken in mindestens zwei benachbarten präkordialen Ableitungen oder in mindestens zwei benachbarten Extremitätenableitungen oder eine Erhöhung des oberen Normwerts der CK-MB um das Zweifache (um das Dreifache innerhalb der ersten 48 Stunden nach der PCI).

7.3.8 Stentthrombose

Die Einteilung der Stentthrombosen in *eindeutig*, *wahrscheinlich* und *möglich* wurde anhand der Kriterien des ARC (Academic Research Consortium) definiert. Gemäß diesen Kriterien handelt es sich um eine *eindeutige* Stentthrombose, wenn bei der Autopsie der Nachweis einer Stentthrombose erfolgt oder der Thrombus angiographisch nachgewiesen wird und innerhalb von 48 Stunden mindestens eines der folgenden Kriterien vorliegt: akuter Beginn ischämischer Symptome, neu aufgetretene ischämische EKG-Veränderungen, Veränderung kardialer Biomarker. Eine Stentthrombose liegt *wahrscheinlich* vor bei jedem ungeklärten Tod innerhalb der ersten 30 Tage nach intrakoronarer Stentimplantation oder jedem Myokardinfarkt im Versorgungsgebiet des implantierten Stents ohne angiographischen Nachweis. Dabei darf keine andere offensichtliche Ursache vorliegen. Bei jedem ungeklärten Tod ab 30 Tagen nach Stentimplantation handelt es sich um eine *mögliche* Stentthrombose. Darüber hinaus unterteilte das ARC die Stentthrombosen abhängig vom zeitlichen Auftreten nach PCI in akute (null bis 24 Stunden), subakute (> 24 Stunden bis 30 Tage), späte (> 30 Tage bis ein Jahr) und sehr späte (> ein Jahr) Stentthrombosen (Cutlip u.a. 2007).

7.4 Patientennachsorge

Das Follow-Up im Rahmen der Patientennachsorge erfolgte 30 Tage, sechs Monate und ein Jahr postinterventionell. Die Patienten wurden untersucht, telefonisch befragt oder postalisch kontaktiert.

Die Anamnesevorgaben des ISAResearch-Centers (Intracoronary Stenting and Antithrombosis Research Center) beinhalteten Fragen bezüglich des Verlaufs nach Entlassung. Die Patienten wurden telefonisch hinsichtlich kardialer Beschwerden und aufgetretener Komplikationen befragt. Zudem gaben die Patienten Auskunft über die aktuelle medizinische Betreuung und Medikation.

Von besonderer Bedeutung war die Frage nach der konsequenten und exakten Medikamenteneinnahme. Wichtig waren in diesem Zusammenhang Therapieänderungen oder –abbrüche und das Auftreten etwaiger Nebenwirkungen.

Zudem wurden im Rahmen des Follow-Up Daten zu Krankenhausaufenthalten und eventuell durchgeführten Behandlungen aufgrund von Komorbiditäten erhoben.

Beim Auftreten kardialer Beschwerden wurden bei diesen Patienten klinische, laborchemische und elektrokardiographische Untersuchungen durchgeführt.

Die lokalen Studienkoordinatoren der jeweiligen Zentren sammelten die Daten und leiteten diese an das Studienkoordinationszentrum im Deutschen Herzzentrum weiter.

Wenn nicht-kardiologische Beschwerden auftraten, die eine ambulante oder stationäre Therapie erforderlich machten und bei denen die Vermutung nahelag, dass diese mit der kardiologischen Therapie oder der Studienmedikation zusammenhingen, wurden diesbezüglich relevante Befunde und Arztbriefe angefordert, um diese im Studienkoordinationszentrum zu analysieren und zu dokumentieren.

Im Falle einer frustranen Kontaktaufnahme wurde dem Patienten ein standardisierter Fragebogen mit den wichtigsten Fragen der Telefon-Interviews postalisch zugesandt. Dieser wurde durch den Patienten ausgefüllt und an das Studienkoordinationszentrum zurückgeschickt.

Falls der Patient trotz wiederholter Kontaktversuche nicht erreicht werden konnte, ergab die telefonische Kontaktaufnahme mit dem behandelnden Allgemeinmediziner

Aufschluss über Allgemeinzustand, Krankheitsverlauf und aktuelle Medikation des Patienten.

Informationen zu Todesursachen wurden anhand von Krankenakten, Todesbescheinigungen oder Telefonaten mit Angehörigen beziehungsweise behandelnden Ärzten in Erfahrung gebracht. Bei Verstorbenen, bei denen keine Angehörigen ermittelt werden konnten und die sich nicht in hausärztlicher Betreuung befanden, wurden Informationen bei der entsprechenden Krankenkasse eingeholt und es wurden Arztbriefe des zuletzt behandelnden Arztes angefordert, um die Todesumstände zu klären. Nachdem die Quelldokumente überprüft wurden, wurde Todeszeitpunkt und -ursache im Studienkoordinationszentrum dokumentiert.

7.5 Statistische Analyse

Daten wurden als Median [25. und 75. Perzentile], Anteile (%) oder Kaplan-Meier-Schätzungen (%) dargestellt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde verwendet, um auf Abweichungen von der Normalverteilung zu testen. Bei nicht-normalverteilten Daten wurde der Kruskal-Wallis-Rangsummen-Test angewandt. Für einen Vergleich der nominalen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt.

Die Multiple Logistische Regressionsanalyse wurde angewandt, um den Effekt der modellierten Prädiktoren für eine Blutung darzustellen. Alle Variablen der Tabelle 3, mit Ausnahme der Art der antithrombotischen Therapie, wurden in das Modell eingeschlossen. Die Auswirkung der antithrombotischen Therapie auf die Blutungsneigung wurde analog zu den randomisierten Vergleichen der primären Studien erfasst.

Die Ereigniszeitanalyse wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode und des Log-Rank-Tests durchgeführt.

Die Cox-Regression wurde verwendet, um die Assoziation zwischen Blutung und Ein-Jahres-Sterblichkeit, zwischen Blutung und Myokardinfarkt und zwischen Blutung und Stentthrombose zu beurteilen. Alle Variablen in Tabelle 3, inklusive Blutung, wurden in das Modell integriert. Um Kollinearität mit der Blutung zu vermeiden, wurde die Art der antithrombotischen Therapie nicht in das Cox-Modell aufgenommen. Die Annahme

der Proportional Hazards wurde anhand der Methode von Grambsch und Therneau überprüft (Grambsch und Therneau 1994). Die Trennschärfe des Cox-Modells vor (ausschließlich mit Basis-Variablen) und nach Einbeziehung der Blutung wurde durch die Berechnung des Integrated-Discrimination-Improvement (IDI) ermittelt (Pencina u.a. 2008).

Die statistischen Analysen erfolgten mit R. Bei einem zweiseitigen p-Wert kleiner 0,05 wurde eine statistische Signifikanz angenommen.

