

Vergleich unterschiedlicher antithrombotischer Therapiestrategien bei Patienten mit perkutaner Koronarintervention und Indikation zur oralen Antikoagulation

Lisa Julia Rößner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur
Erlangung einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Kathrin Schumann, Ph.D.

Prüfer*innen der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Maria Isabell Bernlochner
2. Prof. Dr. Adnan Kastrati

Die Dissertation wurde am 30.01.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 18.07.2023 angenommen.

Für Flo und Kurt
in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

II. Abkürzungsverzeichnis	II
III. Tabellenverzeichnis	IV
IV. Abbildungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1. Koronare Herzkrankheit	1
1.1.1. Thrombozytenaggregationshemmung	2
1.2. Orale Antikoagulation.....	6
1.3. Duale Thrombozytenaggregationshemmung und orale Antikoagulation.....	11
1.4. Zielsetzung.....	14
2. Material und Methoden	15
2.1. Patienten Einschluss	15
2.2. Patientennachsorge	17
2.3. Endpunkte	19
2.4. Statistische Auswertung.....	22
3. Ergebnisse	23
3.1. Patienten Charakteristika	23
3.1.1. Einschlussdiagnose.....	26
3.1.2. Periprozedurale Charakteristika	26
3.1.3. Entlassmedikation.....	27
3.2. Primärer Endpunkt.....	29
3.2.1. Major adverse cardiac and cerebrovascular events	29
3.2.2. Adhärenz zu der initial verordneten Therapie	30
3.3. Sekundäre Endpunkte	32
3.3.1. Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombose	32
3.3.2. Blutungsereignisse.....	33
3.3.2.1. TIMI Blutungen.....	33
3.3.2.2. BARC Blutungen	34
4. Diskussion	36
5. Zusammenfassung.....	40
6. Literaturverzeichnis.....	41
7. Danksagung.....	47

II. Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom (engl. <i>acute coronary syndrome</i>)
ACE	Angiotensin-konvertierendes-Enzym (engl. <i>angiotensin converting enzyme</i>)
ADP	Adenosindiphosphat
ARB	Angiotensin-II-Rezeptor Blocker
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
BMI	Body mass index
BMS	Metallstent (engl. <i>bare metal stent</i>)
BVS	Bioresorbierbarer Stent (engl. <i>bioresorbable vascular scaffold</i>)
CABG	Aortokoronarer Bypass (engl. <i>coronary artery bypass grafting</i>)
CCS	Chronisches Koronarsyndrom (engl. <i>chronic coronary syndrome</i>)
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase Myokardtyp (engl. <i>creatinkinase muscle brain type</i>)
CRP	C-reaktives Protein
DAPT	Duale Thrombozytenaggregationshemmung (engl. <i>dual antiplatelet therapy</i>)
DAT	Duale antithrombotische Therapie
DES	Medikamentenfreisetzender Stent (engl. <i>drug eluting stent</i>)
DOAK	Direkte orale Antikoagulation (engl. <i>direct oral anticoagulation</i>)
EF	Auswurfraction (engl. <i>ejection fraction</i>)
HDL	Lipoprotein hoher Dichte (engl. <i>high-density lipoprotein</i>)
INR	International normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall

II. Abkürzungsverzeichnis

LDL	Lipoprotein niedriger Dichte (engl. <i>low-density lipoprotein</i>)
MACCE	Schwerwiegende unerwünschte kardiale und zerebrovaskuläre ischämische Ereignisse (eng. <i>major adverse cardiac and cerebrovascular ischemic events</i>)
MACE	Schwerwiegende unerwünschte kardiale ischämische Ereignisse (engl. <i>major adverse cardiac ischemic events</i>)
NOAC	Neue orale Antikoagulation (engl. <i>new oral anticoagulation</i>)
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (engl. <i>non-ST-segment-elevation myocardial infarction</i>)
OAK	Orale Antikoagulation
pTT	partielle Thromboplastinzeit
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention (engl. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (engl. <i>proprotein convertase subtilisin/kexin type 9</i>)
ST	Stentthrombose
STEMI	ST-Strecken Hebungsinfarkt (engl. <i>ST-segment elevation myocardial infarction</i>)
TAT	Triple antithrombotische Therapie
TIMI	Thrombolyse bei Myokardinfarkt (engl. <i>thrombolysis in myocardial infarction</i>)
TVT	Tiefe Venenthrombose
UAP	instabile Angina pectoris (engl. <i>unstable angina pectoris</i>)
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin K Antagonist

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Patientencharakteristika zu Studienbeginn	24
Tabelle 2	Einschlussdiagnose	25
Tabelle 3	Interventionsziel und implantierte Stents	26
Tabelle 4	Entlassmedikation	27
Tabelle 5	major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACCE)	29
Tabelle 6	Gesamtaufreten von MACCE	31
Tabelle 7	TIMI Blutungsereignisse	32
Tabelle 8	BARC Blutungsereignisse	24

IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CHA ₂ DS ₂ VASc-Score.....	7
Abbildung 2: Thromboembolisches Risiko pro Jahr nach CHA ₂ DS ₂ VASc-Score.....	8
Abbildung 3:HAS-BLED-Score modifiziert nach (Pisters, Lane et al. 2010)	9
Abbildung 4: Schnittmenge ACS/CCS und VHF modifiziert nach (Hindricks, Potpara et al. 2020).....	12
Abbildung 5: Fragebogen der telefonischen Patientennachsorge	18
Abbildung 6: TIMI Blutungsklassifikation	20
Abbildung 7: BARC – Blutungsklassifikation.....	21
Abbildung 8: Kaplan – Meier – Analyse für das Auftreten von MACCE bis 12 Monate nach Intervention	29
Abbildung 9: Kaplan – Meier – Analyse für das Auftreten von Blutungsereignissen nach BARC bis 12 Monate nach Intervention.....	34

1. Einleitung

1.1. Koronare Herzkrankheit

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der bedeutendsten Volkskrankheit in Deutschland mit einer altersstandardisierten Prävalenz von 3,9 % bei Frauen und 8 % bei Männern (Holstiege, Akmatov et al. 2020), wobei die Prävalenz mit zunehmenden Alter überproportional ansteigt und bei den über 75 – Jährigen auf bis zu 16 % bei Frauen und 24,1 % bei Männern ansteigt (Busch and Kuhnert 2017). Durch die Häufigkeit der KHK in der deutschen Bevölkerung spielt sie auch ökonomisch einen bedeutenden Faktor. Die KHK ist, als großer Anteil der Herz – Kreislaufferkrankungen mit für die höchsten Kosten im deutschen Gesundheitssystem verantwortlich (Statistisches Bundesamt 2017). Laut Statistischem Bundesamt ist die chronische KHK an erster Stelle der Haupttodesursachen in Deutschland, gefolgt von Myokardinfarkt an zweiter Stelle (Statistisches Bundesamt 2017).

Die KHK ist eine Form der Atherosklerose, die sich an den Herzkranzarterien manifestiert (Bundesärztekammer, Kassenärztliche-Bundesvereinigung et al. 2016). Die Atherosklerose führt zu einer Verengung, bis hin zum Verschluss, der Koronararterien (Suttorp, Möckel et al. 2016). Durch die Verengung kommt es zu einer peripheren Minderdurchblutung des, von dieser Arterie versorgten, Myokardabschnitts (Suttorp, Möckel et al. 2016). Daraus resultiert in diesem Areal des Myokards ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf (Suttorp, Möckel et al. 2016) (Collet, Thiele et al. 2020).

Die klinische Manifestation kann sich in verschiedenen Ausprägungsformen zeigen, als asymptomatische KHK, chronisches Koronarsyndrom (CCS), akutes Koronarsyndrom (ACS), oder ischämische Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz und konsekutiven Komplikationen, wie Herzrhythmusstörungen und plötzlichem Herztod. Das akute Koronarsyndrom unterscheidet zwischen der instabilen Angina pectoris (UAP), dem Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und dem ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI) (Knuuti, Wijns et al. 2019) (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018).

1.1.1. Thrombozytenaggregationshemmung

Bei der KHK mit koronarer Atherosklerose steht, aufgrund der Endotheldysfunktion mit konsekutivem Endothelschaden, die Thrombozytenaktivierung und – aggregation im Mittelpunkt des Erkrankungsprogresses (Knuuti, Wijns et al. 2019). Daher ist die thrombozytenaggregationshemmende Medikation der zentrale Therapiebestandteil zur Risikoreduktion und im Idealfall zur Prävention ischämischer Ereignisse (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018) (Knuuti, Wijns et al. 2019) (Arbeitsgemeinschaft-der-Wissenschaftlichen-Medizinischen-Fachgesellschaften 2019).

Durch Lipidablagerungen in den Gefäßwänden bilden sich Plaques. Eine fibröse Kappe trennt das abgelagerte Lipid vom intravasalen Lumen. Abhängig von der Plaquezusammensetzung besteht ein erhöhtes Rupturrisiko der fibrösen Kappe mit dann daraus resultierender Koronarthrombose (Suttorp, Möckel et al. 2016) (Wohlschlaeger, Bertram et al. 2015) (Bentzon, Otsuka et al. 2014). Eine erhöhte Rupturgefahr geht von Plaques mit großem Lipidkern und dünner fibröser Kappe aus (Bentzon, Otsuka et al. 2014). Bei Endothelschäden präsentiert sich intravasal kollagengebundener von – Willebrand – Faktor (vWF), an welchen Thrombozyten mit ihrem von – Willebrand – Rezeptor binden und somit findet eine Konformationsänderung der Thrombozyten in die aktivierte Form statt. Das intrathrombozytäre Thromboxan A₂ induziert eine Degranulation mit Freisetzung von unter anderem Adenosindiphosphat (ADP) und Calcium. ADP bindet an die P2Y₁₂ – Rezeptoren auf der Thrombozytenoberfläche und führt somit zu einer Aktivierung des Glykoprotein – IIb/IIIa – Rezeptors der Thrombozyten, welcher mittels Fibrinogen Quervernetzungen zwischen den Thrombozyten zu Thrombozytenaggregation und Bildung eines Thrombus führt (Wohlschlaeger, Bertram et al. 2015) (Bentzon, Otsuka et al. 2014) (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018).

In den Leitlinien wird daher bei Patienten mit diagnostizierter KHK zur Sekundärprophylaxe eine lebenslange Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen (Arbeitsgemeinschaft-der-Wissenschaftlichen-Medizinischen-Fachgesellschaften 2019) (Knuuti, Wijns et al. 2019) (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018). Bei KHK Patienten nach erfolgter interventioneller Revaskularisation mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) wird nach Stentimplantation eine duale Plättchenhemmung empfohlen (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018) (Knuuti, Wijns et al. 2019).

Acetylsalicylsäure (ASS) ist die zentrale Substanz der Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten mit KHK. Eine niedrig dosierte ASS Gabe mit 75 – 100 mg täglich führt zu einer adäquaten Thrombozytenaggregationshemmung durch eine irreversible Hemmung der Cyclooxygenase 1 in den Thrombozyten und somit zu einer Blockade der Thromboxan A₂ Produktion. Folglich kann keine Degranulation der Thrombozyten und somit keine Thrombozytenaktivierung stattfinden (Knuuti, Wijns et al. 2019). Im Falle von Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten, oder dem Vorliegen von Kontraindikationen, kann die Umstellung auf eine Monotherapie mit dem P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten Clopidogrel in der Dosierung 75 mg pro Tag erfolgen (Arbeitsgemeinschaft-der-Wissenschaftlichen-Medizinischen-Fachgesellschaften 2019). Bei Patienten mit symptomatischer KHK wird zur Sekundärprophylaxe eine lebenslange Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS empfohlen, da bei steigendem Alter ein zunehmendes Ischämie Risiko besteht (Zeymer, Becher et al. 2017) (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018) (Knuuti, Wijns et al. 2019) (Arbeitsgemeinschaft-der-Wissenschaftlichen-Medizinischen-Fachgesellschaften 2019). Zudem zeigte sich eine höhere Rate an ischämischen Ereignissen nach Absetzen der ASS Therapie bei KHK Patienten (Zeymer, Becher et al. 2017).

Der zweite Weg der oralen Thrombozytenaggregationshemmung erfolgt über Blockade des P2Y₁₂ – Rezeptors. Hierzu stehen Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor zur Verfügung. Clopidogrel und Prasugrel werden als Prodrugs eingenommen, der aktive Metabolit führt zu einer irreversiblen Blockade des P2Y₁₂ – Rezeptors. Ticagrelor wird als aktive Substanz eingenommen und führt zu einer reversiblen P2Y₁₂ – Rezeptor Hemmung (Knuuti, Wijns et al. 2019).