8 Ergebnisse

8.1 Patientencharakteristika

Die Studie schloss 4329 Patienten mit Typ-2-Diabetes ein. Innerhalb der ersten 30 Tage nach PCI traten bei 474 Patienten (10,9%) Blutungsereignisse auf. Charakteristika der Patienten mit und ohne Blutung sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die statistische Auswertung zeigt, dass Patienten mit Blutung älter und mit größerer Wahrscheinlichkeit weiblich waren. Sie wiesen einen geringeren Body-Mass-Index und seltener eine Hypercholesterinämie auf. Außerdem litten sie häufiger an einem akuten Koronarsyndrom, hatten öfter ein erhöhtes Troponin und höhere CRP-Werte, und zeigten eine niedrigere Kreatinin-Clearance. Eine Thrombozytopenie war unter den Patienten, die bluteten häufiger. Außerdem zeigen die Daten in Tabelle 3, dass bezüglich der antithrombotischen Therapie Unterschiede zwischen Blutern und Nicht-Blutern auftraten.

Koronarstents wurden bei 422 Patienten der 474 Patienten mit Blutung und bei 3513 der 3855 Patienten ohne Blutung implantiert (89,0% vs. 91,2%; $p=0,297$). Medikamentenbeschichtete Stents (Drug-Eluting-Stents) implantierte man bei 275 Patienten der 474 Patienten mit Blutung und bei 2273 Patienten der 3855 Patienten ohne Blutung (58,0% vs. 59,0%; $p=0,693$).

Tabelle 3: Basisvariablen/Klinische und angiographische Patientencharakteristika

Charakteristika	Mit Blutung (n=474)	Ohne Blutung (n=3855)	P- Wert
Alter (Jahre)	70,6 (64,6-77,2)	68,1 (61,1-74,7)	<0,001
Frauen	156 (32,9)	944 (24,5)	<0,001
Body-Mass-Index (kg/m ²)	27,4 (24,7-29,5)	28,3 (24,7-31,2)	<0,001
Unter Insulintherapie	138 (29,1)	1066 (27,2)	0,502
Arterieller Hypertonus	407 (85,9)	3232 (83,8)	0,255
Hypercholesterinämie (≥ 220 mg/dl)	302 (63,7)	2652 (68,8)	0,024
Aktiver Zigarettenkonsum	63 (13,3)	607(15,7)	0,163
Z.n. Myokardinfarkt	157 (33,1)	1254 (32,5)	0,794
Z.n. Koronararterien-Bypass-Operation	58 (12,2)	516 (13,4)	0,486
Akutes Koronarsyndrom	184 (38,8)	1233 (32,0)	0,003
Erhöhtes kardiales Troponin (> 0,03 µg/l)	123 (25,9)	687 (17,8)	<0,001
Kreatinin-Clearance (ml/min)	71,8 (49,4-93,2)	82,7 (61,6-106,3)	<0,001
CRP (mg/l)	3,0 (1,0-7,5)	2,2 (0,3-7,0)	0,001
Anzahl der betroffenen Koronararterien			0,40
1	55 (11,6)	523 (13,6)	
2	114 (24,1)	957 (24,8)	
3	305 (64,3)	2375 (61,6)	

Mehrfäßkrankung	419 (88,4)	3332 (86,4)	0,235
LVEF (%)	56,0 (46,2-62,0)	57,0 (46,2-63,0)	0,260
Thrombozytenzahl (x 10 ⁹ /l)	216,0 (181,0-266,0)	214,0 (181,0-254,0)	0,064
Thrombozytopenie (< 20000/ml)	8 (1,7)	7 (0,2)	<0,001
Periprozedurale Antikoagulation			<0,001
UFH (100 IE/kg KG)	76 (16,0)	682 (17,7)	
UFH (140 IE/kg KG)	143 (30,2)	1416 (35,7)	
Bivalirudin	85 (17,9)	775 (20,1)	
Abciximab plus Heparin (70 IE/kg KG)	170 (35,9)	981 (25,5)	

Anmerkungen:

Daten in Median (25.-75. Perzentile) oder in Patientenzahl (prozentual)

LVEF=Left ventricular ejection fraction (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

UFH=Unfraktioniertes Heparin

8.2 Blutungsereignisse

Der Schweregrad der Blutung wurde entsprechend der BARC-Kriterien in verschiedene Klassen eingeteilt (vgl. Tabelle 2). In vorliegender Studie teilen sich die Blutungsereignisse wie folgt auf:

- Klasse 1 (180 Patienten; 38,0%)
- Klasse 2 (69 Patienten; 14,6%)
- Klasse 3a (165 Patienten; 34,8%)
- Klasse 3b (55 Patienten; 11,6%)
- Klasse 3c (3 Patienten; 0,6%)
- Klasse 4 (2 Patienten; 0,4%)

Blutungen der Klassen ≥ 2 traten bei 294 Patienten (6,8%) auf. Von 474 Blutungen waren 274 (58%) Punktionsstellenblutungen und 200 (42%) Nicht-

Punktionsstellenblutungen. Die Multiple Logistische Regressionsanalyse (die Variablen, die in das Modell eingingen, sind im Methodikteil unter Punkt 7.5 erläutert) identifizierte drei unabhängige Prädiktoren für ein erhöhtes Risiko, eine Blutung zu erleiden: Body-Mass-Index (BMI) (adjustierte Odds Ratio (OR)=0,78; 95% Konfidenzintervall (KI) 0,67-0,91; $p=0,001$; für jede Erhöhung um 5 kg/m²), Nierenfunktion (adjustierte OR=1,22 [1,04-1,43]; $p=0,016$; für jede Abnahme der Kreatinin-Clearance um 30 ml/min) und erhöhtes Troponin (adjustierte OR=1,46 [1,00-2,15]; $p=0,050$; verglichen mit Patienten ohne erhöhte Troponinwerte).

Die Bewertung der Rolle der antithrombotischen Therapie hinsichtlich des Blutungsaufretens wurde auf randomisierte Vergleiche, wie sie in den primären Studien verwendet wurden, begrenzt (Tabelle 4). Je nach Einteilung in die verschiedenen randomisierten Gruppen gab es folgende Vergleiche: Bivalirudin versus Heparin, Bivalirudin versus Abciximab, Abciximab versus Heparin.

Wie in Tabelle 4 dargestellt, reduziert Bivalirudin die Blutungshäufigkeit signifikant. Verglichen mit Patienten, die mit unfraktioniertem Heparin (alleine) behandelt werden, zeigen Patienten, die mit Bivalirudin behandelt werden, ein um 32% reduziertes Blutungsrisiko (8,7% bei Bivalirudin gegenüber 12,7% bei Heparin). Verglichen mit Patienten, die mit Abciximab (plus Heparin) behandelt werden, zeigen Patienten, die mit Bivalirudin behandelt werden, ein um 44% reduziertes Blutungsrisiko (12,8% bei Bivalirudin gegenüber 22,6% bei Abciximab plus Heparin). Auch die alleinige Verwendung von unfraktioniertem Heparin (140 IE/kg KG) ist im Vergleich zu einer kombinierten Therapie mit Abciximab plus 70 IE/kg KG unfraktioniertes Heparin mit einer signifikanten Reduktion des Blutungsrisikos assoziiert.