Clopidogrel wird vor PCI mit Stentimplantation mit einer Aufsättigungsdosis von 600 mg oral und einer Erhaltungsdosis von 75 mg oral pro Tag verordnet (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018). Die Wirksamkeit von Clopidogrel kann aufgrund zahlreicher Medikamenteninteraktionen durch Blockade des zur Aktivierung notwendigen CYP2C19 eingeschränkt sein (Aradi, Storey et al. 2014). Zudem gibt es Patienten mit genetischen Besonderheiten im CYP2C19 Gen, wodurch es zu einer verminderten Clopidogrel Aktivierung kommt und somit die Clopidogrel Wirksamkeit verringert ist, dann sollte ein potenterer P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonist verwendet werden (Aradi, Storey et al. 2014).

Solche potenteren P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten sind Prasugrel und Ticagrelor. Prasugrel und Ticagrelor wirken schneller und stärker thrombozytenaggregationshemmend und zeigen im Vergleich zu Clopidogrel keine CYP2C19 Abhängigkeit (Wiviott, Braunwald et al. 2007) (Knuuti, Wijns et al. 2019) (Wallentin, Becker et al. 2009). Jedoch zeigt sich unter beiden, Prasugrel und Ticagrelor, ein erhöhtes Blutungsrisiko im Vergleich zu Clopidogrel (Knuuti, Wijns et al. 2019) (Wiviott, Braunwald et al. 2007). In einer großen direkten head-to-head-Vergleichsstudie, der ISAR-REACT 5 Studie, zeigten sich Ticagrelor und Prasugrel dem Clopidogrel überlegen, wobei sich Prasugrel in Hinblick auf den kombinierten primären Endpunkt bestehend aus Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall als besser darstellte (Schupke, Neumann et al. 2019). Prasugrel wird vor PCI mit einer Aufsättigungsdosis von 60 mg oral und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 10 mg oral pro Tag verordnet. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 60 kg und oder bei älteren Patienten über dem 75. Lebensjahr wird eine Dosisreduktion auf 5 mg oral pro Tag empfohlen (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018). Ticagrelor wird bei Patienten mit PCI mit einer Aufsättigungsdosis von 180 mg oral gegeben mit anschließender Erhaltungsdosis von 90 mg oral zweimal täglich (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018).

Die empfohlene Dauer der dualen Plättchenhemmung mit ASS und einem P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten nach PCI hängt von der Grunderkrankung, ACS oder CCS, ab. Bei Patienten mit einem CCS und erfolgter PCI wird eine duale Plättchenhemmung für sechs Monate empfohlen. Dieser Zeitraum stellt für die meisten Patienten ein ausgewogenes Nutzen (Prävention ischämischer Ereignisse) Risiko (Blutungskomplikationen) Verhältnis dar (Valgimigli, Bueno et al. 2018) (Knuuti, Wijns et al. 2019). Ein vorzeitiges Absetzen des P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten ist mit einem erhöhten Risiko für ischämische Komplikationen, wie Stentthrombose oder Myokardinfarkt verbunden und wird im Allgemeinen nicht empfohlen (Knuuti, Wijns et al. 2019). Jedoch kann nach Abwägung bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko und einem geringen Risiko für Stentthrombosen die duale Plättchenhemmung nach einem bis drei Monaten auf eine antithrombozytäre Monotherapie deeskaliert werden (Knuuti, Wijns et al. 2019) (Valgimigli, Bueno et al. 2018). Bei Patienten die im ACS eine PCI erhalten ist aufgrund eines erhöhten Risikos für ischämische Komplikationen, Stentthrombose und Myokardinfarkt, eine duale Plättchenhemmung für zwölf Monate empfohlen, kann jedoch nach Abwägung bei einem erhöhten Risiko für

Blutungskomplikationen früher auf eine antithrombozytäre Monotherapie deeskaliert werden (Valgimigli, Bueno et al. 2018) (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018) (Knuuti, Wijns et al. 2019). Eine über zwölf Monate hinausgehende duale Plättchenhemmung wird im Allgemeinen nicht empfohlen, da sich hier kein Mortalitätsvorteil bei jedoch erhöhten Blutungsereignissen gezeigt hat, kann jedoch nach ärztlicher Abwägung in Einzelfällen bei hohem Ischämie Risiko fortgeführt werden (Knuuti, Wijns et al. 2019). Nach der Dauer der dualen Plättchenhemmung ist sowohl bei CCS als auch bei ACS Patienten eine antithrombozytäre Monotherapie indiziert (Arbeitsgemeinschaft-der-Wissenschaftlichen-Medizinischen-Fachgesellschaften 2019) (Knuuti, Wijns et al. 2019) (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018).

1.2. Orale Antikoagulation

Eine orale Antikoagulation wird aus therapeutischen Gründen bei verschiedenen Indikationen eingesetzt. Ziel ist es, die plasmatische Gerinnung zu hemmen und somit vor allem die Entstehung intrakardialer oder venöser Thromben zu vermeiden.

Eine der häufigsten Indikationen für eine orale Antikoagulation stellt das Vorhofflimmern (VHF) dar. VHF ist eine altersabhängige Volkskrankheit mit einer Lebenszeitprävalenz von circa 25 % (Kirchhof, Benussi et al. 2016). Ziel der Antikoagulation bei VHF ist es, das erhöhte Risiko thromboembolischer Ereignisse zu reduzieren (Hart, Pearce et al. 2007) (Kirchhof, Benussi et al. 2016). Nicht jeder Patient mit VHF benötigt eine orale Antikoagulation. Die Empfehlung bezüglich einer oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern wird anhand einer Risikoabwägung für thromboembolische Ereignisse mit Hilfe eines Scoring-Systems, dem CHA₂DS₂VASc-Score gestellt und besteht bei ≥ 2 Punkten bei Frauen und ≥ 1 Punkt bei Männer (Camm, Kirchhof et al. 2010). Bei einem Punkt nach dem CHA₂DS₂VASc-Score sollte die bestmögliche präventive Therapie für den Patienten individuell abgewogen werden, entweder orale Antikoagulation, oder ASS 75 – 325 mg pro Tag, aber die orale Antikoagulation sollte bevorzugt werden (Camm, Kirchhof et al. 2010). Bei null Punkten nach dem CHA₂DS₂VASc-Score wird entweder ASS 75 – 325 mg pro Tag, oder keine antithrombotische Therapie empfohlen, wobei aber keine Medikation zu bevorzugen ist (Camm, Kirchhof et al. 2010).

Die einzelnen Merkmale des Scores sind in untenstehender Abbildung 1 dargestellt.

CHA₂DS₂VASc-Score (Lip, Nieuwlaat et al. 2010)

	Risikofaktor	Punkte
C	Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion (EF \leq 40%)	1
H	Hypertonie (Blutdruck \geq 140/90 mmHg, oder antihypertensive Dauermedikation)	1
A₂	Alter \geq 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Schlaganfall / transitorische ischämische Attacke / Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Vorerkrankung (stattgehabter Myokardinfarkt, pAVK, Aortenplaques)	1
A	Alter 65 – 74 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht	1

Abbildung 1: CHA₂DS₂VASc-Score (Lip, Nieuwlaat et al. 2010)

Das thromboembolische Risiko, vor allem mit der Gefahr eines Schlaganfalls ist abhängig von der Anzahl der Risikofaktoren und kann wie folgt eingeteilt werden, siehe Abbildung 2 modifiziert nach (Camm, Kirchhof et al. 2010):

Punkte nach CHA₂DS₂VASc-Score	Thromboembolisches - / Schlaganfallrisiko pro Jahr (Camm, Kirchhof et al. 2010)
0	0 %
1	1,3 %
2	2,2 %
3	3,2 %
4	4,0 %
5	6,7 %
6	9,8 %
7	9,6 %
8	6,7 %
9	15,2 %

Abbildung 2: Thromboembolisches Risiko pro Jahr nach CHA₂DS₂VASc-Score (Camm, Kirchhof et al. 2010)

Zudem erfolgt über dem HAS – BLED Score eine Abschätzung des Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern (Pisters, Lane et al. 2010). Ein erhöhtes Blutungsrisiko liegt bei ≥ 3 Punkten vor (Pisters, Lane et al. 2010). Die Indikation zur oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern sollte bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko streng abgewogen werden. Diese Patienten sollten zudem engmaschig überwacht werden (Camm, Kirchhof et al. 2010). Die einzelnen Merkmale des HAS – BLED Scores sind in Abbildung 3 dargestellt.

HAS-BLED Blutungsrisiko Score modifiziert nach (Pisters, Lane et al. 2010)

	Risikofaktor	Punkte
H	Hypertonie	1
A	Abnormale Nierenfunktion Abnormale Leberfunktion	1 oder 2
S	Schlaganfall in der Anamnese	1
B	Blutung in der Anamnese	1
L	Labile INR – Einstellung (bei Phenprocoumon Patienten)	1
E	Alter ≥ 65	1
D	Medikamente: Thrombozytenaggregationshemmer, wie NSAR Alkohol-Missbrauch	1 oder 2

Abbildung 3: HAS-BLED-Score modifiziert nach (Pisters, Lane et al. 2010)

Hat sich bereits ein Thrombus im linken Vorhofohr gebildet, sollte der Patient auch vorübergehend antikoaguliert werden, bis der Thrombus im linken Vorhofohr nicht mehr nachweisbar ist (Kirchhof, Benussi et al. 2016). Ebenso besteht die Indikation zur oralen Antikoagulation bei einem Thrombus im linken Ventrikel (Habash and Vallurupalli 2017).

Die strengste Indikation zur therapeutischen Antikoagulation stellt der mechanische Herzklappenersatz dar, da es hier bei fehlender, oder insuffizienter Antikoagulation zu einer Thrombosierung der mechanischen Herzklappe kommt und daraus der Tod des Patienten folgen würde (Baumgartner, Falk et al. 2017).

Des Weiteren stellt auch eine tiefe Venenthrombose oder eine Lungenarterienembolie eine Indikation zur Antikoagulation dar. Je nach Häufigkeit der Ereignisse, Erstereignis versus Rezidiv, wird dem Patienten eine zeitlich begrenzte oder dauerhafte Antikoagulation empfohlen (Arbeitsgemeinschaft-der-Wissenschaftlichen-Medizinischen-Fachgesellschaften 2015).

Als ältestes Medikament zur oralen Antikoagulation kommt in Deutschland und Europa Phenprocoumon (Marcumar) zur Anwendung. Phenprocoumon zählt zu den Vitamin K

Antagonisten (VKA), welche die Bildung der Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren (Faktor II, VII, IX, X) verhindern. Die Wirksamkeit der Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten sollte regelmäßig durch Bestimmung der International normalized Ratio (INR) beziehungsweise des Quick-Werts kontrolliert werden. Je nach Indikation zur oralen Antikoagulation mit VKA sollten unterschiedliche INR Zielwerte eingehalten werden.

Seit einigen Jahren drängen die direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) in den Vordergrund. Diese Medikamente hemmen direkt einzelne Faktoren der plasmatischen Gerinnung. Gängige Medikamente sind Dabigatran, als direkter Thrombin (Faktor II) Inhibitor sowie Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban als direkte Faktor Xa Inhibitoren. Der große Vorteil dieser Medikamente besteht im vergleichsweise einfachen Therapiemonitoring, denn regelmäßige Wirkkontrollen von INR beziehungsweise Quick-Wert oder partieller Thromboplastinzeit (pTT) sind nicht nötig. Im Zeitraum des Patienteneinschlusses für diese Studie waren in Deutschland als DOAK Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban zugelassen.

1.3. Duale Thrombozytenaggregationshemmung und orale Antikoagulation

Bei mehr als 20 % der Patienten, die eine perkutane Koronarintervention erhalten, besteht zusätzlich zur dualen Plättchenhemmung die Indikation zur oralen Antikoagulation siehe Abbildung 4, vor allem aufgrund von Vorhofflimmern, mit steigender Tendenz bei zunehmender Alterung der Bevölkerung (Hindricks, Potpara et al. 2020). Patienten brauchen nach erfolgter PCI zur Prävention ischämischer Komplikationen, Stentthrombose und Myokardinfarkt eine duale Plättchenhemmung, Patienten mit VHF und entsprechendem thromboembolischen Risiko nach dem CHA₂DS₂VASc-Score benötigen zusätzlich eine orale Antikoagulation zur Schlaganfallprävention (Hindricks, Potpara et al. 2020). Jedoch besteht unter oraler Antikoagulation und dualer Plättchenhemmung (triple antithrombotische Therapie - TAT) ein zwei – bis dreifach erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen mit erheblicher prognostischer Relevanz (Lamberts, Gislason et al. 2013).

Dieses Problem führt zu einem Dilemma im klinischen Alltag und stellt die klinische Praxis vor Herausforderungen.