Tabelle 4: Relatives Blutungsrisiko abhängig von der antithrombotischen Medikation

Therapie in randomisierten Vergleichen*	Anzahl der Ereignisse (%)		RR (95% KI)
	Blutung	Ohne Blutung	
Bivalirudin vs. Heparin			0,68 (0,52–0,89)
Bivalirudin (n=618)	54 (8,7)	564 (91,3)	
Heparin (n=636)	81 (12,7)	555 (87,3)	
Bivalirudin vs. Abciximab			0,56 (0,39–0,80)
Bivalirudin (n=243)	31 (12,8)	212 (87,2)	
Abciximab (n=257) **	58 (22,6)	199 (77,4)	
Abciximab vs. Heparin			1,86 (1,55–2,24)
Abciximab (n=894) **	112 (12,5)	782 (87,5)	
Heparin (n=923)	62 (6,7)	861 (93,3)	

Anmerkungen:

Daten zeigen Anzahl der Blutungsereignisse (prozentual)

RR=Relatives Risiko, KI=Konfidenzintervall

* Patienten, die im Rahmen der ISAR-REACT-3A-Studie 100 IE/kg KG unfraktioniertes Heparin erhielten, wurden aufgrund des Fehlens einer parallelen Kontrollgruppe nicht in die Analyse aufgenommen

** Patienten, die der Abciximab-Gruppe zugeordnet waren, erhielten außerdem 70 IE/kg KG unfraktioniertes Heparin

8.3 Endpunkte

Als Vorbereitung für die multivariate Analyse, in diesem Fall die Cox-Regressionsanalyse, wurde zunächst die Anzahl und das prozentuale Auftreten von Mortalität, Myokardinfarkt und Stentthrombose innerhalb der BARC-Blutungsklassen dargestellt. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der Häufigkeit der in dieser Studie verwendeten drei Endpunkte.

Tabelle 5: Mortalität, Myokardinfarkt und Stentthrombose nach BARC-Blutungsklasse

Blutungsklasse	Anzahl der Ereignisse (%)		
	Mortalität (n=198)	Myokardinfarkt (n=276)	Stentthrombose (n=46)
0 (n=3855)	153 (4,0)	206 (5,4)	37 (1,0)
1 (n=180)	8 (4,4)	17 (9,4)	3 (1,7)
2 (n=69)	3 (4,3)	10 (14,5)	1 (1,5)
3a (n=165)	20 (12,1)	27 (16,4)	5 (3,0)
3b (n=55)	12 (21,8)	14 (25,5)	-
3c (n=3)	2 (66,7)	2 (66,7)	-
4 (n=2)	-	-	-

Anmerkung:

Daten zeigen Anzahl der Ereignisse (prozentual)

8.3.1 Endpunkt Mortalität

Insgesamt kam es innerhalb des ersten Jahres nach PCI zu 198 Todesfällen: 45 Todesfälle unter den Patienten, die bluteten, und 153 Todesfälle unter denen, die nicht bluteten (Kaplan-Meier-Schätzer 9,6% beziehungsweise 4,0%, OR=2,51 [1,82-3,47], $p < 0,001$, Abbildung 2).

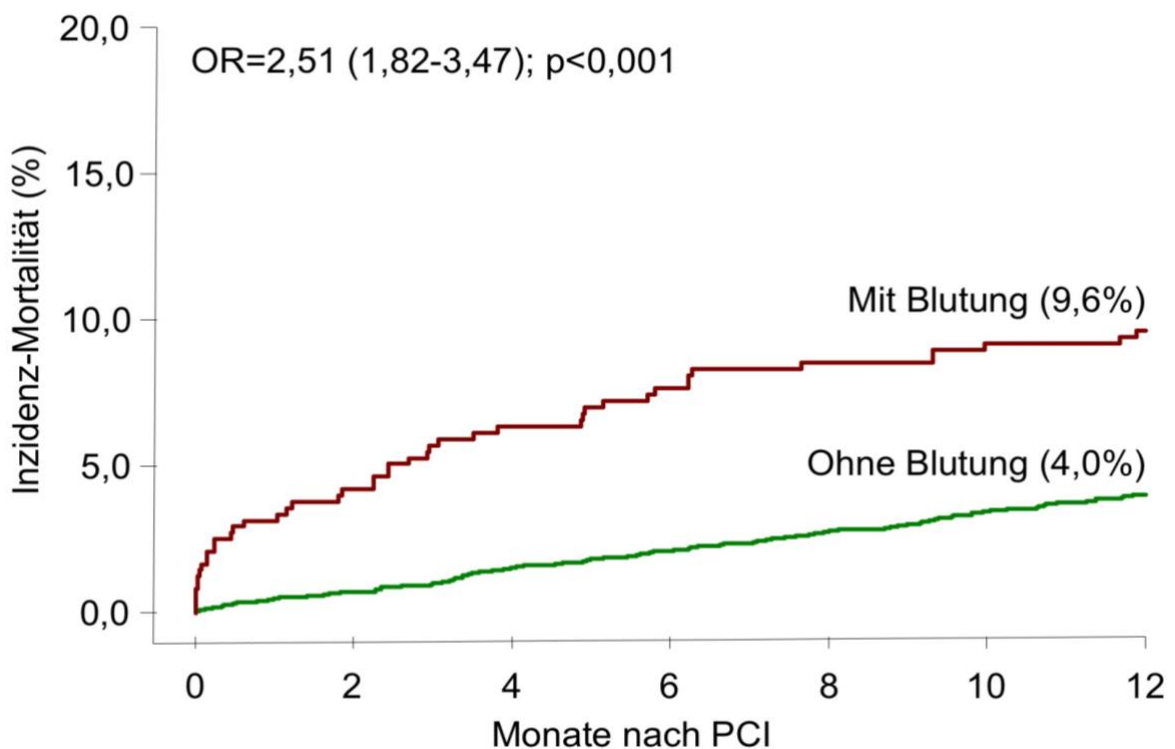


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Ein-Jahres-Mortalität bei Diabetespatienten mit und ohne Blutung (adaptiert nach Ndrepepa u.a. 2014)

Anmerkungen:

Anzahl (prozentual) zeigt Kaplan-Meier-Schätzer der Ein-Jahres-Mortalität
 PCI=perkutane Koronarintervention, OR=Odds Ratio

Bei Patienten mit Nicht-Punktionsstellenblutungen kam es zu 25 Todesfällen. Unter Patienten, die an der Punktionsstelle bluteten, wurden 20 Todesfälle verzeichnet (Kaplan-Meier Schätzer 12,7% beziehungsweise 7,4%; OR=3,45 [2,20-5,41], p<0,001 für Nicht-Punktionsstellenblutungen vs. Ohne Blutung; OR=1,90 [1,17-3,01], p=0,008 für Punktionsstellenblutungen vs. Ohne Blutung und OR=1,80 [1,01-3,21], p=0,047 für Nicht-Punktionsstellenblutungen vs. Punktionsstellenblutungen; Abbildung 3).

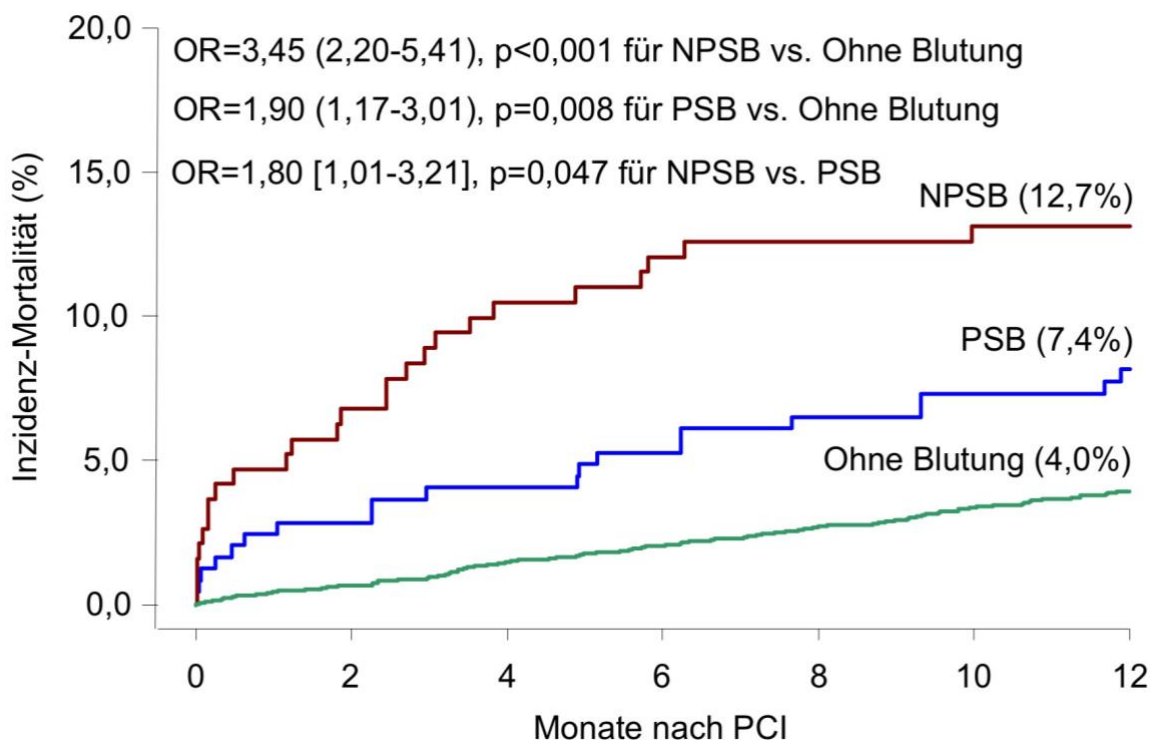


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der Ein-Jahres-Mortalität bei Diabetespatienten mit Nicht-Punktionsstellenblutungen, Punktionsstellenblutungen und ohne Blutung (adaptiert nach Ndrepepa u.a. 2014)

Anmerkungen:

Anzahl (prozentual) zeigt Kaplan-Meier-Schätzer der Ein-Jahres-Mortalität
 NPSB=Nicht-Punktionsstellenblutungen, PSB=Punktionsstellenblutungen
 PCI=perkutane Koronarintervention, OR=Odds Ratio

8.3.2 Endpunkte Myokardinfarkt und Stentthrombose

Nicht tödlich endende Myokardinfarkte innerhalb des ersten Jahres nach PCI traten bei 276 Patienten auf. Es kam zu 70 Infarkten bei Patienten, die bluteten und zu 206 Infarkten bei nicht-blutenden Patienten (Kaplan-Meier-Schätzer 14,8% beziehungsweise 5,4%, $OR=2,95$ [2,28-3,83], $p<0,001$). Bei Patienten mit Nicht-Punktionsstellenblutungen kam es zu 29 Infarkten, bei Patienten mit Punktionsstellenblutungen gab es 41 Infarkte (Kaplan-Meier-Schätzer 14,7% und 15,0%; $OR=3,00$ [1,98-4,56], $p<0,001$ für Nicht-Punktionsstellenblutungen vs. Ohne Blutung und $OR=3,11$ [2,17-4,67], $p<0,001$ für Punktionsstellenblutungen vs. Ohne Blutung). Die statistische Analyse zeigt, dass kein signifikanter Unterschied in der

Häufigkeit eines Myokardinfarkts zwischen Nicht-Punktionsstellenblutungen und Punktionsstellenblutungen besteht (OR=0,97 [0,60-1,56], p=0,902).

Eindeutige Stentthrombosen traten bei 46 Patienten auf: neun Thrombosen bei Patienten, die bluteten und 37 Thrombosen bei Patienten, die nicht bluteten. (Kaplan-Meier-Schätzer 2,0% und 1,0%; OR=2,04, [1,00-4,16], p=0,05).

8.4 Ergebnisse der multivariaten Analyse

Mithilfe der Cox-Regression wurde die Assoziation zwischen Blutung und Sterblichkeit, zwischen Blutung und Myokardinfarkt und zwischen Blutung und Stentthrombose getestet, unter Adjustierung anderer Variablen (die Variablen, die in das Modell eingingen, sind bereits im Methodikteil unter 7.5 aufgeführt). Das Modell zeigt, dass die Blutung ein unabhängiger Prädiktor für die Ein-Jahres-Sterblichkeit (adjustierte Hazard Ratio [HR]=2,04 [1,38-3,00], p<0,001), den nicht-tödlichen Myokardinfarkt (adjustierte HR=2,89 [2,13–3,90], p<0,001) und die Stentthrombose (adjustierte HR=2,57 [1,16–5,70], p=0,020) ist. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse für die Mortalität und den nicht-tödlichen Myokardinfarkt sind in den Tabellen 6 und 7 dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse der multivariaten Analyse, die angewandt wurde, um Prädiktoren der Ein-Jahres-Mortalität festzustellen

Charakteristika	Mortalität	
	Adjustierte Hazard Ratio (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Blutung (vs. Ohne Blutung)	2,04 (1,38 – 3,00)	<0,001
Alter (Erhöhung um 10 Jahre)	1,16 (0,93 – 1,46)	0,193
Frauen	0,94 (0,64 – 1,37)	0,748
Hypercholesterinämie	0,91 (0,66 – 1,26)	0,546
Arterieller Hypertonus	1,05 (0,71 – 1,57)	0,793
Body-Mass-Index (Erhöhung um 5 kg/m ²)	0,86 (0,70 - 1,06)	0,148
Aktueller Nikotinkonsum	1,18 (0,76 – 1,85)	0,457
Z.n. Myokardinfarkt	1,11 (0,79 – 1,54)	0,554
Frühere Koronararterien-Bypass-Operation	0,68 (0,42 – 1,12)	0,130
Akutes Koronarsyndrom	1,12 (0,82 – 1,54)	0,475
Erhöhtes kardiales Troponin	1,36 (0,75 – 2,47)	0,313
Kreatinin-Clearance (Abfall um 30 ml/min)	1,40 (1,10 – 1,78)	0,007
C-reaktives Protein (Erhöhung um 5 mg/l)	1,04 (1,02 – 1,06)	<0,001
Multigefäßerkrankung (vs. Eingefäßerkrankung)	2,27 (1,10 – 4,68)	0,026
LVEF (Abnahme um 10%)	1,49 (1,33 – 1,67)	<0,001
Thrombozytenzahl (Erhöhung um 50x10 ⁹ /l)	1,12 (1,01 – 1,25)	0,031

Anmerkung:

LVEF=Left ventricular ejection fraction (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

Tabelle 7: Ergebnisse der multivariaten Analyse, die angewandt wurde, um Prädiktoren des nicht-tödlichen Myokardinfarkts festzustellen