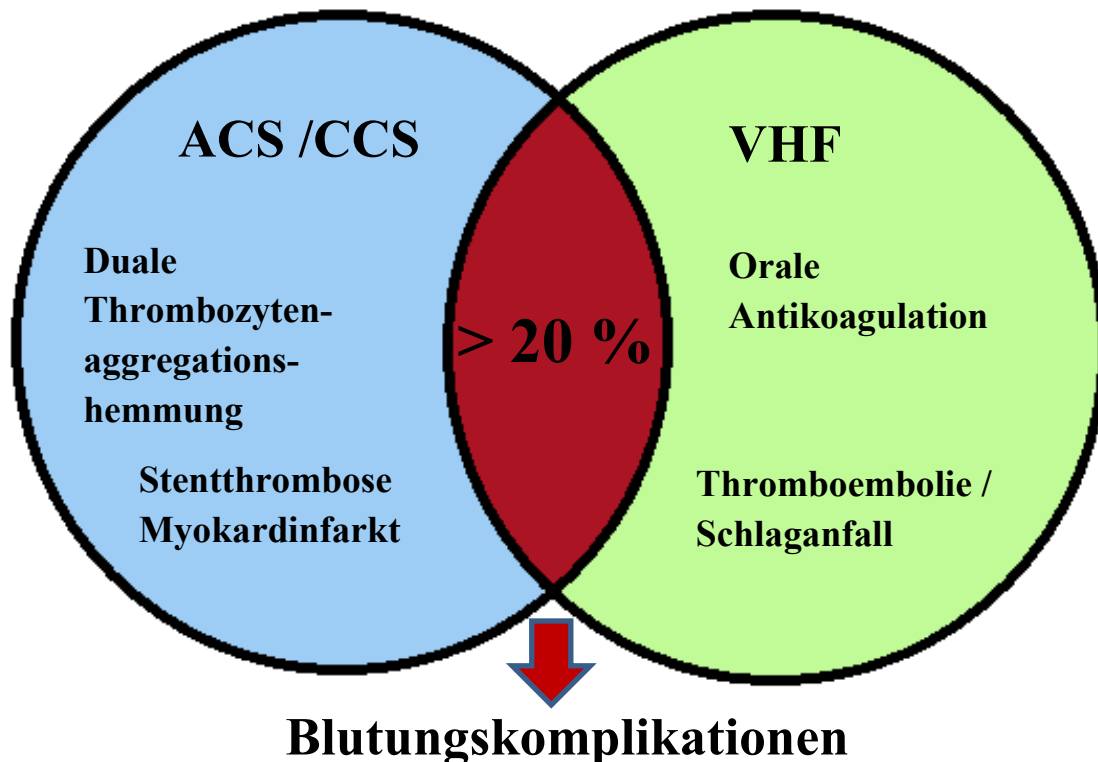


Abbildung 4: Schnittmenge ACS/CCS und VHF (ACS – Akutes Koronarsyndrom; CCS – chronisches Koronarsyndrom; VHF – Vorhofflimmern) Modifiziert nach (Hindricks, Potpara et al. 2020)

Es stellte sich nun die Frage, ob diese triple antithrombotische Therapie (TAT) tatsächlich erforderlich ist, oder ob auch ein anderes Therapieregime möglich wäre.

Die auf dem europäischen Kardiologen Kongress 2012 veröffentlichte WOEST – Studie: *What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting*, zeigte, dass bei Patienten mit oraler Antikoagulation, die sich einer PCI unterziehen mussten, die alleinige Gabe von Clopidogrel plus der OAK (duale antithrombotische Therapie – DAT), anstelle der Gabe von Clopidogrel, ASS und der OAK (triple antithrombotische Therapie – TAT) mit einer signifikanten Reduktion von Blutungskomplikationen einhergeht und es zu keinem Anstieg thromboembolischer Ereignisse kommt (Dewilde, Oirbans et al. 2013). Die Therapiedauer von DAT und TAT war abhängig vom implantierten Stent und wurde bei bare metal Stents (BMS) für einen Monat und bei drug eluting Stents (DES) für 12 Monate verordnet (Dewilde, Oirbans et al. 2013).

Diese Studie, mit eher geringer Patientenzahl ($n = 573$) und zahlreichen methodologischen Schwachstellen hat nun aber noch nicht zu einem Paradigmenwechsel geführt. Nach Publikation der WOEST – Studie wurde das DAT-Therapieschema, Clopidogrel, ohne ASS bei PCI mit Stentimplantation unter oraler Antikoagulation in die ESC-Leitlinien *Guidelines on myocardial revascularization* 2014 als schwache Empfehlung (Klasse IIb) übernommen. Grundsätzlich wurde jedoch immer noch eine TAT als Standardtherapie empfohlen (Klasse I) (Windecker, Kolh et al. 2014).

1.4. Zielsetzung

Nach Publikation der WOEST – Studie 2013 (Dewilde, Oirbans et al. 2013) wurden Patienten mit Indikation zur Plättchenhemmung nach PCI und zusätzlich Indikation zur OAK an den Münchner Universitätskliniken zunehmend auch mit einer dualen antithrombotischen Therapie (DAT) anstelle einer bis dato üblichen triple antithrombotischen Therapie (TAT) behandelt. Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer Observationsstudie, zwei unterschiedliche antithrombotische Therapiestrategien, DAT (P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten und (D)OAK) versus TAT (P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten, ASS und (D)OAK) zu vergleichen und anhand eines *real-world* Patientengutes aus dem klinischen Alltag hinsichtlich des Auftretens unerwarteter ischämischer, kardiovaskulärer Ereignisse und Blutungskomplikationen innerhalb eines Jahres nach Behandlungsbeginn zu untersuchen.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten Einschluss

Ausgewertet wurden Daten von allen Patienten, welche im Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2013 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I. des Klinikums Rechts der Isar und der Klinik für Herz- und Kreislaufkrankungen im Erwachsenenalter des Deutschen Herzzentrums in München aufgrund eines ACS oder eines CCS mittels PCI mit Stentimplantation therapiert worden sind und bei denen gleichzeitig die Indikation zur dualen Plättchenhemmung und zur oralen Antikoagulation bestand.

Eine Patientengruppe wurde nach Koronarintervention mit Stentimplantation mittels dualer antithrombotischer Therapie (DAT) mit einem P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten und einer oralen Antikoagulation therapiert. Die andere Patientengruppe wurde nach Koronarintervention mit Stentimplantation mittels triple antithrombotischer Therapie (TAT) bestehend aus Acetylsalicylsäure, einem P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten und einer oralen Antikoagulation therapiert. Die Festlegung des Therapieregimes, der Therapiedauer und der verordneten Substanzen erfolgte nach Ermessen des behandelnden Arztes.

Nach perkutaner Koronarintervention wurden die beiden postinterventionellen antithrombotischen Therapieregime DAT und TAT verglichen. ASS in der Dosierung 100 mg pro Tag wurde nur in der TAT Gruppe verordnet. Als P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten wurde überwiegend Clopidogrel und zu einem geringen Anteil auch Ticagrelor und Prasugrel verwendet. Bei Einsatz von Clopidogrel wurde eine Aufsättigungsdosis von 600 mg vor PCI und eine anschließende Erhaltungsdosis von 75 mg pro Tag verordnet (Mehta, Yusuf et al. 2001). Ticagrelor wurde vor PCI mit einer Aufsättigungsdosis von 180 mg und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 90 mg zweimal täglich verordnet (Wallentin, Becker et al. 2009). Prasugrel wurde mit einer Aufsättigungsdosis von 60 mg und einer Erhaltungsdosis von 10 mg täglich, oder 5 mg täglich bei Patienten ab dem 75. Lebensjahr oder mit einem Körpergewicht von unter 60 kg eingesetzt (Wiviott, Braunwald et al. 2007).

Die orale Antikoagulation erfolgte in beiden Gruppen überwiegend mittels Phenprocoumon. Bei einem relevanten Anteil der Patienten erfolgte auch eine orale Antikoagulation mittels DOAK.

Unter DAT wurde bei Therapie mit Phenprocoumon ein Ziel – INR gemäß den, zum Studienzeitpunkt gültigen Leitlinien für die entsprechende Indikation zur oralen Antikoagulation angewendet. Zur Minimierung des Blutungsrisikos wurde bei Patienten unter TAT ein niedrigerer Ziel – INR angestrebt (Ziel – INR von 2,5 - 3,0 bei Patienten mit einer mechanischen Herzklappenprothese und 2,0 - 2,5 bei jedweder anderer Indikation zur oralen Antikoagulation).

Es wurden auch Patienten eingeschlossen, welche mit den damals in Deutschland verfügbaren direkten oralen Antikoagulantien Dabigatran und Rivaroxaban behandelt wurden.

Rivaroxaban wurde in der DAT Gruppe abhängig von der entsprechenden Indikation zur oralen Antikoagulation dosiert. (exemplarisch 20 mg Rivaroxaban einmal täglich bei Vorhofflimmern) (Agnelli, Gallus et al. 2007) (Patel, Mahaffey et al. 2011). In der TAT Gruppe wurde zu Minimierung möglicher Blutungskomplikationen die Rivaroxabandosis auf 15 mg pro Tag reduziert.

Dabigatran wurde in der DAT Gruppe in folgender Dosierung angewendet: 150 mg zweimal täglich (Connolly, Ezekowitz et al. 2009). In der TAT Gruppe wurde ebenfalls zu Minimierung möglicher Blutungsereignisse die Dabigatrandosis auf zweimal 110 mg pro Tag reduziert.

Die Dauer der oralen Antikoagulation erfolgte unabhängig von DAT oder TAT, wie in den entsprechenden Leitlinien empfohlen, in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Erkrankung, welche die orale Antikoagulation erforderlich macht (Camm, Kirchhof et al. 2010) (Konstantinides, Torbicki et al. 2014) (Arbeitsgemeinschaft-der-Wissenschaftlichen-Medizinischen-Fachgesellschaften 2015) (Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of, European Association for Cardio-Thoracic et al. 2012) (Baumgartner, Falk et al. 2017).

2.2. Patientennachsorge

Am Interventionstag und an den folgenden Tagen des stationären Aufenthaltes erfolgten tägliche EKG Kontrollen und Blutuntersuchungen zur Kontrolle der Herzenzyme (CK, CK-MB und Troponin T). Mittels telefonischer Kontaktaufnahme oder im Rahmen eines erneuten ambulanten oder stationären Aufenthaltes erfolgte die Nachverfolgung der Patienten sowie die Erfassung aufgetretener unerwünschter Ereignisse im Zeitraum bis zwölf Monate nach initialer PCI. Falls in diesem Zeitraum Komplikationen erfasst wurden, wurden weitere Informationen von den behandelnden niedergelassenen Ärzten, den behandelnden Krankenhäusern, oder von Angehörigen eingeholt. Abbildung 5 zeigt den Fragebogen, der für die telefonische Patientennachsorge zur Datenerhebung verwendet wurde.

Fragebogen zur telefonischen Patientennachsorge

- Ist nach dem Indexereignis eine weitere Herzkatheteruntersuchung erfolgt?
 - Wenn ja: In welchem Krankenhaus und wann?
 - Wenn ja: Erfolgte eine erneute Intervention (Stent / Ballon / ACVB)?
- Wie lange beziehungsweise bis wann wurde der P2Y₁₂-Rezeptor Antagonist Clopidogrel (Plavix / Iscover), Ticagrelor (Brilique) oder Prasugrel (Efient) eingenommen?
- Wurde das Präparat (P2Y₁₂-Rezeptor Antagonist) gewechselt?
 - Wenn ja: Auf welchen Wirkstoff und warum?
- Wurde das Präparat vorzeitig abgesetzt?
 - Wenn ja: warum?
- Wurde oder wird ASS 100 mg pro Tag eingenommen?
 - Wenn ja: Seit wann und warum?
- Wurde die orale Antikoagulation (Phenprocoumon (Marcumar), Rivaroxaban (Xarelto), Dabigatran (Pradaxa) oder Apixaban (Eliquis)) durchgehend weiter eingenommen?
 - Wenn nein: Ab wann abgesetzt und warum?
- Wurde der Wirkstoff der oralen Antikoagulation gewechselt?
 - Wenn ja: Wann, auf welches Präparat und warum?
- Ist es seit dem initialen Herzkatheter zu einer Blutung wie Nasenbluten, Blut im Urin, Blut im Stuhl, gastrointestinale Blutung gekommen
 - Wenn ja: Was für ein Blutungsereignis und wann?
 - Wenn ja: Wurde ein Arzt konsultiert, war ein Krankenhausaufenthalt notwendig, war eine Behandlung nötig, war die Gabe von Blutkonserven / Transfusion notwendig?
- Bei Phenprocoumon (Marcumar) Einnahme: War der INR / Quick Wert stabil?
 - INR nach 6 Wochen, 6 Monaten, 12 Monaten

Abbildung 5: Fragebogen der telefonischen Patientennachsorge

2.3. Endpunkte

Als primärer Endpunkt dieser Studie wurde das Auftreten von *major adverse cardiac and cerebrovascular events* (MACCE) im ersten Jahr nach der Koronarintervention definiert. Die Definition der sekundären Endpunkte beinhaltete die individuellen Komponenten des primären Endpunkts sowie Blutungen, klassifiziert nach Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) in Major, Minor und Minimal und klassifiziert nach den Bleeding Academic Research Consortium Definition for Bleeding I – V (BARC) Kriterien (Mehran, Rao et al. 2011), siehe Abbildungen 6 für TIMI und Abbildung 7 für BARC. Die *major adverse cardiac and cerebrovascular events* beinhalten die Kombination aus Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Stentthrombose (Cutlip, Windecker et al. 2007). Mittels Klassifikation nach dem Academic Research Consortium erfolgte die Unterteilung der Stentthrombose in gesicherte, wahrscheinliche und mögliche Stentthrombose. Als gesicherte Stentthrombose wurde das Auftreten eines ACS mit entweder angiographisch oder mittels Obduktion gesicherter Stentthrombose definiert. Eine wahrscheinliche Stentthrombose ist bei jedem unklarem Todesfall bis 30 Tage nach erfolgter Koronarintervention mit Stentimplantation oder bei jedem Herzinfarkt im Bereich der vorherigen Stentimplantation ohne Bestätigung mittels Koronarangiographie anzunehmen. Eine mögliche Stentthrombose ist bei jedem unklarem Todesfall, der mehr als 30 Tage nach erfolgter Koronarintervention mit Stentimplantation auftritt möglich (Cutlip, Windecker et al. 2007).