Charakteristika	Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	
	Adjustierte Hazard Ratio (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Blutung (vs. Ohne Blutung)	2,89 (2,13 – 3,90)	<0,001
Alter (Erhöhung um 10 Jahre)	1,25 (1,03 – 1,51)	0,023
Frauen	1,46 (1,07 – 1,97)	0,015
Hypercholesterinämie	1,09 (0,82 – 1,44)	0,564
Arterieller Hypertonus	0,65 (0,47 – 0,89)	0,008
Body-Mass-Index (Erhöhung um 5 kg/m ²)	1,03 (0,88 – 1,22)	0,707
Aktueller Nikotinkonsum	1,22 (0,86 – 1,72)	0,267
Z.n. Myokardinfarkt	1,37 (1,03 – 1,82)	0,029
Frühere Koronararterien-Bypass-Operation	0,67 (0,42 – 1,05)	0,079
Akutes Koronarsyndrom	1,02 (0,66 – 1,59)	0,919
Erhöhtes kardiales Troponin	2,70 (1,70 – 4,29)	<0,001
Kreatinin-Clearance (Abfall um 30 ml/min)	1,27 (1,06 – 1,52)	0,011
C-reaktives Protein (Erhöhung um 5 mg/l)	1,01 (1,00 – 1,03)	0,141
Multigefäßerkrankung (vs. Eingefäßerkrankung)	1,15 (0,76 – 1,75)	0,517
LVEF (Abnahme um 10%)	0,98 (0,88 – 1,10)	0,782
Thrombozytenzahl (Erhöhung um 50x10 ⁹ /l)	1,00 (0,90 – 1,10)	0,935

Anmerkung:

LVEF=Left ventricular ejection fraction (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

Der Einfluss der Blutung auf die Trennschärfe des multivariaten Modells bezüglich Sterblichkeit, Myokardinfarkt und Stentthrombose wurde mittels IDI bestimmt. Die Einbeziehung der Blutung in das Cox-Modell verbesserte die Trennschärfe des Modells für die Prädiktion der Mortalität (absolutes und relatives IDI, 0,0098 bzw. 16,3%, $p=0,002$) und des Myokardinfarkts (absolutes und relatives IDI, 0,016 bzw. 55,1%, $p<0,001$), nicht jedoch für die Stentthrombose (absolutes und relatives IDI, 0,0027 bzw. 23,1%, $p=0,248$).

9 Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie sind folgende:

Erstens zeigt die Studie, dass innerhalb der ersten 30 Tage nach einer PCI bei Patienten mit Typ-2-Diabetes das Auftreten einer Blutung mit einer signifikanten Erhöhung des Risikos für Tod, Myokardinfarkt und Stentthrombose assoziiert ist. Das Auftreten einer Blutung verdoppelt das Mortalitätsrisiko und das Risiko einer Stentthrombose und verdreifacht beinahe das Risiko, einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt zu erleiden.

Zweitens sind ein geringer Body-Mass-Index, eine eingeschränkte Nierenfunktion und ein erhöhter Troponinwert mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Außerdem gibt es Unterschiede bezüglich der eingesetzten antithrombotischen Therapie: der Einsatz von Bivalirudin reduziert, verglichen mit dem GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten Abciximab und im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin, das Blutungsrisiko signifikant.

Die dritte Erkenntnis dieser Studie ist, dass Blutungen die Trennschärfe multivariater Modelle für Risikoprädiktion verbessern. Blutungen im Rahmen einer PCI bieten prognostische Informationen, welche unabhängig von bekannten klinischen Risikofaktoren und relevanten klinischen Variablen sind. Blutungen sind, verglichen mit diesen Faktoren, in diesem Zusammenhang sogar aussagekräftiger.

Diabetiker weisen ein erhöhtes Grundblutungsrisiko auf. Dieses wird mit einer erhöhten vaskulären Fragilität dieser Patientengruppe begründet (Hillegass u.a. 2012, Manoukian u.a. 2007, De Berardis u.a. 2012). Eine Analyse der ACUTY-Studie (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triade strategy), in die Patienten mit akutem Koronarsyndrom eingeschlossen wurden, zeigt einen starken Trend (eine 20%-ige Steigerung des adjustierten Risikos) hin zu einer unabhängigen Assoziation zwischen Diabetes und einer Major-Blutung (Manoukian u.a. 2007). Laut einem Bericht des „National Cardiovascular Data Registry“ (2004 bis 2008) war während der Drug-Eluting-Stent-Ära ein Drittel der älteren US-amerikanischen Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention durchgeführt wurde, an Diabetes erkrankt.

Bemerkenswert ist, dass über den Median von 18,4 Monaten im Rahmen des Follow-Up, Diabetespatienten im Vergleich zu Nicht-Diabetespatienten ein um 39% höheres Hospitalisierungsrisiko aufgrund von Blutungen hatten (Hillegass u.a. 2012).

In der hier vorliegenden Studie traten bei 10,9% der Patienten Blutungsereignisse auf. Zu beachten ist, dass schwere Blutungen (BARC-Klasse ≥ 2) bei 6,8% der Patienten auftraten. Ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit früheren Studien ist schwierig, da in der Vergangenheit zahlreiche unterschiedliche Kriterien in den Blutungsdefinitionen verwendet wurden (siehe Punkt 5.5). Diese Kriterien hatten wesentliche Unterschiede in der Sensitivität, relevante Blutungsereignisse als solche zu identifizieren.

Jedoch ist die Häufigkeit schwerer Blutungen (BARC-Klasse ≥ 2) im Rahmen einer PCI bei Diabetikern in der vorliegenden Studie größer als in einer gemischten Gruppe mit Nicht-Diabetikern und Diabetikern (6,8% vs. 5,4%) (vgl. Ndrepepa u.a. 2012).

Die hier vorliegende Studie zeigt, dass das Auftreten einer Blutung mit einer Steigerung der Mortalität und einem erhöhten Risiko für ischämische und thrombotische Ereignisse wie Myokardinfarkt und Stentthrombose einhergeht. Die Gründe für die erhöhte Mortalitätsrate sowie für das erhöhte Myokardinfarkt- und Stentthromboserisiko bei Diabetespatienten, die nach PCI bluten, sind nicht vollständig geklärt. Allerdings lassen sich, basierend auf der aktuellen Literatur, mögliche Erklärungen ableiten. Schädliche Auswirkungen der Blutung an sich sind bei Diabetikern wahrscheinlich identisch wie bei Patienten ohne Diabetes (Doyle u.a. 2009, Maluenda u.a. 2012, Spencer u.a. 2007). Jedoch agieren Diabetes und Blutungskomplikationen vermutlich aufgrund von mindestens zwei Gründen synergistisch dahingehend, dass sie ein erhöhtes Risiko für Tod oder akute thrombotische Ereignisse (Myokardinfarkt und Stentthrombose) begünstigen:

Erstens sind Blutungen und Diabetes mellitus dafür bekannt, dass sie jeweils mit einer Vielzahl von Komorbiditäten einhergehen. Die Kombination aus Blutung und Diabetes kann bei Patienten zu einem deutlich schlechteren kardiovaskulären Risikoprofil führen.

Zweitens kann sowohl eine Erkrankung an Diabetes alleine (Moreno und Fuster 2004), als auch eine Blutung (Doyle u.a. 2009, Maluenda u.a. 2012) einen prothrombotischen Zustand verstärken. Bei Patienten mit beiden Voraussetzungen kann dies zu einer größeren Häufigkeit ischämischer und thrombotischer Ereignisse führen.

Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besteht bei allen Blutungen, unabhängig von ihrer Lokalisation. Es ist stärker assoziiert mit Nicht-Punktionsstellenblutungen als mit Punktionsstellenblutungen. Diese Beobachtung wurde bereits bei PCI-Patienten unabhängig von ihrem diabetischen Status beschrieben (Verheugt u.a. 2011) und ist nicht spezifisch für oder begrenzt auf Diabetespatienten.

10 Limitationen

Die vorliegende Studie weist gewisse Limitationen auf:

Erstens wurde als Gefäßzugang für die PCI die Femoralarterie benutzt. Da es beim Zugang über die Arteria radialis zu weniger Blutungen im Rahmen einer PCI kommt als bei der Arteria femoralis, können die Studienergebnisse eventuell nicht auf Patienten übertragen werden, bei denen als Gefäßzugang die Arteria radialis verwendet wird.

Zweitens wurden die BARC-Blutungskriterien retrospektiv angewandt. Obwohl die Blutungsdaten prospektiven, randomisierten Studien entstammen und detaillierte Quelldokumente verfügbar waren, besteht die Möglichkeit, dass einige milde Blutungsformen der BARC-Klasse 1 nicht dokumentiert wurden. Dies gilt besonders für Blutungen, die nach Entlassung bis zum 30. Tag auftraten.

Drittens waren nicht bei allen Patienten Daten über die Stoffwechsellage verfügbar. Dies ist der Grund, warum der Einfluss dieses Faktors auf das Outcome bewusst von der Analyse ausgenommen wurde.

Als vierter Punkt bleibt anzumerken, dass diese gepoolte Analyse verschiedene antithrombotische Medikamentenregimes beinhaltete, welche Unterschiede in deren Blutungsrisiko aufweisen.

Schlussendlich war die Anzahl an Stentthrombosen zu klein, um eine detaillierte Analyse der prädisponierenden Faktoren für dieses unerwünschte seltene Ereignis zu erheben.

11 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Blutungen im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention bei Diabetikern mit einem erhöhten Risiko für die Ein-Jahres-Mortalität, den nicht-tödlichen Myokardinfarkt und die Stentthrombose einhergehen.

Blutungen im Rahmen einer PCI liefern prognostische Informationen, welche unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren und relevanten klinischen Variablen und sogar noch aussagekräftiger als diese sind.

Zusammenfassend lässt sich der Schluss ziehen, dass Blutungsvermeidungsstrategien im Rahmen einer PCI insbesondere beim Hochrisikokollektiv der Diabetespatienten angewandt werden müssen, um die Anzahl von Blutungsereignissen zu verringern und folglich auch deren schädlichen Einfluss auf Mortalität und Morbidität zu minimieren.

12 Zusammenfassung und Ausblick

Hintergrund: Die prognostische Bedeutung von Blutungskomplikationen nach perkutaner Koronarintervention speziell bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist bis heute nicht vollständig erforscht. Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluss von Blutungskomplikationen während und nach einer perkutanen Koronarintervention auf Mortalität, Myokardinfarktrate und Stentthromboserate zu untersuchen.

Methodik: Diese Studie beinhaltete 4329 Diabetespatienten, bei denen eine PCI durchgeführt wurde. Blutungen wurden anhand der BARC-Kriterien definiert. Primärer Endpunkt war die Ein-Jahres-Mortalität.

Ergebnisse: Bei 474 Patienten (10,9%) traten Blutungen auf. Von diesen Blutungen waren 274 (58%) Punktionsstellenblutungen und 200 (42%) Nicht-Punktionsstellenblutungen. Die Neigung zu einer periprozeduralen Blutung war hoch bei Diabetikern mit einem geringen BMI, einer reduzierten Nierenfunktion und erhöhten Troponin-Werten. Außerdem war die Blutungsneigung bei Patienten höher, die mit dem GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitor Abciximab als zusätzliches antithrombotisches Therapeutikum behandelt wurden. Bivalirudin als antithrombotisches Medikament reduzierte im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin (alleine oder in Kombination mit Abciximab) das Risiko einer Blutung im Rahmen einer PCI.

Innerhalb des ersten Jahres nach PCI gab es 198 Todesfälle: 45 Tote (9,6%) unter den Patienten, die bluteten und 153 Tote (4,0%) unter den Patienten, die nicht bluteten. Es traten 25 Todesfälle (12,7%) unter Patienten mit Nichtpunktionsstellenblutungen und 20 Todesfälle (7,4%) unter Patienten mit Punktionsstellenblutungen auf.

Die Ergebnisse zeigen, dass Blutungskomplikationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, bei denen eine PCI durchgeführt wird, häufig sind und das Risiko der Ein-Jahres-Mortalität, des Myokardinfarkts und der Stentthrombose erhöhen. Die Einbeziehung der Variable Blutung in das Cox-Modell verbessert die Trennschärfe des Modells für die Risikoprädiktion der Ein-Jahres-Mortalität und des Myokardinfarkts.

Schlussfolgerung und Ausblick: Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 geht das Auftreten einer Blutung innerhalb der ersten 30 Tage nach einer perkutanen

Koronarintervention mit einer signifikanten Risikoerhöhung der Ein-Jahres-Mortalität einher. Aufgrund der Zunahme der Diabetes-Prävalenz bei Patienten mit KHK muss ein besonderes Augenmerk auf dieses Hochrisikokollektiv gelegt werden.

Von immenser Bedeutung ist die Wahl der richtigen antithrombotischen Medikation. Wie anhand vorliegender Arbeit herausgearbeitet, stellt der direkte Thrombininhibitor Bivalirudin eine mögliche pharmakologische Alternative dar. In der aktuellsten Leitlinie zur Myokardrevaskularisation der ESC (European Society of Cardiology – Europäische Gesellschaft für Kardiologie) und der EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery – Europäische Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie) wird Bivalirudin in begrenztem Maße empfohlen (Neumann u.a. 2018). Eine Empfehlung für den Einsatz des Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitors Abciximab gibt es in dieser Leitlinie nur in Einzelfällen (Neumann u.a. 2018). Dies wird anhand der vorliegenden Arbeit nachvollziehbar.

Im Rahmen perkutaner Koronarinterventionen müssen neben der pharmakologischen Komponente optimale Strategien entwickelt werden, um das Auftreten von Blutungen und folglich auch deren schädliche Auswirkungen zu reduzieren. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen, dass durch die Nutzung des radialen Zugangs statt des femoralen Zugangs das Blutungsrisiko bei einer PCI gesenkt wird.