TIMI Blutung – thrombolysis in myocardial infarction (Mehran, Rao et al. 2011)	
Major	Jede intracranielle Blutung
	Klinisch sichtbare Blutung mit einem Hämoglobin Abfall von ≥ 5 g/dl oder Abfall des Hämatokrits ≥ 15 %
	Blutung die zum Tod führt (innerhalb von 7 Tagen)
Minor	Sichtbare Blutung mit Hämoglobin Abfall ≥ 3 g/dl bis < 5 g/dl oder Abfall des Hämatokrits ≥ 10 %
	Keine sichtbare Blutung, aber Hämoglobin Abfall ≥ 4 g/dl oder Hämatokrit Abfall ≥ 12 %
Minimal	Jede sichtbare Blutung, die nicht zu der Major – oder Minor – Kategorie zählt
	Jedes klinisch sichtbare Blutungszeichen, auch Bildgebend, mit einem Hämoglobin Abfall < 3 g/dl oder einem Hämatokrit Abfall < 9 %

Abbildung 6: TIMI Blutung (TIMI - Thrombolysis in myocardial infarction), Blutungsklassifikation bei Patienten mit Myokardinfarkt unter einer fibrinolytischen Therapie (Mehran, Rao et al. 2011)

BARC – Blutungsklassifikation Bleeding Academic Research Consortium Definition for Bleeding (Mehran, Rao et al. 2011)	
BARC 0	keine Blutung
BARC 1	Blutung, die keiner Behandlung bedarf und den Patienten keine medizinische Hilfe in Anspruch nehmen lässt
BARC 2	Jede sichtbare behandlungsbedürftige Blutung, die nicht unter BARC 3 – 5 fällt, beinhaltet gegebenenfalls (1) nichtchirurgische medizinische Versorgung, (2) stationäre Behandlung, (3) weitere Diagnostik
BARC 3a	sichtbare Blutung mit einem Hämoglobin Abfall um 3 – 5 g/dl und oder Transfusion nötig
BARC 3b	sichtbare Blutung mit einem Hämoglobin Abfall ≥ 5 g/dl
	Perikardtamponade
	Chirurgische Versorgung nötig (beinhaltet nicht Zahnfleischblutung, nasale Blutung, hämorrhoidale Blutung oder Hautblutung)
	Notwendigkeit einer Katecholamintherapie oder Therapie mit vasoaktiven Substanzen
BARC 3c	intracranielle oder intraspinale Blutung (beinhaltet nicht Mikroblutungen, hämorrhagische Transformation)
	Intraokuläre Blutung mit Sehkraftbeeinträchtigung
BARC 4	CABG assoziierte Blutung
BARC 5	fatale Blutung
BARC 5a	klinisch wahrscheinliche fatale Blutung, nicht durch Obduktion oder Bildgebung bestätigt
BARC 5b	fatale Blutung, durch Obduktion oder Bildgebung bestätigt

Abbildung 7: BARC – Blutungsklassifikation (BARC- Bleeding Academic Research Consortium Definition for Bleeding) (Mehran, Rao et al. 2011); CABG – coronary artery bypass graftig

2.4. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe der Programme SPSS Version 22 und Microsoft Excel 2016 ausgewertet. Quantitative Daten wurden mittels Mittelwertes und Standardabweichung, prozentualen Anteil oder als Median mit Interquartilsabstand dargestellt. Metrische Größen der beiden Gruppen, DAT und TAT, wurden abhängig von deren Verteilung verglichen. Lag eine Normalverteilung vor, wurde der T – Test für unverbundene Stichproben angewandt. Lag eine beliebige Verteilung vor, wurde zum Vergleich der Merkmale der nicht parametrischen Mann – Whitney – U – Test verwendet. Qualitative Größen wurden mittels χ^2 – Test oder exaktem Test nach Fisher verglichen. Uni – und Multivariable Cox – Regressionsanalysen wurden verwendet, um die Assoziation zwischen dem Therapieregime, DAT versus TAT, und multiplen Variablen zu untersuchen. Für die Multivariat – Analysen wurden als unabhängige Variablen alle Patientencharakteristika aufgenommen, welche sich signifikant zwischen den beiden Therapiegruppen unterschieden. Für Sensitivitätsanalysen wurden alle MACCEs, die nach Beendigung des zum Entlasszeitpunkt initialisierten und festgelegten Therapieregimes, DAT versus TAT, auftraten, nicht berücksichtigt. Für $p < 0,05$ wurde statistische Signifikanz angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten Charakteristika

Die Beobachtung umfasste 237 Patienten (n = 89 DAT, n = 148 TAT) mit Indikation zur dualen Plättchenhemmung nach PCI und zur oralen Antikoagulation. In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die Merkmale der eingeschlossenen Patienten zu Beginn der Studie dargestellt. Die beobachteten Charakteristika und Risikofaktoren waren in beiden Gruppen, DAT und TAT ausgeglichen verteilt. Lediglich in Hinblick auf eine stattgehabte aortokoronare Bypassoperation waren es signifikant mehr Patienten in der TAT Gruppe im Vergleich zur DAT Gruppe. Die meisten Patienten waren männlich und im Mittel in beiden Gruppen circa 75 Jahre alt. Bei einem Großteil der Patienten lagen die typischen kardiovaskulären Risikofaktoren vor, wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus. Ein Großteil der Patienten aus beiden Gruppen hatte eine koronare Mehrgefäßerkrankung (DAT n = 65; 73,0 % und TAT n = 120; 81,8 %) und ein relevanter Anteil der Patienten in beiden Gruppen hatte in der Vergangenheit bereits einen Myokardinfarkt erlitten (DAT n = 12; 13,5 % und TAT n = 30; 20,3 %). Bei einem geringen Anteil aller Patienten war auch eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bekannt. Gut ein Drittel aller Patienten hatte als Komorbidität eine chronische Niereninsuffizienz.

Bei den meisten Patienten bestand aufgrund von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern die Indikation zur oralen Antikoagulation. Bei einem geringen Anteil war die orale Antikoagulation aufgrund einer mechanischen Herzklappe indiziert, hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Verteilungsunterschied mit relevant mehr Patienten in der TAT Gruppe (n = 11; 7,4 %) im Gegensatz zur DAT Gruppe (n = 1; 1,1 %). Einige Patienten wurde aufgrund einer tiefen Venenthrombose oder Lungenarterienembolie antikoaguliert, in der DAT Gruppe (n = 9; 10,1 %) im Vergleich zur TAT Gruppe (n = 6; 4,1 %) ohne statistisch signifikanten Verteilungsunterschied. Bei einigen Patienten bestand die Indikation zur oralen Antikoagulation aufgrund eines Thrombus im Ventrikel oder Vorhof, hier zeigte sich in beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Verteilungsunterschied, DAT (n = 8; 9,0 %) und TAT (n = 7; 4,7 %),

Bei allen Patienten erfolgte, unabhängig von diagnostiziertem Vorhofflimmern, die Risikoberechnung für thromboembolische Ereignissen, insbesondere Schlaganfall, nach

dem CHA₂DS₂VASc-Score. Als niedriges Risiko für thromboembolische Ereignissen wurde ein CHA₂DS₂VASc-Score < 2 angenommen. Als erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignissen wurde ein CHA₂DS₂VASc-Score ≥ 2 angenommen. Die Auswertung des CHA₂DS₂VASc-Scores bezüglich des Risikos für thromboembolische Ereignisse, insbesondere Schlaganfall, zeigte in beiden Gruppen, DAT und TAT, keinen statistisch signifikanten Verteilungsunterschied, wie in Tabelle 1 gezeigt.

Bei allen Patienten wurde das individuelle Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation anhand des HAS – BLED – Scores berechnet. Als niedriges Blutungsrisiko wurde ein HAS – BLED – Score von < 3 angenommen. Als erhöhtes Blutungsrisiko wurde ein HAS – BLED – Score von ≥ 3 angenommen. In den beiden Gruppen, DAT und TAT, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in Hinblick auf ein erwartetes hohes oder niedriges Blutungsrisiko nach dem HAS-BLED Score, wie in Tabelle 1 gezeigt.

Patientencharakteristikum	DAT n = 89	TAT n = 148	p-Wert
Alter [Jahre]	76,0 ± 8,8	74,2 ± 8,8	0,11
Weiblich	28 (31,5 %)	32 (21,6 %)	0,09
BMI [$\frac{kg}{m^2}$]	27,3 ± 4,9	27,6 ± 4,6	0,39
Diabetes mellitus	32 (36 %)	51 (34,5 %)	0,82
Arterielle Hypertonie ($\geq 140/90$ mmHg)	81 (91 %)	138 (93,2 %)	0,53
Hypercholesterinämie	59 (66,3 %)	104 (70,3 %)	0,52
Aktiver Nikotinkonsum	11 (12,4 %)	23 (15,5 %)	0,50
Z. n. Myokardinfarkt	12 (13,5 %)	30 (20,3 %)	0,19
Z. n. aortokoronarer Bypassoperation	9 (10,1 %)	31 (22,9 %)	0,03
Koronare Mehrgefäß-Erkrankung	65 (73,0 %)	120 (81,8 %)	0,15
pAVK	14 (15,7 %)	29 (19,6 %)	0,46
Niereninsuffizienz	34 (39,1 %)	54 (38,0 %)	0,87
Vorhofflimmern / Vorhofflattern	71 (79,8 %)	124 (83,8 %)	0,44
Mechanischer Herzklappenersatz	1 (1,1 %)	11 (7,4 %)	0,03
Venenthrombose / Lungenembolie	9 (10,1 %)	6 (4,1 %)	0,06
Links – ventrikulärer / atrialer Thrombus	8 (9,0 %)	7 (4,7 %)	0,19
Niedriges thrombembolisches Risiko, CHA ₂ DS ₂ VASc-Score < 2	4 (4,5 %)	7 (4,7 %)	0,93
Hohes thrombembolisches Risiko, CHA ₂ DS ₂ VASc-Score ≥ 2	85 (95,5 %)	141 (95,3 %)	0,93
Niedriges Blutungsrisiko, HAS – BLED Score < 3	9 (10,1 %)	17 (11,5 %)	0,74
Hohes Blutungsrisiko, HAS – BLED Score ≥ 3	80 (89,9 %)	131 (88,5 %)	0,74

Tabelle 1: Patientencharakteristika zu Studienbeginn; Darstellung der quantitativen Werte als Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) und der qualitativen Merkmale als absolute (n) und relative (%) Patientenzahl; BMI – body mass index; DAT – duale antithrombotische Therapie; pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit; TAT – triple antithrombotische Therapie

3.1.1. Einschlussdiagnose

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Einschlussdiagnose nach der damals üblichen Nomenklatur, stabile Angina pectoris und ACS (= STEMI, NSTEMI beziehungsweise instabile Angina pectoris) aller 237 Patienten in Abhängigkeit vom postinterventionellen Therapieregime. Hierbei zeigte sich, neben einer ausgeglichenen Verteilung der Einschlussdiagnosen, ungefähr die Hälfte der Patienten in beiden Gruppen wurde aufgrund eines ACS interveniert, kein signifikanter Unterschied im postinterventionellen Therapieregime.

	DAT n = 89	TAT n = 148	p-Wert
STEMI	4 (4,5 %)	3 (2,0 %)	0,28
NSTEMI / instabile Angina pectoris	38 (42,7 %)	60 (40,5 %)	0,99
Stabile Angina pectoris	47 (52,8 %)	85 (57,4 %)	0,49

Tabelle 2: Einschlussdiagnose; Darstellung als absolute und relative Anzahl (n; %); DAT – duale antithrombotische Therapie; NSTEMI – Nicht ST-Strecken Hebungsinfarkt; STEMI – ST-Strecken Hebungsinfarkt; TAT – triple antithrombotische Therapie

3.1.2. Periprozedurale Charakteristika

Tabelle 3 stellt die Lokalisation der Intervention bei der PCI in Abhängigkeit vom postinterventionellen Therapieregime dar. Es zeigt sich kein signifikanter Verteilungsunterschied im postinterventionellen Therapieregime. Nachfolgend werden zudem die implantierten Stents dargestellt. Nach damaligem Kenntnisstand erfolgte die Verwendung von sowohl medikamentenfreisetzenden Stents (*drug eluting stent*, DES) als auch von bioresorbierbaren Stents (*bioresorbable vascular scaffold*, BVS). Die meisten Patienten erhielten DES (72 Patienten, 80,9 % in der DAT Gruppe und 138 Patienten, 93,2 % in der TAT Gruppe). Im Vergleich zeigt sich mit einem p – Wert von 0,004 eine signifikant häufigere DES Implantation in der TAT Gruppe. BVS wurden signifikant häufiger ($p = 0,004$) in der DAT Gruppe (17 Patienten, 19,1 %) verwendet.

Der Zugangsweg zur Durchführung der perkutanen Koronarintervention war in beiden Gruppen vor allem über die Arteria femoralis (DAT 98,9 %; TAT 97,3 %; $p = 0,41$). Es zeigte sich somit kein signifikanter Verteilungsunterschied.

	DAT n = 89	TAT n = 148	p-Wert
Linker Hauptstamm	10 (11,2 %)	22 (14,9 %)	0,43
Ramus interventricularis anterior	34 (38,2 %)	49 (33,1 %)	0,43
Ramus circumflexus	14 (15,7 %)	30 (20,3 %)	0,38
Rechte Koronararterie	30 (33,7 %)	42 (28,4 %)	0,39
Arteriokoronarer Bypass	1 (1,1 %)	5 (3,4 %)	0,29
Drug eluting Stent	72 (80,9 %)	138 (93,2 %)	0,004
Bioresorbable vascular scaffold	17 (19,1 %)	10 (6,8 %)	0,004
Femoraler Zugang	88 (98,9 %)	144 (97,3 %)	0,41

Tabelle 3: Interventionsziel und implantierte Koronarstents; Darstellung als absolute (n) und relative (%) Anzahl; DAT – duale antithrombotische Therapie; TAT – triple antithrombotische Therapie

3.1.3. Entlassmedikation

Tabelle 4 zeigt die medikamentöse Therapie bei Entlassung aus dem initialen Klinikaufenthalt. Acetylsalicylsäure wurde nur in der TAT Gruppe verwendet. Als P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonist wurde in beiden Gruppen vor allem Clopidogrel verordnet, jedoch signifikant häufiger in der TAT Gruppe ($p = 0,01$). Die potenteren P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten Ticagrelor und Prasugrel wurden nur zu einem geringeren Anteil in beiden Gruppen, jedoch signifikant häufiger in der DAT Gruppe, verordnet ($p = 0,01$).

Als orale Antikoagulation wurde vor allem Phenprocoumon in beiden Gruppen verordnet, jedoch signifikant häufiger in der TAT Gruppe ($p < 0,001$). Die direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) wurden signifikant häufiger in der DAT Gruppe verordnet ($p < 0,001$). Es wurde in beiden Gruppen vor allem Rivaroxaban als DOAK verwendet. Der kleinere Anteil der Patienten mit einer direkten oralen Antikoagulation erhielt

Dabigatran. Die anderen DOAKs waren zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie noch nicht zugelassen.

Bei der weiteren Begleitmedikation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den beiden Therapiegruppen.

	DAT n = 89	TAT n = 148	p-Wert
ASS	0	148 (100 %)	<0,001
Clopidogrel	81 (91 %)	145 (98 %)	0,01
Ticagrelor / Prasugrel	8 (9,0 %)	3 (2,0 %)	0,01
Phenprocoumon	60 (67,4 %)	139 (93,9 %)	<0,001
DOAK	29 (32,6 %)	9 (6,1 %)	<0,001
Betablocker	85 (95,5 %)	124 (90,5 %)	0,16
ACE – Hemmer	60 (67,4 %)	102 (68,9 %)	0,81
AT1 – Blocker	24 (27,0 %)	35 (23,6 %)	0,57
Calcium – Kanal – Blocker	22 (24,7 %)	33 (22,3 %)	0,67
Diuretikum	68 (76,4 %)	107 (72,3 %)	0,49
Statin	82 (92,1 %)	135 (91,2 %)	0,81
Protonenpumpenhemmer	46 (51,7 %)	58 (39,2 %)	0,06

Tabelle 4: Entlassmedikation; Darstellung als absolute (n) und relative (%) Anzahl; ASS – Acetylsalicylsäure; ACE – Angiotensin konvertierendes Enzym; AT1 – Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1; DAT – duale antithrombotische Therapie; DOAK – direkte orale Antikoagulation; TAT – triple antithrombotische Therapie

3.2. Primärer Endpunkt

3.2.1. Major adverse cardiac and cerebrovascular events

Der primäre Endpunkt MACCE, als Kombination aus Tod, Herzinfarkt, Stentthrombose und Schlaganfall, zeigte sich in der Univariaten – Cox – Regressionsanalyse signifikant häufiger in der DAT Gruppe (n = 16; 18 %) im Vergleich zur TAT Gruppe (n = 11; 7,4 %) bei einem p – Wert von 0,01, und einer unadjustierten Hazard Ratio von 2,73 (95% KI 1,24 – 6,03), siehe Tabelle 5, Abbildung 8.

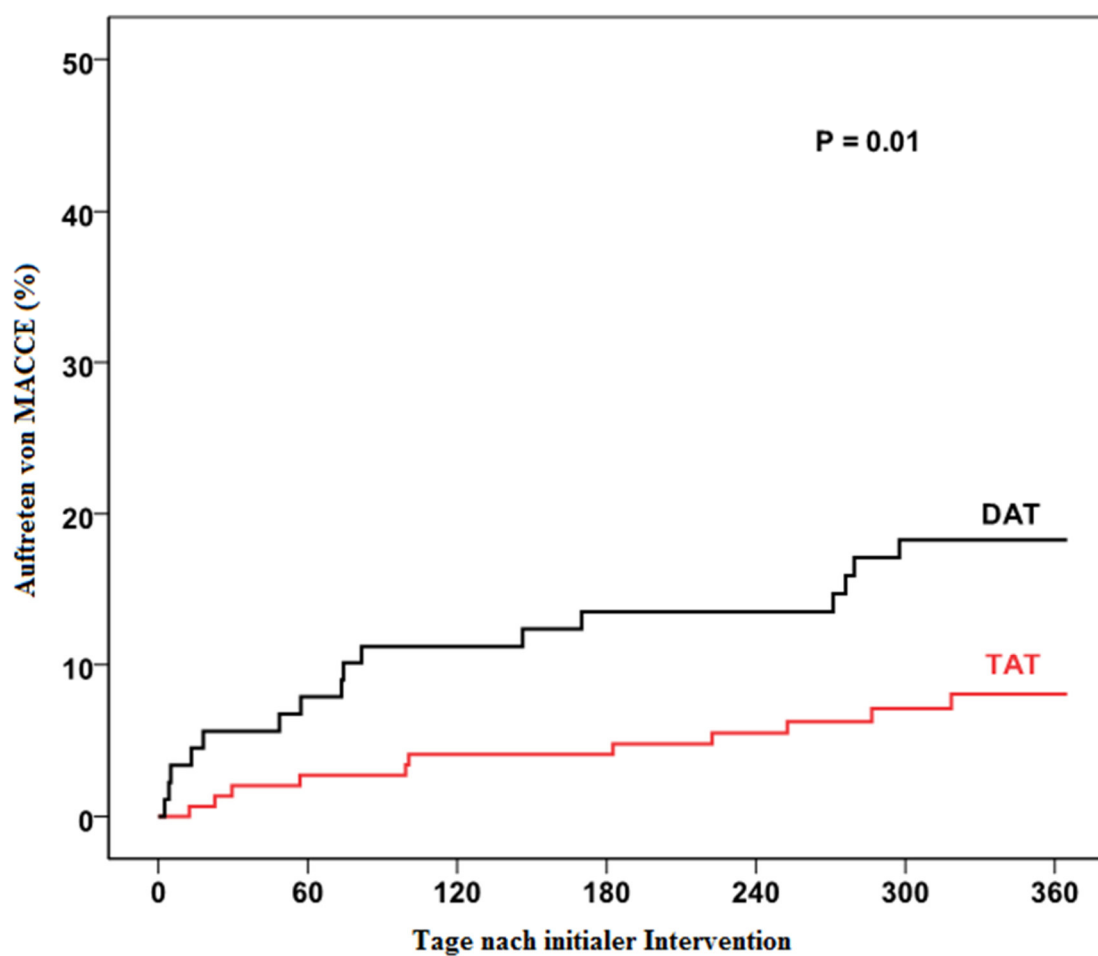


Abbildung 8: Kaplan – Meier – Analyse für das Auftreten von MACCE bis 12 Monate nach Intervention, DAT – duale antithrombotische Therapie; MACCE – major adverse cardiac and cerebrovascular events; TAT – triple antithrombotische Therapie

In die Multivariat – Cox – Regressionsanalyse wurden als unabhängige Variablen alle Patienten Charakteristika, die sich signifikant in den beiden Therapiegruppen (DAT und TAT) unterschieden (ACVB, mechanische Herzklappen, die verwendeten Koronarstents DES und BVS, die P2Y₁₂-Rezeptor Antagonisten, die oralen Antikoagulantien) aufgenommen. Hier blieb eine DAT als unabhängiger Prädiktor für *MACCE* bestehen (adjustierte Hazard Ratio 3,14 (95 % KI 1,31 – 7,54).

Eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der tatsächlichen Einnahme des initial verordneten Therapieregimes (DAT versus TAT) zeigte, dass sich die Mehrzahl der Ereignisse (DAT n= 13; 14,6 % und TAT n = 7; 4,7 %) unter bestehender initial verordneten Therapie, DAT beziehungsweise TAT, ereignete.

Der primäre Endpunkt dieser Analyse, das Auftreten von *MACCE*, sowie das Auftreten von *MACCE* unter Berücksichtigung der tatsächlichen Therapieeinnahme mittels Sensitivitätsanalyse werden in Tabelle 5 in Abhängigkeit vom Therapieregime, DAT und TAT, dargestellt.

	DAT n = 89	TAT n = 148	Unadjustierte Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p - Wert
MACCE	16 (18,0 %)	11 (7,4 %)	2,73 (1,24 – 6,03)	0,01
MACCE nach Sensitivitätsanalyse	13 (14,6 %)	7 (4,7 %)	* 2,74 (1,09 – 6,88)	0,032

*Tabelle 5: Primärer Endpunkt – MACCE; Darstellung als absolute (n) und relative (%) Anzahl; * adjustierte Hazard Ratio unter Berücksichtigung der tatsächlichen Einnahme des initial verordneten Therapieregimes; DAT – duale antithrombotische Therapie; MACCE – major adverse cardiac and cerebrovascular events; TAT – triple antithrombotische Therapie*

3.2.2. Adhärenz zu der initial verordneten Therapie

Die Adhärenz zu der initial verordneten Therapie (DAT versus TAT) lag nach sechs Wochen in der DAT Gruppe bei 94,1 % und bei 90,3 % in der TAT Gruppe (p = 0,45), nach drei Monaten bei 84,6 % in der DAT Gruppe und bei 75,5 % in der TAT Gruppe (p = 0,16), nach sechs Monaten bei 72,4 % in der DAT Gruppe und bei 58,9 % in der TAT

Gruppe ($p = 0,07$) und nach zwölf Monaten bei 50,8 % in der DAT Gruppe und bei 28,8 % in der TAT Gruppe ($p = 0,0007$).

In der DAT Gruppe wurde die initial verordnete antithrombotische Therapie im Median 6,4 Monate, mit einem Interquartialenabstand von 2,8 bis 11,8 Monaten, eingenommen. In der TAT Gruppe wurde die initiale Therapie im Median 8,4 Monate, mit einem Interquartilenabstand von 2,9 bis 12 Monaten, eingenommen. Im statistischen Vergleich der medianen Einnahme der initial verordneten Therapie zeigt sich bei einem p von 0,07 kein signifikanter Unterschied.

3.3. Sekundäre Endpunkte

3.3.1. Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Stentthrombose

Die sekundären ischämischen Endpunkte umfassen die individuellen Komponenten der MACCE, bestehend aus Tod, Herzinfarkt, Stentthrombose und Schlaganfall. Es zeigte sich ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Tod und Herzinfarkt in der DAT Gruppe. Zudem zeigte sich ein Trend zu einem häufigeren Vorkommen einer kardiovaskulären Todesursache in der DAT Gruppe ($p = 0,07$), siehe Tabelle 6.