13 Literaturverzeichnis

- Amlani, S.,Nadarajah, T.,Afzal, R.,Pal-Sayal, R.,Eikelboom, J. W. und Natarajan, M. K. (2010): Mortality and morbidity following a major bleed in a registry population with acute ST elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*, 30, S. 434-40.
- Anselmino, M.,Malmberg, K.,Ohrvik, J. und Ryden, L. (2008): Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 15, S. 216-23.
- Biondi-Zoccai, G. G.,Abbate, A.,Liuzzo, G. und Biasucci, L. M. (2003): Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 41, S. 1071-7.
- 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. und et al. (1991): 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, S. 256-65.
- Brener, S. J.,Mehran, R.,Dressler, O.,Cristea, E. und Stone, G. W. (2012): Diabetes mellitus, myocardial reperfusion, and outcome in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty (from HORIZONS AMI). *Am J Cardiol*, 109, S. 1111-6.
- Budaj, A.,Eikelboom, J. W.,Mehta, S. R.,Afzal, R.,Chrolavicius, S.,Bassand, J. P.,Fox, K. A.,Wallentin, L.,Peters, R. J.,Granger, C. B.,Joyner, C. D. und Yusuf, S. (2009): Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 30, S. 655-61.
- Bundesärztekammer,Kassenärztliche Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2013): Nationale Versorgungsleitlinie - Therapie des Typ-2-Diabetes, Langfassung, Version 4.2013, 1. Auflage, <http://doi.org/10.6101/AZQ/000213>.
- Bundesärztekammer,Kassenärztliche Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2019): Nationale Versorgungsleitlinie - Chronische KHK, Langfassung, Version 1.2019, 5. Auflage, <http://doi.org/10.6101/AZQ/000419>.
- Chesebro, J. H.,Knatterud, G.,Roberts, R.,Borer, J.,Cohen, L. S.,Dalen, J.,Dodge, H. T.,Francis, C. K.,Hillis, D.,Ludbrook, P. und et al. (1987): 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, S. 142-54.
- Cockcroft, D. W. und Gault, M. H. (1976): Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron*, 16, S. 31-41.

- Cook, S. und Windecker, S. (2009): Revascularisation of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Swiss Med Wkly*, 139, S. 654-64.
- 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. und Academic Research, Consortium (2007): Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*, 115, S. 2344-51.
- Danaei, Goodarz, Lawes, Carlene M. M., Vander Hoorn, Stephen, Murray, Christopher J. L. und Ezzati, Majid (2006): Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *The Lancet*, 368, S. 1651-1659.
- De Berardis, G., Lucisano, G., D'Ettore, A., Pellegrini, F., Lepore, V., Tognoni, G. und Nicolucci, A. (2012): Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA*, 307, S. 2286-94.
- Doyle, B. J., Rihal, C. S., Gastineau, D. A. und Holmes, D. R., Jr. (2009): Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol*, 53, S. 2019-27.
- Eikelboom, J. W., Mehta, S. R., Anand, S. S., Xie, C., Fox, K. A. und Yusuf, S. (2006): Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 114, S. 774-82.
- Feit, F., Voeltz, M. D., Attubato, M. J., Lincoff, A. M., Chew, D. P., Bittl, J. A., Topol, E. J. und Manoukian, S. V. (2007): Predictors and impact of major hemorrhage on mortality following percutaneous coronary intervention from the REPLACE-2 Trial. *Am J Cardiol*, 100, S. 1364-9.
- Gosswald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E. und Busch, M. A. (2013): [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, S. 650-5.
- Grambsch, P. M. und Therneau, T. M. (1994): Proportional Hazards Tests and Diagnostics Based on Weighted Residuals. *Biometrika*, 81, S. 515-526.
- Gu, K., Cowie, C. C. und Harris, M. I. (1999): Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *Jama*, 281, S. 1291-7.
- Hammoud, T., Tanguay, J. F. und Bourassa, M. G. (2000): Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 36, S. 355-65.
- Hausleiter, J., Kastrati, A., Mehilli, J., Schühlen, H., Pache, J., Dotzer, F., Glatthor, C., Siebert, S., Dirschinger, J., Schomig, A. und Investigators, Isar-Smart- (2004): 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, S. 388-97.

- Hillegass, W. B., Patel, M. R., Klein, L. W., Gurm, H. S., Brennan, J. M., Anstrom, K. J., Dai, D., Eisenstein, E. L., Peterson, E. D., Messenger, J. C. und Douglas, P. S. (2012): Long-term outcomes of older diabetic patients after percutaneous coronary stenting in the United States: a report from the National Cardiovascular Data Registry, 2004 to 2008. *J Am Coll Cardiol*, 60, S. 2280-9.
- Hu, F. B., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Colditz, G., Liu, S., Solomon, C. G. und Willett, W. C. (2001): Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*, 345, S. 790-7.
- Iijima, R., Ndrepepa, G., Mehilli, J., Markwardt, C., Bruskina, O., Pache, J., Ibrahim, M., Schomig, A. und Kastrati, A. (2007): Impact of diabetes mellitus on long-term outcomes in the drug-eluting stent era. *Am Heart J*, 154, S. 688-93.
- Jimenez-Navarro, M. F., Lopez-Jimenez, F., Barsness, G., Lennon, R. J., Sandhu, G. S. und Prasad, A. (2015): Long-term prognosis of complete percutaneous coronary revascularisation in patients with diabetes with multivessel disease. *Heart*, 101, S. 1233-9.
- 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., Intracoronary, Stenting und Antithrombotic: Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 Trial, Investigators (2006): Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA*, 295, S. 1531-8.
- 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., Intracoronary, Stenting und Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment Study, Investigators (2004): A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pretreatment with clopidogrel. *N Engl J Med*, 350, S. 232-8.
- 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. und Investigators, Isar-React Trial (2008): Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*, 359, S. 688-96.
- 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. und Investigators, Isar-React Trial (2011): Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 365, S. 1980-9.
- Kedhi, E., Joesoef, K. S., McFadden, E., Wassing, J., van Mieghem, C., Goedhart, D. und Smits, P. C. (2010): Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*, 375, S. 201-9.

- Kengne, A. P.,Turnbull, F. und MacMahon, S. (2010): The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis*, 53, S. 45-51.
- Ley, S. H.,Hamdy, O.,Mohan, V. und Hu, F. B. (2014): Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet*, 383, S. 1999-2007.
- Maluenda, G.,Mitulescu, L.,Ben-Dor, I.,A. Gaglia M, Jr.,Weissman, G.,Torguson, R.,L, F. Satler,Pichard, A. D.,Bernardo, N. L. und Waksman, R. (2012): Retroperitoneal hemorrhage after percutaneous coronary intervention in the current practice era: clinical outcomes and prognostic value of abdominal/pelvic computed tomography. *Catheter Cardiovasc Interv*, 80, S. 29-36.
- Manoukian, S. V.,Feit, F.,Mehran, R.,Voeltz, M. D.,Ebrahimi, R.,Hamon, M.,Dangas, G. D.,Lincoff, A. M.,White, H. D.,Moses, J. W.,King, S. B., 3rd,Ohman, E. M. und Stone, G. W. (2007): 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, S. 1362-8.
- McAloon, Christopher J.,Boylan, Luke M.,Hamborg, Thomas,Stallard, Nigel,Osman, Faizel,Lim, Phang B. und Hayat, Sajad A. (2016): The changing face of cardiovascular disease 2000–2012: An analysis of the world health organisation global health estimates data. *International Journal of Cardiology*, 224, S. 256-264.
- Mehilli, J.,Kastrati, A.,Schuhlen, H.,Dibra, A.,Dotzer, F.,von Beckerath, N.,Bollwein, H.,Pache, J.,Dirschinger, J.,Berger, P. P.,Schomig, A.,Intracoronary, Stenting und Antithrombotic Regimen: Is Abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Thrombotic Risk in Diabetics Study, Investigators (2004): Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation*, 110, S. 3627-35.
- 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. und Stone, G. W. (2011a): Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiomax to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 4, S. 654-64.
- 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. und White, H. (2011b): Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*, 123, S. 2736-47.