	DAT n = 89	TAT n = 148	Hazard Ratio (95% KI)	p – Wert
Tod	13 (14.6 %)	9 (6.1 %)	2.46 (1.05-5.77)	0.04
Kardiovaskulärer Tod	11 (12.4 %)	8 (5.4 %)	2.34 (0.94-5.81)	0.07
Herzinfarkt	6 (6.7 %)	1 (0.7 %)	9.86 (1.19-81.94)	0.03
gesicherte Stentthrombose	4 (4.5 %)	1 (0.7 %)	6.82 (0.76-61.04)	0.09
Ischämischer Schlaganfall	1 (1.1 %)	1 (0.7 %)	1.74 (0.11-27.79)	0.70
Hämorrhagischer Schlaganfall	1 (1.1 %)	0	1.84 (0.12-29.45)	0.58

Tabelle 6: Gesamtaufreten von MACCE, bestehend aus Tod, Herzinfarkt, Stentthrombose und Schlaganfall, Darstellung als absolute (n) und relative (%) Anzahl; DAT – duale antithrombotische Therapie; KI – Konfidenzintervall; MACCE – major adverse cardiac and cerebrovascular events; TAT – triple antithrombotische Therapie

In der DAT trat 1 ischämischer Schlaganfall, entsprechend 1,1 %, auf. In der TAT Gruppe trat auch 1 ischämischer Schlaganfall, entsprechend 0,7 %, auf ohne statistisch signifikanten Unterschied. Ein hämorrhagischer Schlaganfall trat in der DAT Gruppe bei einem Patienten, entsprechend 1,1 %, auf. In der TAT Gruppe wurde kein hämorrhagischer Schlaganfall beobachtet ($p = 0,58$).

3.3.2. Blutungsereignisse

Die Blutungsereignisse wurden nach TIMI und BARC eingeteilt. Definitionen von TIMI und BARC werden in den Abbildungen 6 und 7 gezeigt.

3.3.2.1. TIMI Blutungen

Insgesamt wurden im beobachteten Zeitraum in der DAT Gruppe 13 Patienten, entsprechend 14,6 % und in der TAT Gruppe 18 Patienten, entsprechend 12,2 %, mit TIMI major und minor Blutungsereignissen erfasst. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,52$).

In der DAT Gruppe traten 10 minor Blutungen, entsprechend 11,2 % und 3 major Blutungen, entsprechend 3,4 %, auf. In der TAT Gruppe traten 11 minor Blutungen, entsprechend 7,4 % und 7 major Blutungen, entsprechend 4,7 %, auf. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

	DAT n = 89	TAT n = 148	Hazard -Ratio (95% KI)	p-Wert
TIMI major und minor	13 (14,6 %)	18 (12,2 %)	1,26 (0,62 – 2,58)	0,52
TIMI major	3 (3,4 %)	7 (4,7 %)	0,73 (0,19 – 2,82)	0,65
TIMI minor	10 (11,2 %)	11 (7,4 %)	1,62 (0,69 – 3,83)	0,27

Tabelle 7: Blutungsereignisse nach TIMI – Klassifikation, Darstellung als absolute (n) und relative (%) Anzahl; DAT – duale antithrombotische Therapie; KI – Konfidenzintervall; TAT – triple antithrombotische Therapie; TIMI – thrombolysis in myocardial infarction

3.3.2.2. BARC Blutungen

Insgesamt traten 30 BARC 1 – 5 Blutungsereignisse (33,7 %) in der DAT Gruppe auf und 66 (44,6 %) in der TAT Gruppe ($p = 0,14$), siehe Abbildung 9.

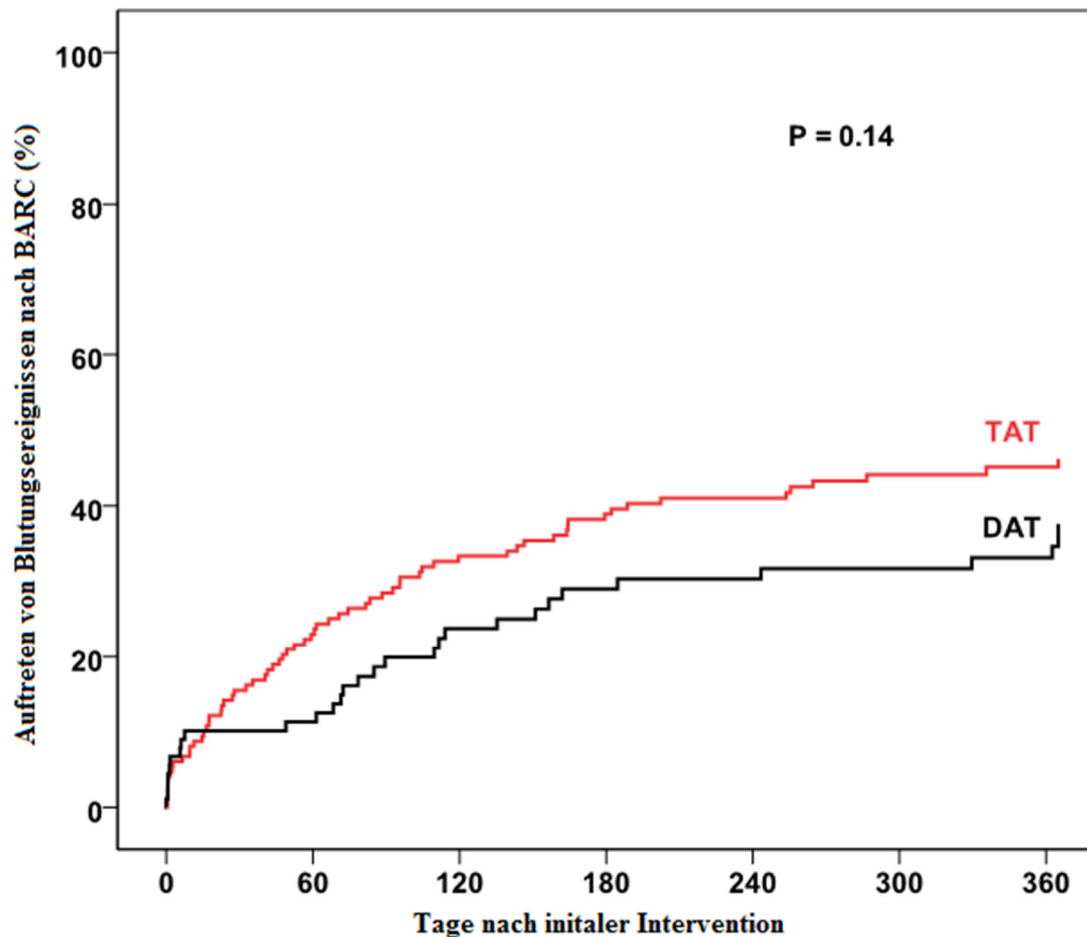


Abbildung 9: Kaplan – Meier – Analyse für das Auftreten von Blutungsereignissen nach BARC bis 12 Monate nach Intervention; BARC – bleeding academic resarch consortium definition for Bleeding; DAT – duale antithrombotische Therapie; TAT – triple antithrombotische Therapie

Vergleicht man jede einzelne Gruppe der BARC Einteilung, so zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied (Tabelle 8). Es zeigte sich ein Trend zu einem häufigeren Auftreten von Blutungsereignissen der BARC 1 Kategorie in der TAT Gruppe ($p = 0,08$). BARC 4 und 5 Blutungsereignisse wurden in beiden Gruppen nicht beobachtet.

	DAT n = 89	TAT n = 148	Hazard -Ratio (95% KI)	p-Wert
BARC 1	10 (11,2 %)	31 (20,9 %)	0,53 (0,26 – 1,08)	0,08
BARC 2	14 (15,7 %)	18 (12,2 %)	1,35 (0,67 – 2,71)	0,40
BARC 3 a	3 (3,4 %)	7 (4,7 %)	0,74 (0,19 – 2,86)	0,66
BARC 3 b	1 (1,1 %)	9 (6,1 %)	0,19 (0,02 – 1,48)	0,11
BARC 3 c	2 (2,2 %)	1 (0,7 %)	3,44 (0,31 – 37,95)	0,31
BARC 4	0	0	--	--
BARC 5 a	0	0	--	--
BARC 5 b	0	0	--	--
BARC 1 – 5	30 (33,7 %)	66 (44,6 %)	0,72 (0,47 – 1,12)	0,14
BARC 1 + 2	24 (27 %)	49 (33,1 %)	0,82 (0,50 – 1,33)	0,42
BARC ≥ 3	6 (6,7 %)	17 (11,5 %)	0,59 (0,23 – 1,51)	0,27
BARC ≥ 2	20 (22,5 %)	35 (23,6 %)	0,99 (0,57 – 1,71)	0,96

Tabelle 8: Blutungsereignisse nach BARC Klassifikation; Darstellung als absolute (n) und relative (%) Anzahl; BARC – Bleeding Academic Research Consortium Definition for Bleeding; DAT – duale antithrombotische Therapie; KI – Konfidenzintervall, TAT – triple antithrombotische Therapie

4. Diskussion

Bei mehr als 20 % der Patienten, die eine PCI erhalten, besteht zusätzlich zur dualen Plättchenhemmung mit ASS und einem P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten die Indikation zur dauerhaften oralen Antikoagulation (OAK), vor allem aufgrund von Vorhofflimmern, mit steigender Tendenz bei zunehmender Alterung der Bevölkerung (Hindricks, Potpara et al. 2020). Die triple antithrombotische Therapie (TAT) (OAK + ASS + P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten) ist jedoch mit einem signifikant erhöhtem Blutungsrisiko im Vergleich zur alleinigen dualen Plättchenhemmung (ASS + P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonist) verbunden (Lamberts, Gislason et al. 2013).

Zum damaligen Zeitpunkt galt nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, basierend auf der WOEST – Studie (Dewilde, Oirbans et al. 2013), dass eine duale antithrombotische Therapie (DAT) (ohne ASS, nur P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten + OAK) bei einem selektiven Patientengut anstelle einer triple antithrombotischen Therapie (Klasse I) erwogen werden kann (Klasse IIb) mit dem Ziel, das Blutungsrisiko zu reduzieren (Windecker, Kolh et al. 2014). Aufgrund des Spagats zwischen dem Risiko für Ischämien und Blutungen stellt jedoch die Abwägung zwischen der Versorgung mit einer eigentlich indizierten TAT oder einer DAT den behandelnden Arzt vor eine klinisch alltägliche Herausforderung.

Ziel dieser Arbeit war es, anhand eines Patientengutes aus dem klinischen Alltag zwei medikamentöse Therapiestrategien (TAT versus DAT) hinsichtlich des Auftretens vom MACCE (primärer Endpunkt) und Blutungen (sekundärer Endpunkt) zu analysieren. Hierfür wurden Daten aller Patienten ausgewertet, die im Jahr 2013 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I. des Klinikums Rechts der Isar und in der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen im Erwachsenenalter im Deutschen Herzzentrum München eine PCI mit Indikation zur dualen Plättchenhemmung mit ASS und einem P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten erhielten bei gleichzeitig bestehender Indikation zur OAK. Die Patienten wurden im Rahmen einer Observationsstudie zwölf Monate nachverfolgt.

Die Hauptergebnisse dieser Arbeit zeigten eine signifikante Häufung ischämischer Ereignisse unter DAT. DAT war ein unabhängiger Prädiktor für MACCE. In Hinblick auf Blutungskomplikationen zeigte sich in beiden Therapiegruppen kein signifikanter

Unterschied. In der TAT Gruppe zeigte sich jedoch ein nicht signifikanter Trend hin zu mehr leichten klinischen Blutungsereignissen (BARC 1).

Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen hatte sich in der WOEST – Studie (Dewilde, Oirbans et al. 2013) gezeigt, dass bei Patienten (n = 573) mit Indikation zur TAT (nach PCI mit bestehendem Vorhofflimmern) eine DAT bestehend aus Clopidogrel und Phenprocoumon nicht mit einer erhöhten Rate an ischämischen Ereignissen assoziiert war, jedoch zu einer signifikanten Reduktion von milden Blutungskomplikationen führte (Dewilde, Oirbans et al. 2013). Allerdings waren in der WOEST – Studie zu wenige Patienten eingeschlossen worden, um ein aussagekräftiges Ergebnis bezüglich eines Unterschiedes der ischämischen Ereignisse zu erfassen, da das Studiendesign lediglich dazu ausgelegt war, unterschiedliche Blutungskomplikationen zu erfassen.

Weitere wichtige Unterschiede unserer Arbeit im Vergleich zur WOEST – Studie werden im Folgenden diskutiert. Die WOEST – Studie betrachtete als randomisierte prospektive Studie ein selektiertes Patientengut, ausgesucht nach bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien. In unserer Analyse wurde ein nicht randomisiertes *real-life* Kollektiv von 237 Patienten observiert, welches auch ältere und kränkere Patienten enthielt, die sonst in randomisierten Studien meist nur unzureichend abgebildet werden. Die Patienten in unserer Studie erhielten die PCI zur Hälfte aufgrund eines ACS. In dieser Situation ist auch unter Verwendung der DOAKs die dringende Notwendigkeit und der Nutzen einer zumindest kurzzeitigen TAT (OAK + ASS + P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonist) zur Prävention erneuter ischämischer Ereignisse, wie Stentthrombose und Myokardinfarkt gesichert (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018) (Gargiulo, Goette et al. 2019). So wurde auch in der von Gargiulo et al. 2019 durchgeführten Metaanalyse der DOAK Vergleichsstudien von DAT und TAT signifikant mehr kardiale ischämische Ereignisse, wie Stentthrombosen unter DAT in den ersten Wochen nach PCI beobachtet, was den Vorteil der Senkung des Blutungsrisikos relativiert (Gargiulo, Goette et al. 2019). Das Risiko für Stentthrombosen und andere ischämische Ereignisse ist besonders in den ersten Wochen nach PCI deutlich erhöht, da die freiliegenden und noch nicht mit einer schützenden Endothelschicht bedeckten Stentstreben einen trombogenen Trigger darstellen. Die in unserer Studie erfolgte DAT direkt nach PCI im akuten Koronarsyndrom kann daher eine mögliche Erklärung für das von uns beobachtete vermehrte Auftreten von MACCE in der DAT Gruppe sein. In der WOEST Studie erhielten die meisten Patienten (73 %) eine elektive PCI (Dewilde, Oirbans et al. 2013),

welche mit einem niedrigerem Risiko für unerwünschte ischämische Ereignisse im Vergleich zum ACS einhergeht (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018) (Knuuti, Wijns et al. 2019). Dies könnte erklären, warum eine DAT in der WOEST – Studie nicht mit einem gehäuften Auftreten ischämischer Komplikationen einherging.

Bemerkenswert an der WOEST – Studie ist außerdem, dass keine Aussage über die Adhärenz der Patienten in Hinblick auf die Medikamenteneinnahme getroffen werden konnte, das heißt die tatsächliche Adhärenz zur Einnahme der randomisierten Studienmedikation blieb unklar. In unserer Arbeit wurde die Medikamentenadhärenz erfasst und es zeigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse, also unter Berücksichtigung der tatsächlichen Einnahme des verordneten Therapieregimes, ein signifikanter Unterschied im Auftreten der MACCE zu Lasten der DAT Gruppe.

Bezüglich der Rate an unerwünschten Blutungsereignissen zeigte sich in unserer Studie eine ähnliche Quote wie in vorangegangenen Studien (Dewilde, Oirbans et al. 2013) (Lamberts, Olesen et al. 2012) (Fiedler, Maeng et al. 2015) und es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der DAT und der TAT Gruppe beobachtet. Dies ist erwähnenswert, da man aufgrund der Datenlage erwarten würde, dass eine TAT mit signifikant höheren Blutungsraten als eine DAT einhergeht. Auch in der WOEST – Studie hatte es in der TAT Gruppe keine signifikante Häufung von major Blutungskomplikationen gegeben (Dewilde, Oirbans et al. 2013). Lediglich ein Anstieg von minor Blutungen war in der TAT Gruppe im Vergleich zur DAT Gruppe zu verzeichnen gewesen (Dewilde, Oirbans et al. 2013). Ein nicht signifikanter Trend für mehr geringfügige Blutungskomplikationen (BARC 1) in der TAT Gruppe hatte sich auch in unserer Studie gezeigt. Es ist zu betonen, dass, anders als in der WOEST – Studie, in unserem Patientenkollektiv im TAT Arm zu einer strengen Einstellung der OAK mit einem INR von 2 im niedrigen Zielbereich unter Phenprocoumon geraten wurde oder zu einer reduzierten Rivaroxabandosis von 15 mg pro Tag. Dieses Therapieregime könnte zu der geringen Rate an major Blutungskomplikationen im TAT Arm beigetragen haben.

Hauptnachteil von VKA im Vergleich zu den DOAKs ist die schlechte Steuerbarkeit resultierend in häufig nicht im Zielbereich liegenden INR Werten. In unserer Studie fanden die meisten MACCE unter DAT mit Phenprocoumon und Clopidogrel statt, nicht allerdings unter DAT mit einem DOAK und Clopidogrel. Dies könnte darauf hindeuten, dass möglicherweise eine DAT mit einem DOAK im Vergleich zu einem VKA

vorzuziehen wäre. Um dies zu untersuchen, bedarf es allerdings weiterer klinischer Studien.

In unserer Studie wurde, wie auch in der WOEST – Studie, in der Mehrzahl der Fälle (> 90 %) Clopidogrel als P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonist verordnet und zu einem geringen Anteil auch die potenteren P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten Prasugrel und Ticagrelor. Es gibt kaum Daten zur TAT mit den potenten P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten, Prasugrel und Ticagrelor. Eine Studie von Sarafoff et al. hatte ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko unter TAT mit Prasugrel im Vergleich zu TAT mit Clopidogrel gezeigt (Sarafoff, Martischnig et al. 2013). Eine TAT mit den potenten P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten Prasugrel und Ticagrelor wird in den aktuellen Leitlinien nicht empfohlen (Klasse III) (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018).

Die aktuellen Empfehlungen gehen zunehmend in Richtung einer individualisierten, patientenbezogenen antithrombotischen Therapie in Abhängigkeit vom Ischämie – und Blutungsrisiko. Beispielsweise sollte bei bestimmten Komorbiditäten, wie zum Beispiel nach einer stattgehabten major Blutung eine TAT kritisch hinterfragt werden (Knuuti, Wijns et al. 2019) (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018). In den aktuellen 2018 und 2020 erschienen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird weiterhin eine TAT für einen sehr kurzen Zeitraum von 1 – 3 Monaten nach PCI empfohlen und zudem sollte, wenn möglich ein DOAK dem VKA vorgezogen werden (Neumann, Sousa-Uva et al. 2018).

Unabhängig vom Therapieregime, DAT oder TAT, sollte außerdem das individuelle Risiko eines Patienten bezüglich Blutung und thromboembolischen Ereignissen regelmäßig reevaluiert werden und die Therapie abhängig vom Patientenrisiko stetig angepasst werden.

5. Zusammenfassung

Bei mehr als 20 % der Patienten, die eine perkutane Koronarintervention erhalten, besteht zusätzlich zur dualen Plättchenhemmung mit ASS und einem P2Y₁₂ – Rezeptor – Antagonisten zusätzlich die Indikation zur dauerhaften oralen Antikoagulation, vor allem aufgrund von Vorhofflimmern, mit steigender Tendenz bei zunehmender Alterung der Bevölkerung (Hindricks, Potpara et al. 2020). Dieses Dilemma stellt den klinischen Alltag vor eine Herausforderung aufgrund des Spagates zwischen einem Risiko für Ischämien und Blutungen.

Zum damaligen Zeitpunkt galt nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, basierend auf der WOEST – Studie (Dewilde, Oirbans et al. 2013), dass eine DAT anstelle einer TAT (Klasse I) bei einem selektiven Patientengut erwogen werden kann (Klasse IIb) (Windecker, Kolh et al. 2014).

Ziel dieser Arbeit war es, anhand eines Patientengutes aus dem klinischen Alltag, zwei medikamentöse Therapiestrategien, DAT und TAT, hinsichtlich des Auftretens vom MACCE (primärer Endpunkt) und Blutungen (sekundärer Endpunkt) zu analysieren.

Die Hauptergebnisse dieser Arbeit waren eine signifikante Häufung ischämischer Ereignisse unter DAT. DAT war in dieser Arbeit ein unabhängiger Prädiktor für MACCE. In Hinblick auf Blutungskomplikationen zeigte sich in beiden Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied. In der TAT Gruppe zeigte sich jedoch ein nicht signifikanter Trend hin zu mehr leichten Blutungsereignissen (BARC 1). In beiden Gruppen kam es zu keinen letalen Blutungskomplikationen.

6. Literaturverzeichnis

Agnelli, G., A. Gallus, S. Z. Goldhaber, S. Haas, M. V. Huisman, R. D. Hull, A. K. Kakkar, F. Misselwitz, S. Schellong and O. D.-D. S. Investigators (2007). "Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor BAY 59-7939 in Patients With Acute Symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study." *Circulation* **116**(2): 180-187.

Aradi, D., R. F. Storey, A. Komócsi, D. Trenk, D. Gulba, R. G. Kiss, S. Husted, L. Bonello, D. Sibbing, J. P. Collet and K. Huber (2014). "Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention." *Eur Heart J* **35**(4): 209-215.

Arbeitsgemeinschaft-der-Wissenschaftlichen-Medizinischen-Fachgesellschaften (2015). "AWMF Leitlinien Register Nr. 065/002, Klasse S2k, Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie [Zugriff am 04.01.2019]."

Arbeitsgemeinschaft-der-Wissenschaftlichen-Medizinischen-Fachgesellschaften (2019). "AWMF-Register-Nr.: nvl-004, Nationale VersorgungsLeitlinie: Chronische KHK, Langfassung 5. Auflage, 2019 Version 1 [Zugriff am 04.11.2019]."

Baumgartner, H., V. Falk, J. J. Bax, M. De Bonis, C. Hamm, P. J. Holm, B. Iung, P. Lancellotti, E. Lansac, D. Rodriguez Munoz, R. Rosenhek, J. Sjogren, P. Tornos Mas, A. Vahanian, T. Walther, O. Wendler, S. Windecker, J. L. Zamorano and E. S. C. S. D. Group (2017). "2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease." *Eur Heart J* **38**(36): 2739-2791.

Bentzon, J. F., F. Otsuka, R. Virmani and E. Falk (2014). "Mechanisms of plaque formation and rupture." *Circ Res* **114**(12): 1852-1866.

Bundesärztekammer, Kassenärztliche-Bundesvereinigung and Arbeitsgemeinschaft-der-Wissenschaftlichen-Medizinischen-Fachgesellschaften (2016). "Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK Langfassung 4. Auflage Version 1." AWMF-Register-Nr.: nvl-004.

Busch, M. A. and R. Kuhnert (2017). "12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland." *Journal of Health Monitoring* **2**(1): 64-69.

Camm, A. J., P. Kirchhof, G. Y. H. Lip, U. Schotten, I. Savelieva, S. Ernst, I. C. Van Gelder, N. Al-Attar, G. Hindricks, B. Prendergast, H. Heidbuchel, O. Alfieri, A. Angelini, D. Atar, P. Colonna, R. De Caterina, J. De Sutter, A. Goette, B. Gorenek, M. Helder, S. H. Hohloser, P. Kolh, J.-Y. Le Heuzey, P. Ponikowski, F. H. Rutten, A. Vahanian, A. Auricchio, J. Bax, C. Ceconi, V. Dean, G. Filippatos, C. Funck-Brentano, R. Hobbs, P. Kearney, T. McDonagh, B. A. Popescu, Z. Reiner, U. Sechtem, P. A. Sirnes, M. Tenders, P. E. Vardas, P. Widimsky, P. E. Vardas, V. Agladze, E. Aliot, T. Balabanski, C. Blomstrom-Lundqvist, A. Capucci, H. Crijns, B. Dahlöf, T. Folliguet, M. Glikson, M. Goethals, D. C. Gulba, S. Y. Ho, R. J. M. Klautz, S. Kose, J. McMurray, P. Perrone Filardi, P. Raatikainen, M. J. Salvador, M. J. Schalij, A. Shpektor, J. Sousa, J. Stepinska,

H. Uetoa, J. L. Zamorano and I. Zupan (2010). "Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)." European Heart Journal **31**(19): 2369-2429.

Collet, J.-P., H. Thiele, E. Barbato, O. Barthélémy, J. Bauersachs, D. L. Bhatt, P. Dendale, M. Dorobantu, T. Edvardsen, T. Folliguet, C. P. Gale, M. Gilard, A. Jobs, P. Jüni, E. Lambrinou, B. S. Lewis, J. Mehilli, E. Meliga, B. Merkely, C. Mueller, M. Roffi, F. H. Rutten, D. Sibbing, G. C. M. Siontis, M. Chettibi, H. G. Hayrapetyan, B. Metzler, R. Najafov, V. I. Stelmashok, M. Claeys, Z. Kušljugić, P. M. Gatzov, B. Skoric, G. Panayi, M. Mates, R. Sorensen, K. Shokry, T. Marandi, O. A. Kajander, P. Commeau, A. Aladashvili, S. Massberg, D. Nikas, D. Becker, I. J. Guðmundsdóttir, A. J. Peace, R. Beigel, C. Indolfi, N. Aidargaliyeva, S. Elezi, M. Beishenkulov, A. Maca, O. Gustiene, P. Degrell, A. Cassar Maempel, V. Ivanov, P. Damman, S. Kedev, T. K. Steigen, J. Legutko, J. Morais, D. Vinereanu, D. Duplyakov, M. Zavatta, M. Pavlović, M. Orban, M. Bunc, B. Ibañez, R. Hofmann, O. Gaemperli, Y. B. Marjeh, F. Addad, E. Tutar, A. Parkhomenko, N. Karia and E. S. D. Group (2020). "2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)." European Heart Journal **42**(14): 1289-1367.