- Moreno, P. R. und Fuster, V. (2004): New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*, 44, S. 2293-300.
- Morrish, N. J., Wang, S. L., Stevens, L. K., Fuller, J. H. und Keen, H. (2001): Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*, 44 Suppl 2, S. S14-21.
- Moscucci, M., Fox, K. A., Cannon, C. P., Klein, W., Lopez-Sendon, J., Montalescot, G., White, K. und Goldberg, R. J. (2003): Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*, 24, S. 1815-23.
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., Das, S. R., de Ferranti, S., Despres, J. P., Fullerton, H. J., Howard, V. J., Huffman, M. D., Isasi, C. R., Jimenez, M. C., Judd, S. E., Kissela, B. M., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Liu, S., Mackey, R. H., Magid, D. J., McGuire, D. K., Mohler, E. R., 3rd, Moy, C. S., Muntner, P., Mussolino, M. E., Nasir, K., Neumar, R. W., Nichol, G., Palaniappan, L., Pandey, D. K., Reeves, M. J., Rodriguez, C. J., Rosamond, W., Sorlie, P. D., Stein, J., Towfighi, A., Turan, T. N., Virani, S. S., Woo, D., Yeh, R. W. und Turner, M. B. (2016): Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 133, S. 447-54.
- Müller-Wieland, D., Petermann, A., Nauck, M., Heinemann, L., Kerner, W., Müller, U. A. und Landgraf, R. (2016): DGG Praxisempfehlung: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 11, S. 78-81.
- Ndrepepa, G., Berger, P. B., Mehilli, J., Seyfarth, M., Neumann, F. J., Schomig, A. und Kastrati, A. (2008): 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, S. 690-7.
- Ndrepepa, G., Schulz, S., Neumann, F. J., Laugwitz, K. L., Richardt, G., Byrne, R. A., Pöhler, A., Kastrati, A. und Pache, J. (2014): Prognostic value of bleeding after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes. *EuroIntervention*, 10, S. 83-9.
- 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. und Kastrati, A. (2012): Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 125, S. 1424-31.
- Neumann, F. J., Hochholzer, W. und Siepe, M. (2018): [ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization 2018 : The most important innovations]. *Herz*.
- Pencina, M. J., D'Agostino, R. B., Sr., D'Agostino, R. B., Jr. und Vasan, R. S. (2008): Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*, 27, S. 157-72; discussion 207-12.

- Radke, P. W. und Schunkert, H. (2010): Diabetics with acute coronary syndrome: advances, challenges, and uncertainties. *Eur Heart J*, 31, S. 2971-3.
- 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. und Harrington, R. A. (2005): Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 96, S. 1200-6.
- Roffi, M. und Topol, E. J. (2004): Percutaneous coronary intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 25, S. 190-8.
- Ryden, L., Grant, P. J., Anker, S. D., Berne, C., Cosentino, F., Danchin, N., Deaton, C., Escaned, J., Hammes, H. P., Huikuri, H., Marre, M., Marx, N., Mellbin, L., Ostergren, J., Patrono, C., Seferovic, P., Uva, M. S., Taskinen, M. R., Tendera, M., Tuomilehto, J., Valensi, P., Zamorano, J. L., 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., De Backer, G., Sirnes, P. A., Ezquerro, E. A., Avogaro, A., Badimon, L., Baranova, E., Baumgartner, H., Betteridge, J., Ceriello, A., Fagard, R., Funck-Brentano, C., Gulba, D. C., Hasdai, D., Hoes, A. W., Kjekshus, J. K., Knuuti, J., Kolh, P., Lev, E., Mueller, C., Neyses, L., Nilsson, P. M., Perk, J., Ponikowski, P., Reiner, Z., Sattar, N., Schachinger, V., Scheen, A., Schirmer, H., Stromberg, A., Sudzhaeva, S., Tamargo, J. L., Viigimaa, M., Vlachopoulos, C. und Xuereb, R. G. (2013): ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 34, S. 3035-87.
- Schulman, S., Angeras, U., Bergqvist, D., Eriksson, B., Lassen, M. R. und Fisher, W. (2010): Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*, 8, S. 202-4.
- 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., Intracoronary, Stenting und Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment, A. Trial Investigators (2010): ISAR-REACT 3A: a study of reduced dose of unfractionated heparin in biomarker negative patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*, 31, S. 2482-91.
- Seidell, J. C. und Halberstadt, J. (2015): The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann Nutr Metab*, 66 Suppl 2, S. 7-12.
- Smith, S. C., Jr., Faxon, D., Cascio, W., Schaff, H., Gardner, T., Jacobs, A., Nissen, S. und Stouffer, R. (2002): Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group VI: revascularization in diabetic patients. *Circulation*, 105, S. e165-9.

- 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. und Investigators, Grace (2007): Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation*, 116, S. 2793-801.
- Steinhubl, S. R., Kastrati, A. und Berger, P. B. (2007): 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, S. 3-11.
- Stettler, C., Allemann, S., Wandel, S., Kastrati, A., Morice, M. C., Schomig, A., Pfisterer, M. E., Stone, G. W., Leon, M. B., de Lezo, J. S., Goy, J. J., Park, S. J., Sabate, M., Suttrop, M. J., Kelbaek, H., Spaulding, C., Menichelli, M., Vermeersch, P., Dirksen, M. T., Cervinka, P., De Carlo, M., Erglis, A., Chechi, T., Ortolani, P., Schali, M. J., Diem, P., Meier, B., Windecker, S. und Juni, P. (2008): Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ*, 337, S. a1331.
- Stone, G. W., Midei, M., Newman, W., Sanz, M., Hermiller, J. B., Williams, J., Farhat, N., Caputo, R., Xenopoulos, N., Applegate, R., Gordon, P., White, R. M., Sudhir, K., Cutlip, D. E. und Petersen, J. L. (2009): Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial. *Circulation*, 119, S. 680-6.
- The GUSTO Investigators (1993): An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 329, S. 673-82.
- 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. und Stone, G. W. (2011): Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv*, 4, S. 191-7.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. und King, H. (2004): Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27, S. 1047-53.
- 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. und Antman, E. M. (2007): Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 357, S. 2001-15.
- Yu, Q., Shao, H., He, P. und Duan, Z. (2013): World scientific collaboration in coronary heart disease research. *Int J Cardiol*, 167, S. 631-9.

14 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Heribert Schunkert, Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen des Deutschen Herzzentrums München, für die Möglichkeit, an dessen Klinik zu promovieren.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Adnan Kastrati, stellvertretender Klinikdirektor und Leiter des ISAResearch Centers, bedanke ich mich ganz herzlich für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit, die wertvollen Ratschläge und die stets hervorragende Unterstützung in allen Anliegen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. Sebastian Kufner für die engagierte Betreuung während meiner Promotion und für die ausgezeichnete Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herzlichen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Gjin Ndrepepa für seine große Hilfe bei der statistischen Auswertung aussprechen.

Allen Mitarbeitern des ISAResearch Centers bin ich äußerst dankbar für die sehr gute und kollegiale Zusammenarbeit. Insbesondere danken möchte ich Frau Nonni Rifatov, die mich mit großem Einsatz eingearbeitet und mich in allen Belangen immer unterstützt hat.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie danken, die mich auf meinem persönlichen und beruflichen Werdegang jederzeit unterstützt und gefördert hat. Diese Arbeit ist ihr gewidmet.