Connolly, S. J., M. D. Ezekowitz, S. Yusuf, J. Eikelboom, J. Oldgren, A. Parekh, J. Pogue, P. A. Reilly, E. Themeles, J. Varrone, S. Wang, M. Alings, D. Xavier, J. Zhu, R. Diaz, B. S. Lewis, H. Darius, H.-C. Diener, C. D. Joyner and L. Wallentin (2009). "Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation." New England Journal of Medicine **361**(12): 1139-1151.

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

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

Fiedler, K. A., M. Maeng, J. Mehilli, S. Schulz-Schupke, R. A. Byrne, D. Sibbing, P. Hoppmann, S. Schneider, M. Fusaro, I. Ott, S. D. Kristensen, T. Ibrahim, S. Massberg, H. Schunkert, K. L. Laugwitz, A. Kastrati and N. Sarafoff (2015). "Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial." J Am Coll Cardiol **65**(16): 1619-1629.

Gargiulo, G., A. Goette, J. Tijssen, L. Eckardt, T. Lewalter, P. Vranckx and M. Valgimigli (2019). "Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials." Eur Heart J **40**(46): 3757-3767.

Habash, F. and S. Vallurupalli (2017). "Challenges in management of left ventricular thrombus." Ther Adv Cardiovasc Dis **11**(8): 203-213.

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

Hindricks, G., T. Potpara, N. Dagres, E. Arbelo, J. J. Bax, C. Blomstrom-Lundqvist, G. Boriani, M. Castella, G. A. Dan, P. E. Dilaveris, L. Fauchier, G. Filippatos, J. M. Kalman, M. La Meir, D. A. Lane, J. P. Lebeau, M. Lettino, G. Y. H. Lip, F. J. Pinto, G. N. Thomas, M. Valgimigli, I. C. Van Gelder, B. P. Van Putte, C. L. Watkins and E. S. C. S. D. Group (2020). "2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)." Eur Heart J.

Holstiege, J., M. K. Akmatov, A. Steffen and J. Bätzing (2020). "Die ischämische Herzerkrankung in der vertragsärztlichen Versorgung - Zeitliche Trends und regionale Variationen. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi)." Versorgungsatlas-Bericht 20/04.

Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C., S. European Association for Cardio-Thoracic, A. Vahanian, O. Alfieri, F. Andreotti, M. J. Antunes, G. Baron-Esquivias, H. Baumgartner, M. A. Borger, T. P. Carrel, M. De Bonis, A. Evangelista, V. Falk, B. Jung, P. Lancellotti, L. Pierard, S. Price, H. J. Schafers, G. Schuler, J. Stepinska, K. Swedberg, J. Takkenberg, U. O. Von Oppell, S. Windecker, J. L. Zamorano and M. Zembala (2012). "Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)." Eur Heart J **33**(19): 2451-2496.

Kirchhof, P., S. Benussi, D. Kotecha, A. Ahlsson, D. Atar, B. Casadei, M. Castella, H.-C. Diener, H. Heidbuchel, J. Hendriks, G. Hindricks, A. S. Manolis, J. Oldgren, B. A. Popescu, U. Schotten, B. Van Putte and P. Vardas (2016). "2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS." European Heart Journal **37**(38): 2893-2962.

Knuuti, J., W. Wijns, A. Saraste, D. Capodanno, E. Barbato, C. Funck-Brentano, E. Prescott, R. F. Storey, C. Deaton, T. Cuisset, S. Agewall, K. Dickstein, T. Edvardsen, J. Escaned, B. J. Gersh, P. Svitil, M. Gilard, D. Hasdai, R. Hatala, F. Mahfoud, J. Masip, C. Muneretto, M. Valgimigli, S. Achenbach, J. J. Bax and E. S. C. S. D. Group (2019). "2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes." Eur Heart J.

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

Lamberts, M., G. H. Gislason, J. B. Olesen, S. L. Kristensen, A. M. Schjerning Olsen, A. Mikkelsen, C. B. Christensen, G. Y. Lip, L. Kober, C. Torp-Pedersen and M. L. Hansen (2013). "Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention." J Am Coll Cardiol **62**(11): 981-989.

Lamberts, M., J. B. Olesen, M. H. Ruwald, C. M. Hansen, D. Karasoy, S. L. Kristensen, L. Kober, C. Torp-Pedersen, G. H. Gislason and M. L. Hansen (2012). "Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study." Circulation **126**(10): 1185-1193.

Lip, G. Y., R. Nieuwlaat, R. Pisters, D. A. Lane and H. J. Crijns (2010). "Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation." Chest **137**(2): 263-272.

Mehran, R., S. V. Rao, D. L. Bhatt, C. M. Gibson, A. Caixeta, J. Eikelboom, S. Kaul, S. D. Wiviott, V. Menon, E. Nikolsky, V. Serebruany, M. Valgimigli, P. Vranckx, D. Taggart, J. F. Sabik, D. E. Cutlip, M. W. Krucoff, E. M. Ohman, P. G. Steg and H. White (2011). "Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials." A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium **123**(23): 2736-2747.

Mehta, S. R., S. Yusuf, R. J. Peters, M. E. Bertrand, B. S. Lewis, M. K. Natarajan, K. Malmberg, H. Rupprecht, F. Zhao, S. Chrolavicius, I. Copland, K. A. Fox and I. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (2001). "Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study." Lancet **358**(9281): 527-533.

Neumann, F. J., M. Sousa-Uva, A. Ahlsson, F. Alfonso, A. P. Banning, U. Benedetto, R. A. Byrne, J. P. Collet, V. Falk, S. J. Head, P. Juni, A. Kastrati, A. Koller, S. D. Kristensen, J. Niebauer, D. J. Richter, P. M. Seferovic, D. Sibbing, G. G. Stefanini, S. Windecker, R. Yadav, M. O. Zembala and E. S. C. S. D. Group (2018). "2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization." Eur Heart J.

Patel, M. R., K. W. Mahaffey, J. Garg, G. Pan, D. E. Singer, W. Hacke, G. Breithardt, J. L. Halperin, G. J. Hankey, J. P. Piccini, R. C. Becker, C. C. Nessel, J. F. Paolini, S. D. Berkowitz, K. A. A. Fox and R. M. Califf (2011). "Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation." New England Journal of Medicine **365**(10): 883-891.

Pisters, R., D. A. Lane, R. Nieuwlaat, C. B. de Vos, H. J. Crijns and G. Y. Lip (2010). "A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey." Chest **138**(5): 1093-1100.

Sarafoff, N., A. Martischinig, J. Wealer, K. Mayer, J. Mehilli, D. Sibbing and A. Kastrati (2013). "Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with

drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation." J Am Coll Cardiol **61**(20): 2060-2066.

Schupke, S., F. J. Neumann, M. Menichelli, K. Mayer, I. Bernlochner, J. Wohrle, G. Richardt, C. Liebetrau, B. Witzenbichler, D. Antoniucci, I. Akin, L. Bott-Flugel, M. Fischer, U. Landmesser, H. A. Katus, D. Sibbing, M. Seyfarth, M. Janisch, D. Boncompagni, R. Hilz, W. Rottbauer, R. Okrojek, H. Mollmann, W. Hochholzer, A. Migliorini, S. Cassese, P. Mollo, E. Xhepa, S. Kufner, A. Strehle, S. Leggewie, A. Allali, G. Ndrepepa, H. Schuhlen, D. J. Angiolillo, C. W. Hamm, A. Hapfelmeier, R. Tolg, D. Trenk, H. Schunkert, K. L. Laugwitz, A. Kastrati and I.-R. T. Investigators (2019). "Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes." N Engl J Med **381**(16): 1524-1534.

Statistisches Bundesamt (2017). "Gesundheit Todesursachenstatistik in Deutschland 2015." Fachserie 12 Reihe 4.

Statistisches Bundesamt (2017). "Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Kosten." Pressemitteilung vom 29.09.2017 - 347/17.

Suttorp, N., M. Möckel, B. Siegmund and M. Dietel (2016). Harrisons Innere Medizin. Berlin, ABW Wissenschaftsverlag, Gerog Thieme Verlag.

Valgimigli, M., H. Bueno, R. A. Byrne, J. P. Collet, F. Costa, A. Jeppsson, P. Juni, A. Kastrati, P. Kolh, L. Mauri, G. Montalescot, F. J. Neumann, M. Petricevic, M. Roffi, P. G. Steg, S. Windecker, J. L. Zamorano, G. N. Levine, E. S. C. S. D. Group, E. S. C. C. f. P. Guidelines and E. S. C. N. C. Societies (2018). "2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)." Eur Heart J **39**(3): 213-260.

Wallentin, L., R. C. Becker, A. Budaj, C. P. Cannon, H. Emanuelsson, C. Held, J. Horrow, S. Husted, S. James, H. Katus, K. W. Mahaffey, B. M. Scirica, A. Skene, P. G. Steg, R. F. Storey and R. A. Harrington (2009). "Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes." New England Journal of Medicine **361**(11): 1045-1057.

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

Windecker, S., P. Kolh, F. Alfonso, J. P. Collet, J. Cremer, V. Falk, G. Filippatos, C. Hamm, S. J. Head, P. Juni, A. P. Kappetein, A. Kastrati, J. Knuuti, U. Landmesser, G.

Laufer, F. J. Neumann, D. J. Richter, P. Schauerte, M. S. Uva, G. G. Stefanini, D. P. Taggart, L. Torracca, M. Valgimigli, W. Wijns, A. Witkowski, K. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa, s. Europejskie Stowarzyszenie Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej do spraw rewaskularyzacji miesnia and I. European Association for Percutaneous Cardiovascular (2014). "[2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization]." Kardiol Pol **72**(12): 1253-1379.

Wiviott, S. D., E. Braunwald, C. H. McCabe, G. Montalescot, W. Ruzyllo, S. Gottlieb, F.-J. Neumann, D. Ardissino, S. De Servi, S. A. Murphy, J. Riesmeyer, G. Weerakkody, C. M. Gibson and E. M. Antman (2007). "Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes." New England Journal of Medicine **357**(20): 2001-2015.

Wohlschlaeger, J., S. Bertram, D. Theegarten, T. Hager and H. A. Baba (2015). "[Coronary atherosclerosis and progression to unstable plaques : Histomorphological and molecular aspects]." Herz **40**(6): 837-844.

Wustrow, I., N. Sarafoff, B. Haller, L. Rossner, D. Sibbing, S. Schupke, T. Ibrahim, A. Anetsberger, H. Schunkert, K. L. Laugwitz, A. Kastrati and I. Bernlochner (2018). "Real clinical experiences of dual versus triple antithrombotic therapy after percutaneous coronary intervention." Catheter Cardiovasc Interv

Zeymer, U., A. Becher, E. Jennings, S. Johansson and M. Westergaard (2017). "Systematic review of the clinical impact of dual antiplatelet therapy discontinuation after acute coronary syndromes." Eur Heart J Acute Cardiovasc Care **6**(6): 522-531.

7. Danksagung

Mein Dank gilt allen Personen und Einrichtungen, die mich während meiner Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Zuerst danke ich recht herzlich meiner Doktormutter PD Dr. Maria Isabell Bernlochner für die Überlassung des Themas und die hervorragende persönliche Betreuung. Ich danke Ihr für die hilfreichen fachlichen Ratschläge und die konstruktive Kritik sowie die kritische Durchsicht meiner Arbeit. Ich schätze mich wirklich glücklich eine solche Doktormutter gefunden zu haben.

Ferner danke ich Prof. Adnan Kastrati für die kompetente Betreuung als Mentor. Zudem danke ich Dr. Isabel Wustrow für die engagierte Unterstützung in allen Belangen meiner Dissertation, insbesondere für Ihre stetige Hilfsbereitschaft und die wertvollen Anregungen.

Zudem danke ich Prof. Karl-Ludwig Laugwitz sowie dem gesamten Team der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar für die Unterstützung während der Arbeit zu meiner Promotion.

Ganz besonders möchte ich meinen Freunden danken. Ich konnte mich stets auf sie verlassen und auf hilfreiche Unterstützung sowie wertvolle Ablenkung zur rechten Zeit bauen. Besonders danke ich Daniel Schmidt für ein stets offenes Ohr bei jeglichen Problemen und für unsere fast wöchentlichen Telefonate mit vielen beruhigenden, aufbauenden und motivierenden Worten. Ich danke Max Backert für die kompetente Hilfe bei all meinen EDV-Problemen.

Mein Dank gilt meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und meinen Geschwistern für Ihre Unterstützung.

Mein allergrößter Dank gilt meinem Mann Flo, der mich zu jeder Zeit und in jeder Hinsicht während meines Studiums und meiner Promotion unterstützt hat. Ich danke Flo und Kurt für Ihre Liebe und Geduld.